

# **HÉRÉDITÉ MENDÉLIENNE**

**Prof. Guimogo DOLO, M.Sc., PhD**

# INTRODUCTION

- Une maladie **congénitale** est présente à la naissance.
- Les maladies qui se développent pendant l'enfance et la vie adulte ne sont pas **congénitales**.
- Une maladie **acquise** résulte de l'action d'une cause **extérieure** comme une **infection** (bactérie, virus, parasite), un empoisonnement ou un accident.
- Une maladie **génétique** résulte du **dysfonctionnement** d'un ou plusieurs gènes. Quand une maladie résulte du **dysfonctionnement** d'un seul gène, elle est dite **monofactorielle** ou **monogénique** (ces deux termes sont équivalents).
- Une maladie **génétique** peut ne pas être **héréditaire**. Le terme de **maladie héréditaire** est aujourd'hui réservé aux **maladies génétiques** et on préfère utiliser le terme de maladie **transmissible** quand la cause n'est pas **génétique**.

# GÉNÉRALITÉS

- De nombreuses maladies **génétiques** importantes proviennent d'une **mutation** affectant un gène unique.
- Environ 14 000 caractères dirigés par des gènes uniques (**monogéniques**) sont définis chez l'être humain.
  - 13 000 sont situés sur les **autosomes**
  - 788 sont portés par le **chromosome X**
  - 43 sont sur le **chromosome Y**

# GÉNÉRALITÉS

## A- Définition

- **Maladies multifactorielles**: elles proviennent d'une combinaison de causes génétiques et environnementales diverses.

Anomalies congénitales telles que:

- le bec-de-lièvre et la fissure palatine,
- la sténose du pylore (occlusion de l'estomac)
- les malformations du tube neural (*spina bifida* et anencéphalie).

- **Hérédité monogénique** (hérédité monofactorielle ou d'hérédité mendélienne):

- transmission des maladies génétiques dues à une mutation dans un seul gène.

# GÉNÉRALITÉS

## B-Notions fondamentales

- Le noyau des cellules humaines (somatiques) comportent 46 chromosomes
  - **Autosomes:** 22 paires de chromosomes qui sont identiques dans les deux sexes.
  - **Gonosomes:** chromosomes sexuels(X et Y).
  - **Mutation:** n'est pas toujours synonyme de pathologie. Une mutation peut n'avoir aucune conséquence sur le phénotype (mutation silencieuse ou polymorphisme);
  - **Allèle morbide:** quand la mutation du gène entraîne une maladie

# GÉNÉRALITÉS

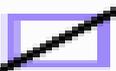
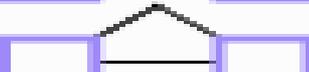
## **C- La dominance et la récessivité des allèles**

- Les notions de dominance et de récessivité sont fondamentales pour comprendre l'hérédité monogénique
- Elles définissent les relations entre les deux allèles situés au même locus sur les chromosomes homologues.

## **D- L'arbre généalogique**

La construction de l'arbre généalogique utilise des symboles internationaux.

## ***Symboles utilisés pour la réalisation d'un arbre généalogique***

	Individu de sexe masculin	
	Individu de sexe féminin	
	Individu de sexe inconnu	
	Grossesse en cours	
		Individus sains
		Individus atteints
		Individus décédés
	Femme conductrice (maladies liées à l'X)	
	Mariage	
	Mariage consanguin	
	Jumeaux	
	Jumeaux monozygotes	
	Fausse couche	
	Interruption médicale de grossesse	

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE DOMINANTE

## A- Définition

- Les maladies à transmission autosomique dominante (AD) touchent environ 1 individu sur 200.
- Les gènes impliqués localisés sur les autosomes.
- L'allèle muté responsable de la maladie est dominant sur l'allèle "sauvage": **la maladie s'exprime chez l'hétérozygote.**

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE DOMINANTE

## B- Caractéristiques des maladies AD

- Les deux sexes sont atteints avec la même fréquence.
- La transmission de la maladie peut se faire par les deux **sexes**;
- Tout sujet porteur d'un allèle morbide **AD** a un risque de **50%** ( $1/2$ ) de le transmettre à ses enfants quelque soit leur sexe.
- Les sujets atteints se retrouvent sur plusieurs générations et leur répartition apparaît verticale sur **l'arbre généalogique**
- Les sujets atteints naissent toujours d'un parent porteur du même caractère (sauf **mutation**).
- Un sujet atteint a la **moitié** de ses descendants atteints (statistiquement).
- Un sujet sain a tous ses enfants **indemnes**. On n'observe pas particulièrement de consanguinité.
- Le caractère peut apparaître par **mutation**, puis se transmettre, ou, si les tares sont sévères, être éliminé rapidement.

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE DOMINANTE

## C- Exemples de maladie AD

- Hypercholestérolémie familiale : maladie due à une anomalie du gène du récepteur pour le cholestérol LDL.
- Achondroplasie : nanisme présent à la naissance dû à une mutation dans le gène FGFR3.
- Chorée de Huntington : maladie neurologique dégénérative de l'adulte.
- La polydactylie
- Achondroplasie
- Aniridie,
- Maladie de Marfan
- Myotonie de Steinert
- Polydactylie
- Polypose colique multiple

# Autosomique dominante

Cas le plus fréquent : Aa x AA (mariage d'un sujet Hétérozygote atteint et d'un sujet normal).

Génotype parental

Aa

×

AA

Gamètes  
(fréquence)

a  
(1/2)

A  
(1/2)

A  
(1)

Génotype descendance  
(fréquence)

Aa  
(1/2)

AA  
(1/2)

Phénotype

malade

normal

--> Gamètes  
(fréquence)

a  
(1/2)

A  
(1/2)

A  
(1)

Aa  
(1/2)

AA  
(1/2)

<-- Génotype descendance  
(fréquence)

(a)  
malade

(A)  
normal

<-- Phénotype descendance

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

## A- Définition

- Les gènes responsables des maladies transmises sur le mode autosomique récessif (AR) sont localisés sur les autosomes.
- L'allèle muté responsable de la maladie est récessif sur l'allèle sauvage;
- **Les hétérozygotes sont sains** et la maladie ne s'exprime que chez l'homozygote

# Autosomique récessif

Cas le plus fréquent : Aa x Aa (mariage de 2 sujets hétérozygotes bien portants).

Génotype parental: Aa \* Aa

Génotype parental: Aa \* Aa

--> Gamètes  
(fréquence)

	A (1/2)	a (1/2)
A (1/2)	AA (1/4)	Aa (1/4)
a (1/2)	Aa (1/4)	aa (1/4)

-- Génotype descendance  
(fréquence)

Phénotype normal (A)

Phénotype malade (a)

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

## B- Caractéristiques des maladies AR

- Les deux sexes sont atteints avec une fréquence égale.
- Les deux parents sont en général sains mais sont **obligatoirement hétérozygotes**.
- On observe un excès **d'unions consanguines** chez les parents de sujets atteints.
- Pour une maladie rare, les sujets atteints naissent en général de parents **normaux**.
- Il y a en moyenne dans les fratries **un** sujet atteint pour **trois** sujets sains.
- Un sujet atteint qui se marie à un sujet **normal** non apparenté donne habituellement naissance à des enfants **normaux**.
- Quand une mutation se constitue, elle ne s'exprime pas chez les sujets qui la portent.

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

## C- Exemples de maladies AR

- La **mucoviscidose** est due à des mutations dans le gène CFTR
- La **drépanocytose** et les **thalassémies** sont des pathologies génétiques AR de l'hémoglobine
- La plupart des maladies héréditaires du **métabolisme** (phénylcétonurie, galactosémie...)
- Les VI types de **glycogénose** et les VI types de **mucopolysaccharidoses**, sauf la Maladie de Hunter : RLX)
- La plupart des troubles du métabolisme des **acides aminés** : phénylcétonurie, tyrosinose, cystinose, leucinose, etc...
- De nombreuses anomalies du métabolisme des **lipides**.
- Maladie de Wilson.
- De nombreux troubles de l'hormonosynthèse, thyroïdienne et surrénalienne surtout.
- Déficits en facteurs I, II, V, VII, XII, XIII.

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

## D- Particularités de l'hérédité AR

### La consanguinité

- Union entre sujets apparentés
- Dans cette situation, l'homme et la femme ont un risque plus grand d'avoir reçu de leur ancêtre commun, à un locus donné, un allèle identique et d'avoir des enfants homozygotes.

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

- Les gènes pathologiques sont localisés sur les chromosomes sexuels
- Le chromosome X contient environ **5% de l'ADN** du génome nucléaire (**160Mb**)
- Plus de **700 gènes** localisés sur l'X
- Les maladies dont le gène est localisé sur le chromosome X se transmettent le plus souvent sur le mode récessif lié à l'X, mais certaines sont transmises sur le mode dominant lié à l'X.

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

## A- Hérité récessive liée à l'X (RLX)

### 1- Définition

- L'allèle morbide se comporte comme un caractère récessif.
- Les femmes hétérozygotes ne sont pas atteintes mais peuvent transmettre la maladie; elles sont dites **conductrices** de la maladie.
- La maladie ne se manifeste que chez les sujets de sexe masculin (XY) ne possédant qu'une seule copie du gène (**hémizyotes**).

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

**Cas le plus fréquent:** Femme hétérozygote, donc bien portante et conductrice, épousant un homme normal

--> Gamètes  
(fréquence)

F	X	x
M	(1/2)	(1/2)
X	XX	Xx
(1/2)	(1/4)	(1/4)
Y	XY	xY
(1/2)	(1/4)	(1/4)

-- Génotypes descendance  
(fréquences)

Phénotype normal  
(1/1 filles; 1/2 garçons)

Phénotype malade (1/2 garçons)

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

## 2- Caractéristiques des maladies RLX

- Seuls les garçons sont atteints.
- Dans les formes familiales, les sujets mâles atteints se retrouvent uniquement dans la lignée maternelle.
- Il n'y a aucun sujet atteint dans la lignée paternelle et l'on n'observe jamais de transmission père-fils.
- Les sujets atteints naissent généralement de parents normaux.
- Dans la parentèle du père, tous les sujets sont normaux.
- Dans la parentèle de la mère il existe souvent des frères ou des ascendants masculins atteints.
- Les sujets atteints sont pratiquement toujours des garçons.
- Dans la fratrie des atteints, un garçon sur deux est malade, et une fille sur deux est conductrice.

# Cas particuliers de RLX

--> Gamètes (fréquence)	F	X	
	M	(1/1)	
	x	XX	← <u>Phénotype normal</u> (1/1 filles)
	(1/2)	(1/2)	
Y	XY	← <u>Phénotype normal</u> (1/1 garçons)	
(1/2)	(1/2)		

**Mariage femme normale / homme atteint:**

Génotype parental:  $XX * xY$

Tous les garçons sont normaux et indemnes de la mutation.

Toutes les filles sont normales mais HEZ conductrices.

# Cas particuliers de RLX

--> Gametes  
(frequency)

	F	X	x
M		(1/2)	(1/2)
X		Xx	xX
(1/2)		(1/4)	(1/4)
Y		X <sup>Y</sup>	x <sup>Y</sup>
(1/2)		(1/4)	(1/4)

Phenotype

	<u>normal</u>	<u>affected</u>
	1 / 2 girls	1 / 2 girls
	1 / 2 boys	1 / 2 boys

**Mariage femme heterozygote / homme atteint:**

Génotype parental: Xx \* xY

Situation rare si la mutation est sévère. La moitié des garçons sont atteints.

Les filles normales sont Hétérozygotes et Il existe des filles malades (1/2).

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

## 3- Exemples de maladie RLX

- **Dystrophie musculaire de Duchenne** (Xp21): maladie musculaire débutant vers 2 ans et entraînant une atteinte progressive de tous les muscles
- **Hémophilie A** (Xq27) : maladie due à la diminution ou à l'absence du facteur de la coagulation .
- **Daltonisme** (Xq27) : anomalie de la vision des couleurs .
- **Déficit en G6PD** (Xq27) : déficit enzymatique en glucose 6 phosphate déshydrogénase qui est une enzyme du globule rouge .
- **Angiokératose** diffuse (Maladie de Fabry)
- **Myopathie** type Duchenne
- **Incontinentia** pigmenti
- **Agammaglobulinémie** type Bruton

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

## 4- Particularités de l'hérédité RLX

### Inactivation de l'X

- Dans chacune des cellules somatiques des femmes, les allèles d'un seul chromosome X sont fonctionnels;
- L'inactivation d'un des chromosomes X se fait au hasard, à un stade précoce de l'embryogenèse.

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

## B-Hérédité dominante liée à l'X (DLX)

### 1- Définition

- Dans la transmission DLX, l'allèle morbide se comporte comme un caractère dominant et se manifeste aussi bien chez les garçons hémizygotés que chez les filles hétérozygotes (souvent à un degré de gravité moindre).

### 2- Caractéristiques des maladies DLX

- Les deux sexes peuvent être touchés par la maladie
- En général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons.
- Les femmes atteintes peuvent transmettre leur maladie aux enfants des deux sexes avec un risque de 1/2.
- Dans la descendance d'un homme atteint toutes les filles reçoivent le gène muté (pas de transmission père-fils).

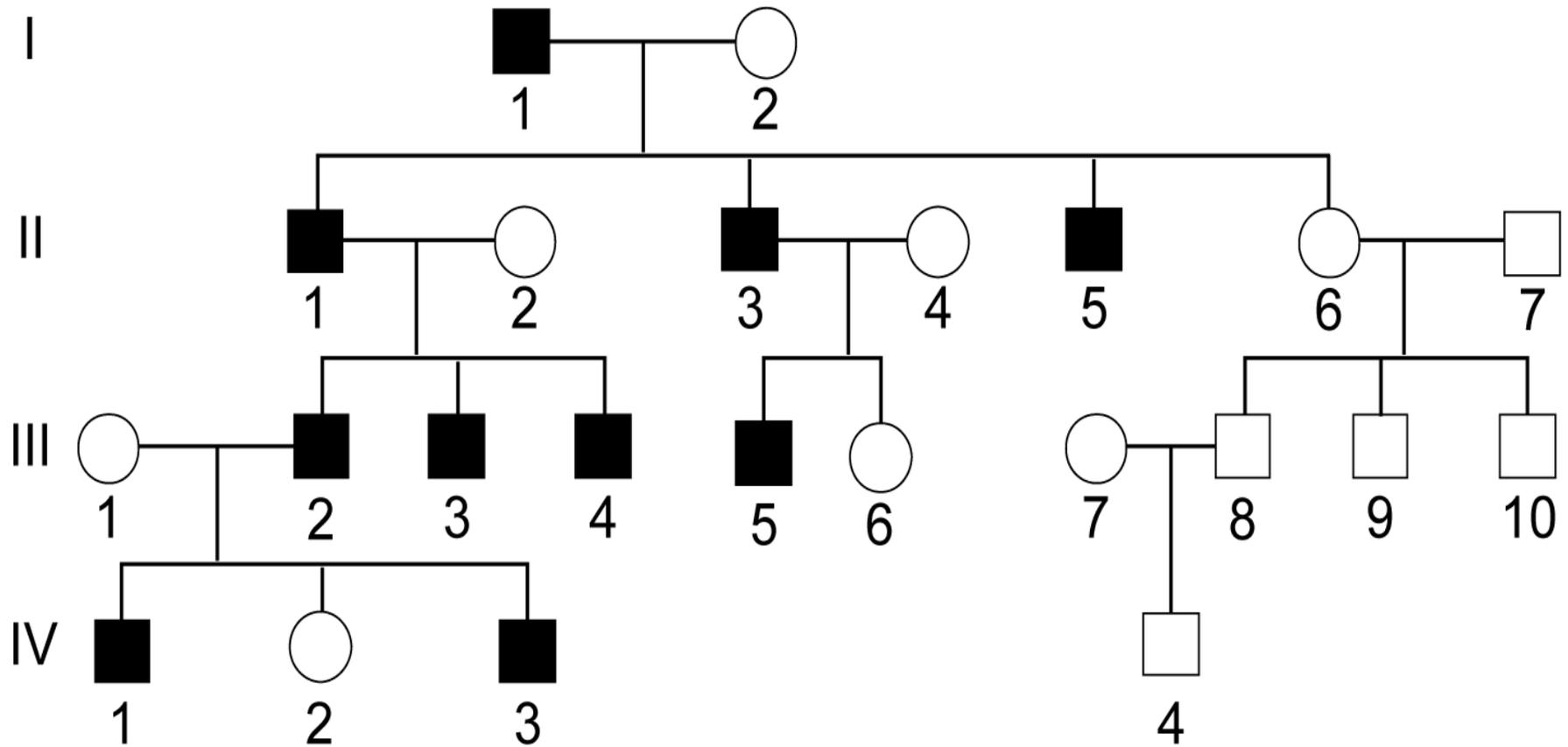
# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

## 3- Exemples de maladie DLX

- Syndrome de l'X fragile, responsable de retard mental. Il s'agit d'une mutation dite instable au sein du gène FMR1 (Xq27.3).
- Rachitisme vitaminorésistant hypophosphatémique : anomalie du récepteur de la vitamine D (Xq22).

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME Y

- Le chromosome Y plus petit (70Mb) que le chromosome X contient peu de gènes.



# HÉRÉDITE MITOCHONDRIALE

- Les cellules possèdent, outre le génome nucléaire, un deuxième système génétique constitué par **les génomes mitochondriaux**.
- Chaque cellule renferme, dans son cytoplasme, plusieurs dizaines ou centaines de mitochondries qui se divisent indépendamment du noyau et sont réparties au hasard lors des divisions cellulaires.
- Lors de la fécondation, le SPZ apporte un noyau d'origine paternelle. Le cytoplasme de l'oeuf ainsi réalisé est exclusivement d'origine maternelle.
- Par conséquent les maladies mitochondriales sont des **maladies à transmission maternelle** exclusive (mode de transmission non mendélien).
- Les gènes pathologiques sont situés dans les mitochondries

# HÉRÉDITE MITOCHONDRIALE

Une maladie due à un gène mitochondrial défectueux est transmise :

1. Uniquement par les femmes,
2. A tous ses descendants. Souvent l'anomalie génétique n'est pas présente dans toutes - mais dans une partie seulement - des mitochondries transmises à la génération suivante; alors, selon le taux de mitochondries mutées,-->
3. Expressivité variable - Note: Le terme "cytopathie mitochondriale" peut être ambigu: les cytopathies mitochondriales incluent non seulement les pathologies dues aux mutations des gènes mitochondriaux, mais aussi celles dues aux mutations des gènes nucléaires codant pour les protéines intervenant dans le métabolisme mitochondrial (enzymes de la chaîne respiratoire).

# HÉRÉDITE MITOCHONDRIALE

- Il existe des maladies héréditaires dues à des gènes mitochondriaux défectueux: **Myopathies mitochondriales**
- Exemples de maladies héréditaires mitochondriales:
  - Atrophie optique de Leber
  - Myopathies mitochondriales
  - Syndrome de Pearson ....