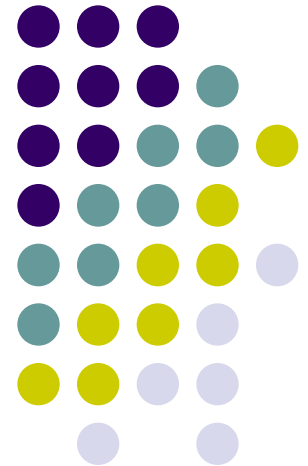
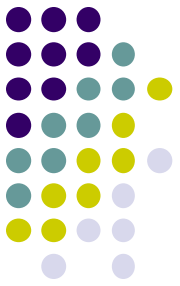


HEREDITE MENDELIENNE

R. Ndiaye Diallo

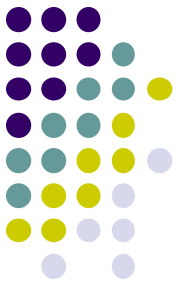


OBJECTIFS



- Définir l'hérédité mendélienne
- Dessiner un arbre généalogique
- Identifier le mode de transmission d'une maladie génétique à partir d'un arbre généalogique
- Définir la pénétrance incomplète
- Définir l'expressivité variable d'un phénotype
- Définir le mosaïcisme gonadique

PLAN



Introduction

I Définitions

II Arbre généalogique

III Modes de transmission

III-1 Hérité Autosomique

III-1-1 Dominante

III-1-2 Récessive

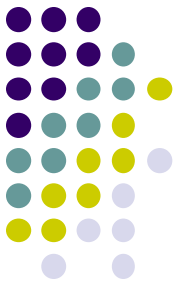
III-2 Hérité Gonosomique

III-2-1 Liée au chromosome X

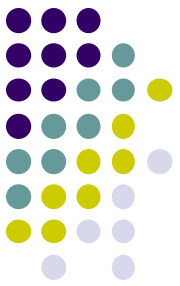
III-2-2 Liée au chromosome Y

Conclusion

DEFINITIONS

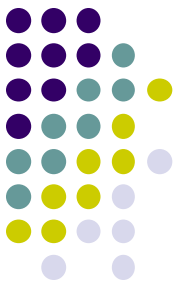


- Hérité monogénique
 - Caractérise la transmission des maladies génétiques dues à une mutation dans un seul gène
- Un gène
 - Séquence d'ADN transcrite en ARN et traduit ou non en protéine
 - Occupe un locus donné sur le chromosome
 - Peut exister sous 2 formes appelées allèles
 - Si les 2 allèles sont identiques = homozygotie
 - Si les 2 allèles sont différents = hétérozygotie



DEFINITIONS

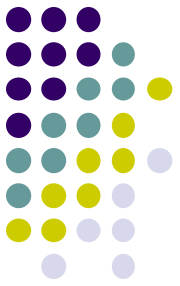
- **MUTATION**
 - Différence nucléotidique entre les 2 allèles
 - Peut toucher
 - les gonosomes (X, Y)
 - les autosomes (1 à 22)
- **Génotype**
 - Désigne la configuration des allèles à un locus donné
- **Phénotype**
 - Désigne le caractère observé



DEFINITIONS

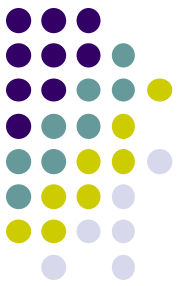
- Dominance et Récessivité
 - Définissent les relations entre les 2 allèles situés au même locus sur les chromosomes homologues
 - **Dominance**
 - Un allèle est dominant si les phénotypes homozygote et hétérozygote sont identiques
 - **Récessivité**
 - Un allèle est récessif si le phénotype ne s'exprime qu'à l'état homozygote
 - **Codominance**
 - Expression simultanée des deux allèles


ARBRE GENEALOGIQUE






- Représentation graphique de la composition d'une famille et de l'état de santé de ses membres
- Doit être reproduit sur au moins **3 générations**
- Permet d'**interpréter** le mode de transmission d'un phénotype
- Utilise des symboles internationaux



ARBRE GENEALOGIQUE






Individu de sexe masculin 


Nombre d'enfants  


Individu de sexe féminin 

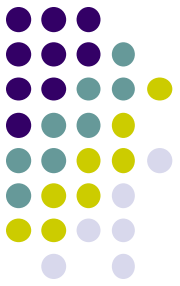
Individus atteints  

Sexe non connu 


Individus décédés  

Individu hétérozygote pour une maladie récessive 

Femme conductrice d'une maladie liée au chromosome X 



ARBRE GENEALOGIQUE

Mort prénatale  20 SA

Avortement spontané du premier trimestre



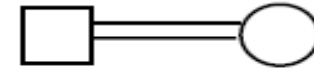
Enfant adopté



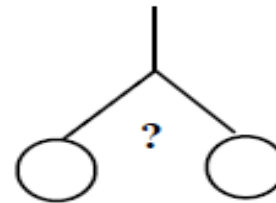
Mariage



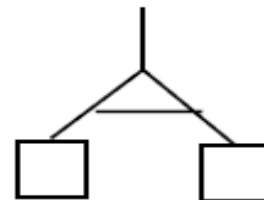
Mariage consanguin



Jumeaux de zygote non connue



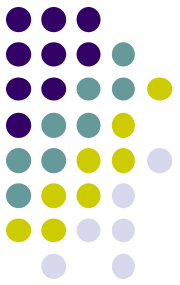
Jumeaux monozygotes





Modes de transmission

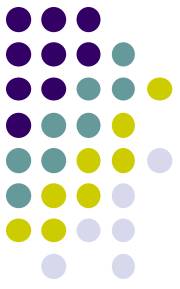
- Autosomique
 - dominant
 - récessif
- Gonosomique
 - Dominant lié au chromosome X
 - Récessif lié au chromosome X



HEREDITE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

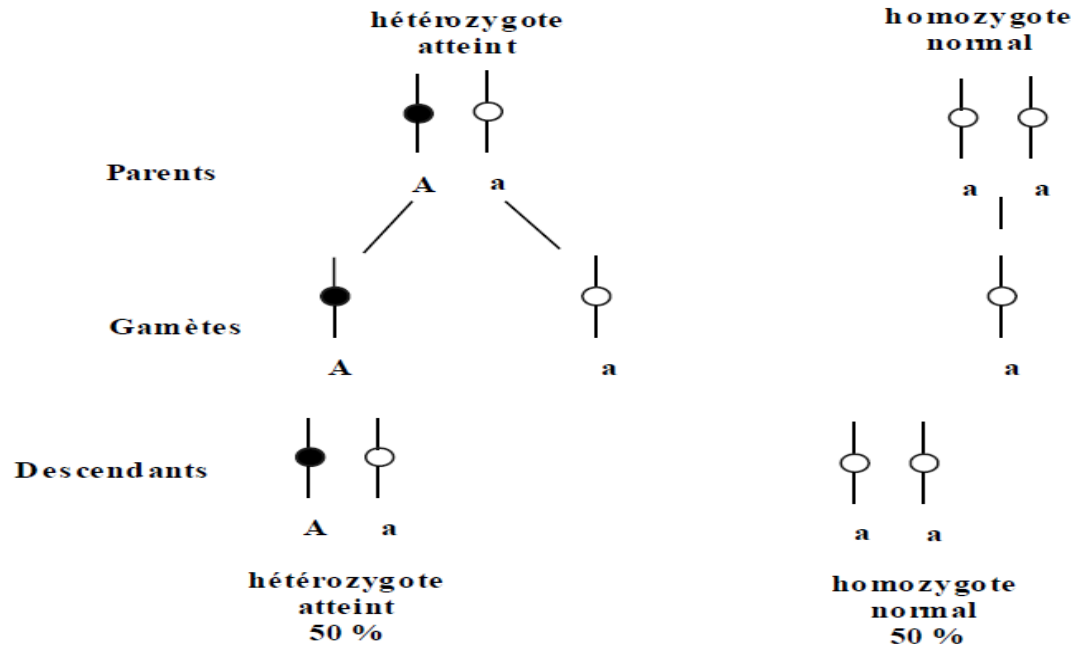
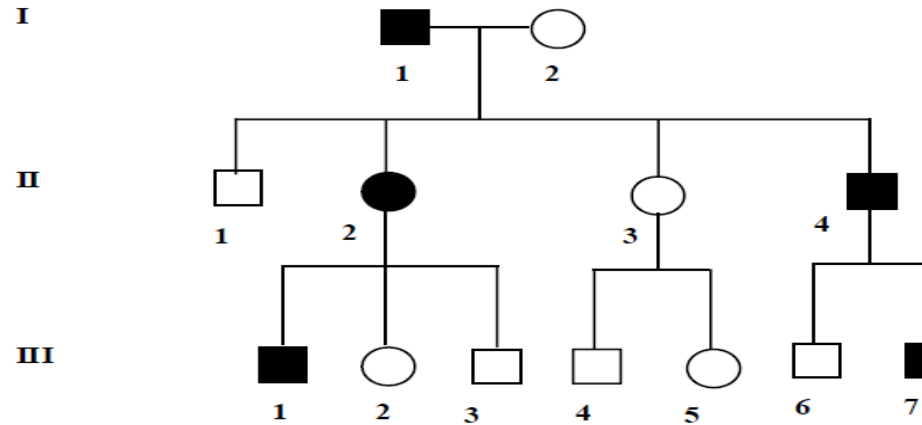
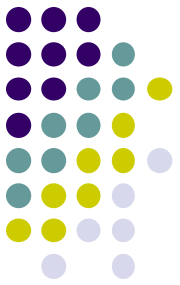
- Définition
 - Un caractère est dit dominant quand il est déterminé par un gène qui se manifeste à l'état hétérozygote
 - aa = génotype normal
 - Aa, AA = génotype malade

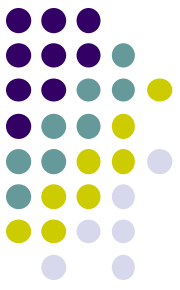
HEREDITE AUTOSOMIQUE DOMINANTE



- Critères de reconnaissance
 - Les 2 sexes sont atteints avec la même fréquence
 - Les malades naissent d'un parent malade = **transmission verticale**
 - Les malades naissent d'un mariage entre un hétérozygote malade et un homozygote normal
 - Un enfant sur 2 est malade : **risque 50%**
 - Les malades se retrouvent sur plusieurs générations

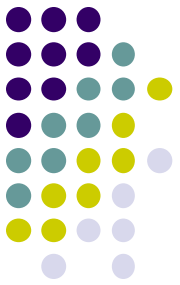
HEREDITE AUTOSOMIQUE DOMINANTE





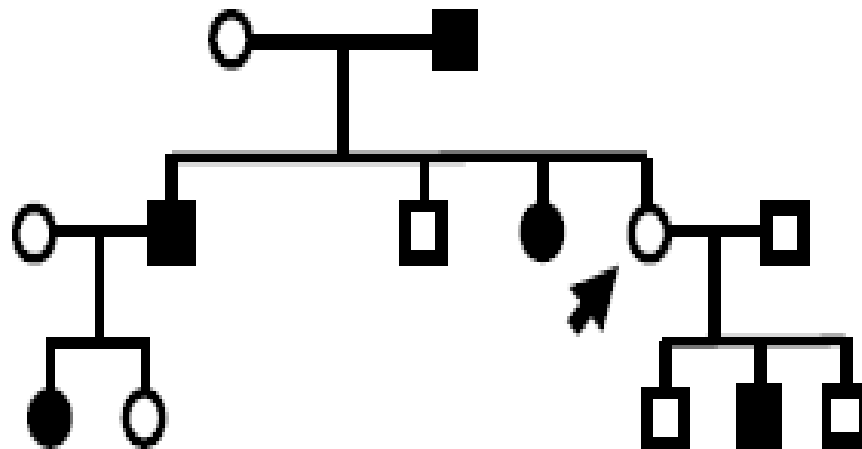
PARTICULARITES DE L'HAD

- Pénétrance incomplète
 - Pénétrance
 - $P = \text{nbre d'hétérozygote malades} / \text{nbre total d'hétérozygotes}$
 - Si $P = 1 \rightarrow$ Pénétrance complète
 - Si $P < 1 \rightarrow$ Pénétrance **incomplète**
 - Pénétrance incomplète = individu hétérozygote non malade
 - S'explique par
 - Une interaction de l'allèle morbide avec des gènes modificateurs ou des facteurs de l'environnement
 - D'autres facteurs tels que l'âge, le sexe,....

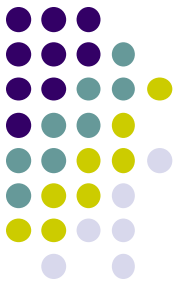


PARTICULARITES DE L'HAD

- Pénétrance incomplète



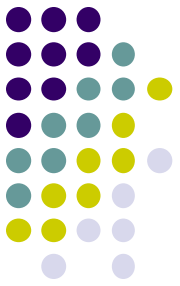
PARTICULARITES DE L'HAD



- **Expressivité variable**

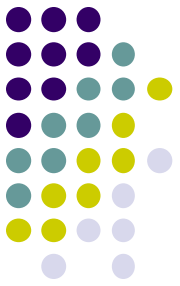
- Expression de l'allèle morbide par des **signes cliniques différents** d'un individu à un autre
- Exemple : Neurofibromatose de type I ou maladie de **VON RECKLINGHAUSEN** pouvant associer de façon variable des signes cutanés, un retard des acquisitions, des tumeurs nerveuses, des signes osseux,...

PARTICULARITES DE L'HAD



- Néomutation / mosaïcisme gonadique
 - Sujet malade naissant de 2 parents sains non porteurs de la mutation
 - s'explique par l'apparition de la mutation dans l'un des gamètes parentaux = mutation de novo ou néomutation
 - Lorsque plusieurs gamètes parentaux sont mutés
 - Mosaïcisme gonadique
 - Deux malades dans la fratrie
 - Exemple : Dystrophie myotonique de **STEINERT (expansion de triplets)**

PARTICULARITES DE L'HAD



- **L'Anticipation**

- Aggravation de la maladie au fur et à mesure de la transmission au cours des générations.
- Age d'apparition de la maladie de plus en plus précoce au cours des générations successives
- Exemple : Dystrophie myotonique de **STEINERT**

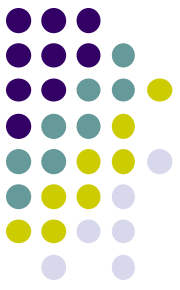
- **La pléiotropie**

- Expression de certains gènes déterminant plusieurs caractères phénotypiques apparemment indépendants
- Exemple : Sclérose tubéreuse de **Bourneville** (signes cutanés, neurologiques, renaux,)

HEREDITE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

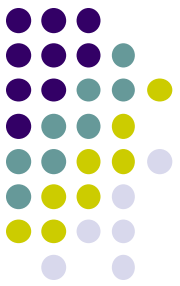


- Exemples de maladies AD
 - Hypercholestérolémie familiale due à une mutation du gène du récepteur du LDL cholestérol
 - La maladie de **MARFAN** touchant le squelette, l'œil, les gros vaisseaux, due à des mutations du gène FNB1 codant pour la fibrilline de type 1 (Tissu conjonctif)
 - Certaines prédispositions génétiques aux cancers
 - Cancer du sein (10%)



HEREDITE AUTOSOMIQUE RECESSIVE

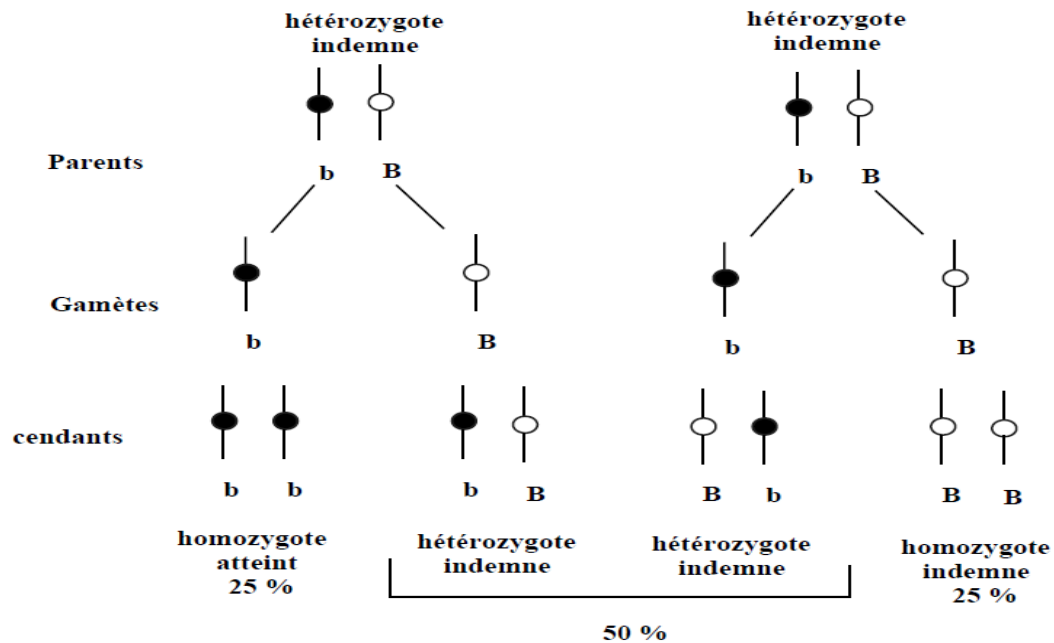
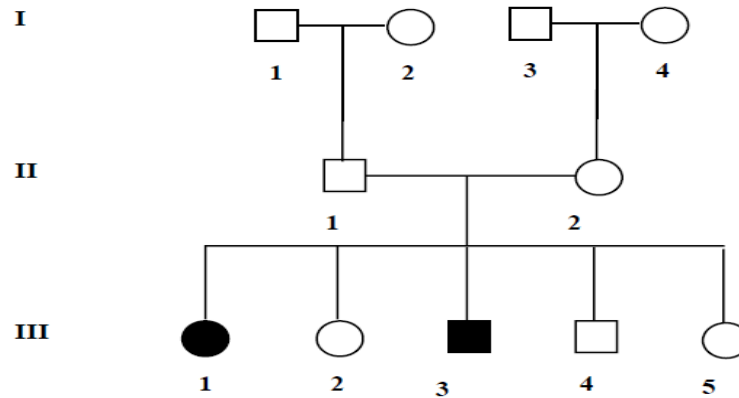
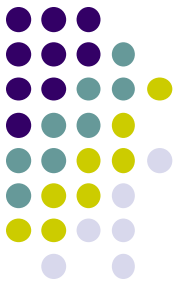
- Définition
 - Un caractère est dit récessif quand il n'est pas détectable chez le sujet hétérozygote **Bb**
 - Seuls les homozygotes **bb** expriment le caractère



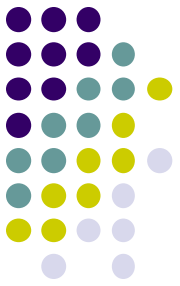
HEREDITE AUTOSOMIQUE RECESSIVE

- Critères de reconnaissance
 - Les deux sexes sont touchés
 - Les malades naissent de parents normaux hétérozygotes
 - Transmission **horizontale**
 - Un sujet sur 4 est atteint (**risque 25%**)
 - Fréquence élevée des mariages **consanguins**

HEREDITE AUTOSOMIQUE RECESSIVE

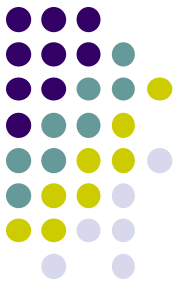


PARTICULARITES DE L'HAR



- **La consanguinité**
 - Deux individus sont dit apparentés s'ils ont **au moins un ancêtre commun**
 - Un mariage consanguin est une union entre deux apparentés
 - Les enfants naissant d'un tel mariage sont plus souvent homozygotes que le ne voudrait le hasard

PARTICULARITES DE L'HAR



- **La consanguinité**

- Coefficient de consanguinité **F**

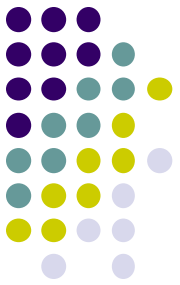
- Probabilité pour que deux gènes homologues soient identiques par descendance mendélienne
 - Si les deux parents ne sont pas apparentés $F_I = 0$
 - Si les deux parents sont apparentés

$$F_I = \sum_{I=1}^n (1/2)^{m+p+1}$$

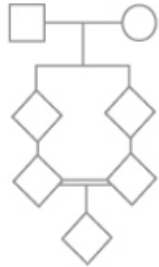
m = nombre de générations reliant la mère de I à l'ancêtre commun

p = nombre de générations reliant le père de I à l'ancêtre commun

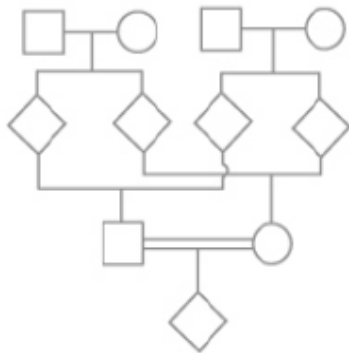
n = nombre d'ancêtres communs



EXEMPLES DE FAMILLES CONSANGUINES

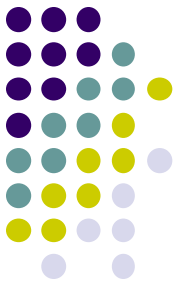


$$F_I = \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} = \frac{1}{16}$$



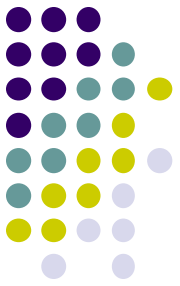
$$F_I = \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} + \frac{1}{2}^{2+2+1} = \frac{1}{8}$$

PARTICULARITES DE L'HAR

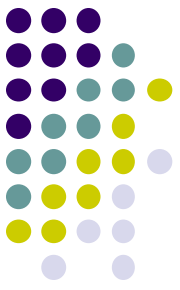


- L'hétérogénéité génétique
 - Hétérogénéité intralocus ou **allélique**
 - Phénotype du à des mutations différentes dans le même gène
 - Exemple : **Mucoviscidose**, 700 mutations du gène CFTR
 - Hétérogénéité interlocus
 - Phénotype du à des mutations dans des gènes différents
 - Exemple : Rétinites pigmentaires, 40 loci

HEREDITE AUTOSOMIQUE RECESSIVE



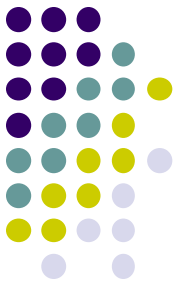
- Exemples de maladies AR
 - La **drépanocytose** due à une mutation $\beta_7\text{Glu/Val}$ dans le gène β globine
 - La **mucoviscidose** due à une mutation δF508 dans le gène CFTR
 - La plupart des maladies héréditaires du métabolisme dues à des anomalies enzymatiques
 - **Phénylcétonurie** mutation du gène PAH



HEREDITE LIEE AU SEXE

● Définition

- Un caractère est lié au sexe lorsqu'il est déterminé par un gène porté par un gonosome (X, Y)
- Les **gonosomes** possèdent deux régions de séquences homologues appelées régions pseudo-autosomiques (**PAR1, PAR2**)
- Les gènes de ces régions se comportent comme des gènes autosomiques
 - **Transmission pseudo-autosomique**
- Chez la femme, l'un des 2 chromosomes X est inactivé au hasard (X paternel ou maternel) à un stade précoce du développement embryonnaire



HEREDITE RECESSIVE LIEE A L'X

● Définition

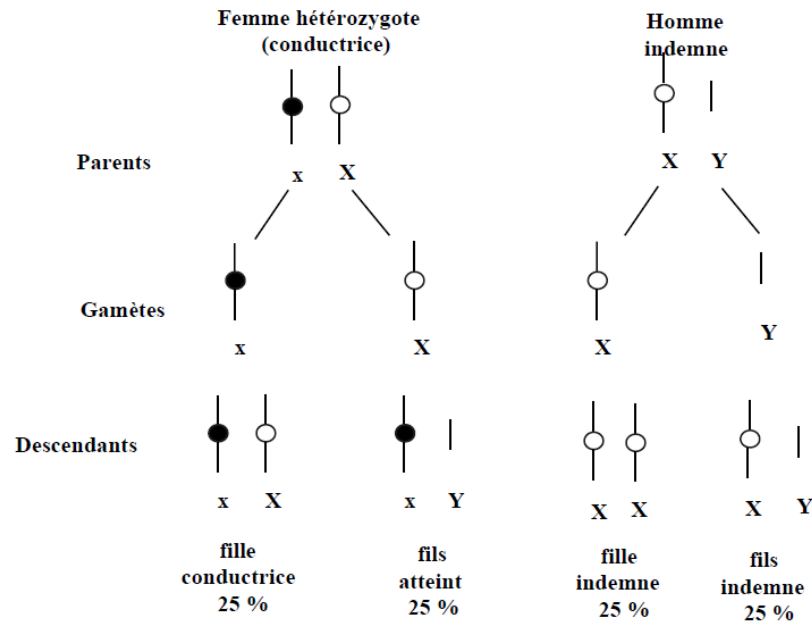
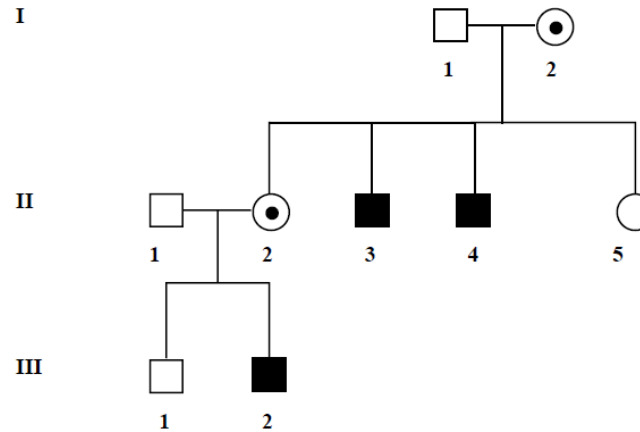
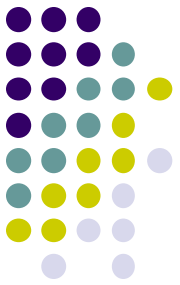
- Un gène récessif lié à l'X se manifeste presque exclusivement chez le **garçon** qui ne possède qu'un chromosome X
- Chez les filles, il ne se manifeste que dans certaines situations **rares**
 - Homozygotie
 - Inactivation du chromosome normal
 - Syndrome de **TURNER**

HEREDITE RECESSIVE LIEE A L'X



- Critères de reconnaissance
 - Seuls les garçons sont atteints
 - Ils naissent en général du mariage entre une femme **porteuse** ou **conductrice** et un homme normal
 - Dans les fratries des malades
 - Un garçon sur 2 est atteint
 - Une fille sur 2 est conductrice
 - Dans la descendance d'un malade, tous les garçons sont sains et toutes les filles porteuses

HEREDITE RECESSIVE LIEE A L'X



PARTICULARITES DE L'HRX



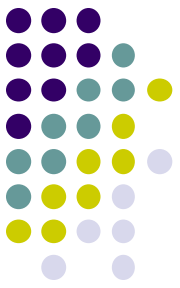
- Le **dépistage des conductrices** est essentiel en raison du risque de transmission
 - Recherche des signes cliniques ou biologiques mineurs
Exemple : dosage du facteur VIII dans l'hémophilie A
 - Recherche de la mutation par la biologie moléculaire si le gène impliqué est connu
- Inactivation d'un des chromosomes X chez la femme
- Apparition de **mutation de novo** au cours de la méiose
 - Naissance d'une conductrice chez l'homme sain
 - Naissance d'une conductrice ou d'un garçon malade chez la femme saine

HEREDITE RECESSIVE LIEE A L'X



- Exemples de maladies RX
 - La dystrophie musculaire de **DUCHENNE** (Xp21)
 - Les hémophilies A et B (Xq27)
 - Le daltonisme (Xq27)
 - Déficit en G6PD (Xq27)

HEREDITE DOMINANTE LIEE A L'X



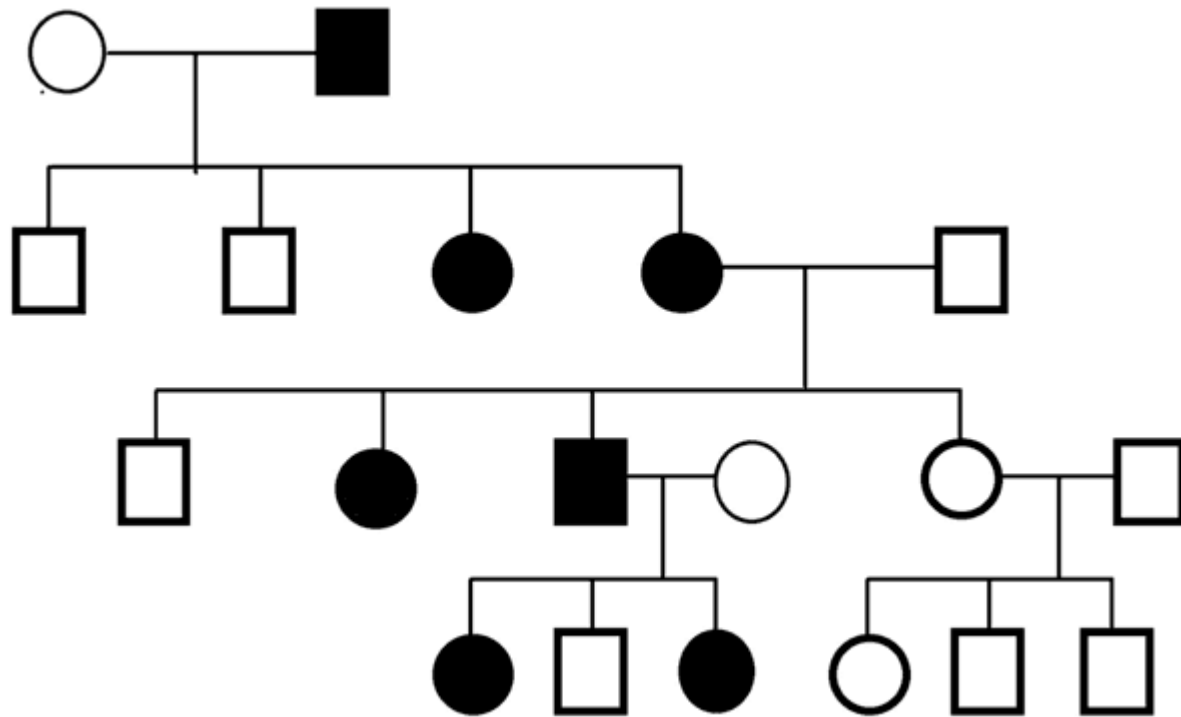
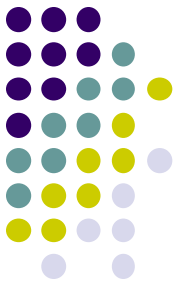
- Définition

- Un gène dominant lié à l'X se manifeste chez l'homme hémizygote et chez la femme hétérozygote

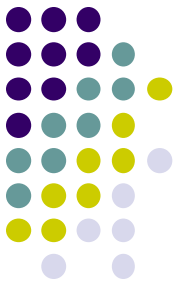
- Critères de reconnaissance

- Les deux sexes peuvent être atteints
- Les garçons sont plus sévèrement atteints que les filles
- Une mère malade transmet la maladie à ses enfants avec une risque de 1/2
- Un père malade aura tous ses garçons sains et toutes ses filles malades
- La pénétrance peut être incomplète et l'expressivité variable

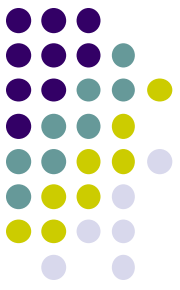
HEREDITE DOMINANTE LIEE A L'X



HEREDITE DOMINANTE LIEE A L'X

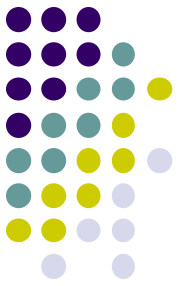


- Exemples de maladies DLX
 - Syndrome du **X fragile** (gène FMR1 situé en **Xq27**)
 - Déficit en Ornithine Transcarbamylyase (gène OTC en **Xp11**)
 - Rachitisme vitamino-résistant avec hypophosphatémie (Xq22)



HEREDITE LIEE A L' Y

- Hérité **holandrique**
- Le chromosome Y est pauvre en gènes
- Les gènes interviennent dans la spermatogénèse et la masculinisation
- Un caractère du à un gène sur le chromosome Y **ne se manifeste que chez les garçons**
- Transmission **Père – Fils**



Conclusion

- Hérité mendélienne
- Hérité non mendélienne
 - Mitochondriale
 - Empreinte génomique parentale
 - Multifactorielle
 - Epigénétique