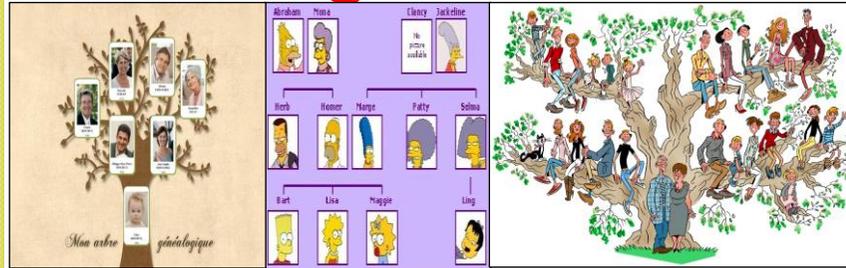




1ère année
Module: Génétique

GÉNÉTIQUE HUMAINE



Dr H. BOULENOUAR

L'observation de la transmission d'un caractère chez les drosophiles ou les pois sur de nombreuses générations est **assez rapide**. Ce n'est pas la même chose chez l'humain. Ils vivent dans des conditions différentes et choisissent eux même les partenaires sexuels et se reproduisent quand il le veulent.

La génétique humaine étudie donc les caractères biologiques héréditaires de l'espèce humaine

Dans la génétique humaine on distingue plusieurs types de caractères :

Caractère monogénique: Caractère causé par un seul gène.

Caractère polygénique: caractère causé par plusieurs gènes.

Caractère multiallélique: caractère causé par un seul gène mais avec plusieurs allèles (Plus que 2 allèles)

Hérédité monofactorielle: C'est la transmission des caractères monogéniques .

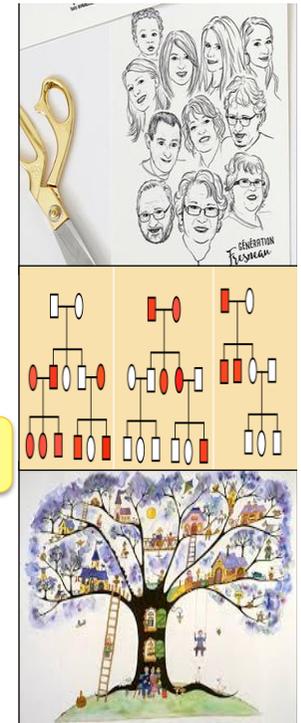
Hérédité multifactorielle: Gènes et environnement sont responsables de la transmission.

Plan

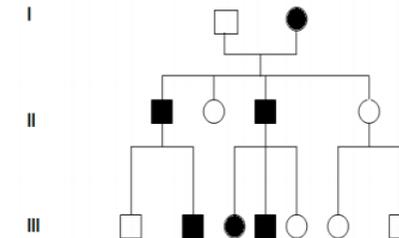
Introduction

Les modes de transmissions
Mendélienne

Les modes de transmissions
Non- Mendélienne

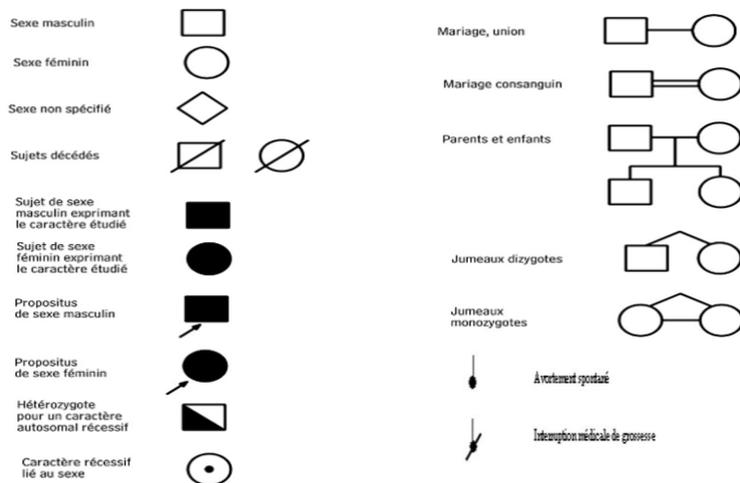


L'étude de la transmission d'un caractère chez l'espèce humaine (au sein d'une famille) commence par établissement d'un **arbre généalogique (pédigree)**.



- L'arbre généalogique doit comporter les **phénotypes** de **tous les membres de la famille** sur **plusieurs générations**.
- L'analyse de l'arbre généalogique, doit d'abord nous renseigner sur la **nature héréditaire** ou **non** du caractère étudié,
- puis nous permettre d'évaluer le risque de sa transmission aux générations futures. Si cette analyse montre que le caractère étudié est héréditaire, l'étape suivante est de connaître son mode de transmission.

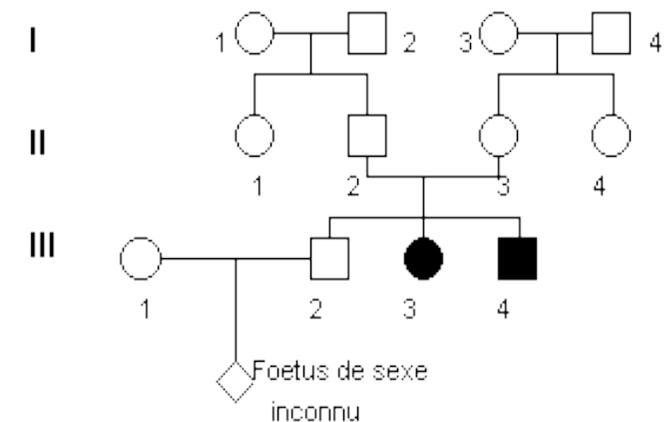
Symboles retrouvés dans l'arbre généalogique



L'élaboration de l'arbre généalogique

1. L'arbre est établi de haut en bas en commençant par les ascendants jusqu'aux descendants. Chaque génération doit figurer sur la même ligne horizontale et numérotée en chiffre romain (I, II, III.. .), en commençant par le haut.
2. A l'intérieur de chaque génération des symboles différents doivent être utilisés pour type d'individu et leurs liens respectifs. Un numéro arabe est placé en indice permet de désigner simplement chaque individu de la génération (I₁, II₁, III₄....)
3. Le membre de la famille par lequel la présence de la maladie est révélée, est dit le *propositus* ou cas index, désigné par une flèche sur l'arbre généalogique.
4. La construction de l'arbre généalogique utilise les symboles internationaux

Exemple d'un arbre généalogique (Pédigree)



Le mode de transmission pour un caractère codé par un seul gène (monogénique), dépend essentiellement de deux facteurs :

- - la localisation chromosomique du gène considéré, c'est à dire, autosomique ou lié aux chromosomes sexuels X et Y
- - l'expression dominante ou récessive du gène considéré

Il y a donc fondamentalement quatre modes de transmission Mendélienne (suit les lois de Mendel) d'un caractère monogénique :

- autosomique dominant ;
- autosomique récessif ;
- dominant lié à l'X et
- récessif lié à l'X.

- D'autres modes de transmission non mendéliennes peuvent être évoqués, tel que l'hérédité liée au chromosome Y (les gènes holandriques) et l'hérédité mitochondriale

II. Les modes de transmissions Mendélienne:

L'hérédité mendélienne classique ou mono génique est basée sur la transmission d'un seul gène sous un mode dominant ou récessif autosomique ou lié au chromosome sexuel.

1-Autosomique dominant

2-Autosomique récessive

3-Liée à l'X dominant

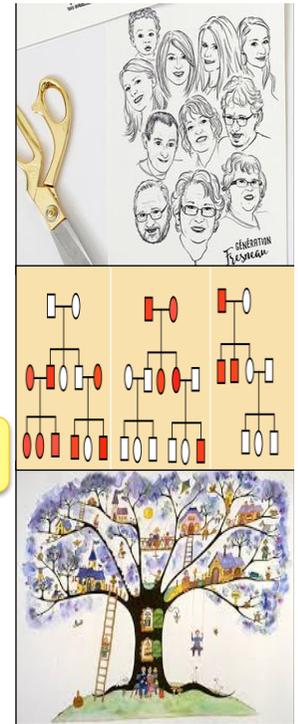
4-Liée à l'X récessive

Plan

Introduction

Les modes de transmissions Mendélienne

Les modes de transmissions Non- Mendélienne

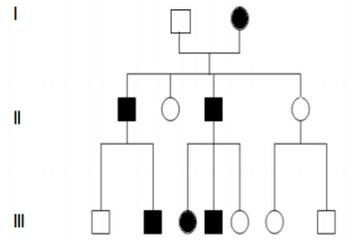


II.1. Hérité autosomique dominante (AD)

A. Caractéristiques

- Gènes situés sur les **autosomes**
- L'allèle muté responsable de la maladie (Morbide) est dominant sur l'allèle normal "sauvage":
 - A : Allèle morbide dominant
 - a : Allèle normal récessif
- Atteinte d'**une seule copie** du gène est suffisante pour observer les signes de la maladie
- Maladie s'exprime chez les **hétérozygotes**, chez les femmes comme chez les hommes.

- La transmission de la maladie peut se faire par les deux sexes.(transmissions père-fils)
- Le caractère apparaît à chaque génération
- Il y a autant de filles que de garçons atteints.
- Les sujets atteints se trouvent sur plusieurs générations (répartition verticale)



Exemple d'arbre d'une transmission AD

II.1. Hérité autosomique dominante (AD)

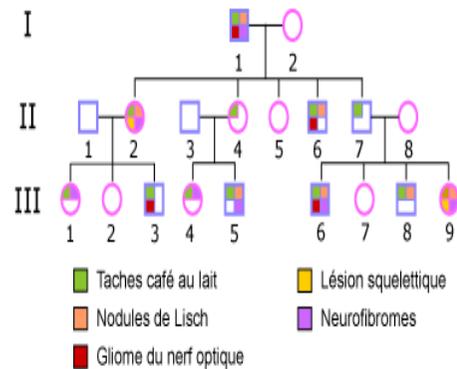
C. Les exceptions des AD

❑ Expressivité variable :

Variation de l'intensité de l'expression phénotypique pour une même mutation.

Un allèle morbide peut s'exprimer par des signes cliniques différents d'un individu à l'autre.

Exemple, de la neurofibromatose de type I dont les signes peuvent varier en nature et en gravité chez les Membres d'une même famille.



Neurofibromatose de type I

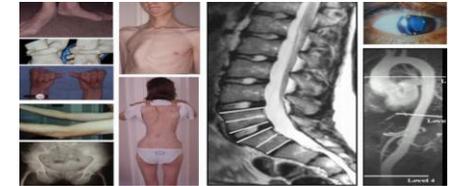
II.1. Hérité autosomique dominante (AD)

B. Exemples

Achondroplasie : nanisme présent à la naissance dû à une mutation dans le gène FGFR3



Maladie de Marfan: affection touchant notamment le squelette, l'oeil, les gros vaisseaux et due à des mutations dans le gène d'une fibrilline.



Chorée de Huntington : maladie neurologique dégénérative de l'adulte.



II.1. Hérité autosomique dominante (AD)

C. Les exceptions des AD

❑ Mutations récentes:

Il arrive qu'un sujet malade naisse de deux parents sains et non porteurs de la mutation. Ce phénomène est expliqué par l'apparition de l'allèle muté dans l'un des gamètes parentaux; il s'agit d'une mutation de novo ou néomutation. Pour certaines maladies, la proportion de néomutations est très élevée; c'est le cas, par exemple, pour l'achondroplasie (80%), pour NF1 (50%) et pour la maladie de Marfan (50%).



II.1. Hérité autosomique dominante (AD)

C. Les exceptions des AD

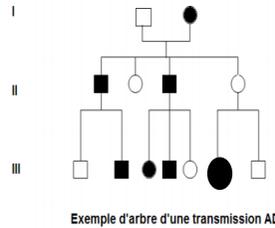
□ Pénétrance incomplète:

Un sujet apparemment sain peut être porteur du gène muté et transmettre la maladie à sa descendance donnant lieu ainsi à un "saut de génération ».

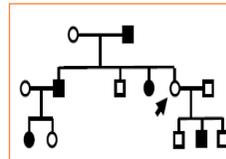
La pénétrance d'un allèle morbide est définie par :

P= nombre de sujets atteints / nombre total d'hétérozygotes (Aa)

Exemple : D'après l'arbre généalogique on a $p=5/6 \dots p=83\%$ ça signifie qu'un sujet porteur de la mutation a 83% de risque d'être malade. Et la pénétrance incomplète est égale à 17% c'est-à-dire un sujet porteur de la mutation a un risque de 17% de ne pas exprimer la maladie.



Exemple d'arbre d'une transmission AD



II.1. Hérité autosomique dominante (AD)

C. Les exceptions des AD

□ Anticipation (Age du début de la maladie):

Bien que présentes à la naissance plusieurs maladies ne se manifesteront que plus tard dans la vie. Dans certains cas il y a anticipation quand l'âge d'apparition de la maladie est de plus en plus précoce au cours des générations successives; c'est le cas par exemple de le cas, de la dystrophie myotonique de Steinert et de la chorée de Huntington.

□ Mosaïques germinales:

Le mosaïcisme germinale est défini par la présence d'une double population de cellules germinales, certaines étant porteuses d'une mutation, d'autres étant sauvages. Par définition, le parent porteur d'une mutation germinale en mosaïque peut la transmettre à sa descendance.

Si cette mutation est absente des cellules somatiques, la maladie ne s'exprimera pas chez le parent porteur mais pourra être transmise à sa descendance.

1-Autosomique dominant

2-Autosomique récessive

3-Liée à l'X dominant

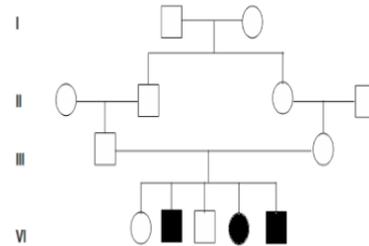
4-Liée à l'X récessive

II.2. Hérité autosomique récessive (AR)

A. Caractéristiques

- Gènes situés sur les **autosomes** les 2 sexes sont atteints avec une fréquence égale
- L'allèle responsable de la maladie (Morbide) est récessif sur l'allèle normal :
 - A : Allèle normal dominant
 - a : Allèle morbide récessif
- **Atteinte des 2 copies** du gène nécessaire pour observer les signes de la maladie : porteurs hétérozygotes sains (parents).

- Apparaît typiquement chez plus d'un membre d'une **même génération** : **transmission horizontale.**



Exemple d'arbre généalogique d'une transmission AR

II.2. Hérité autosomique récessive (AR)

A. Caractéristiques

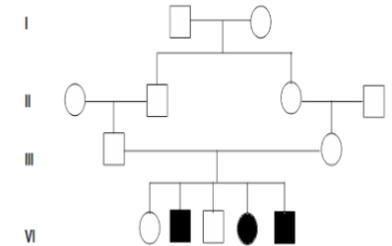
- Dû le plus souvent à la réunion chez le sujet atteint de gènes mutés **portés** par chacun des parents → importance du **dépistage familial** pour le conseil génétique +++
- Le risque de récurrence est : de **25%** pour chaque enfant à naître d'un couple dont chacun des parents est porteur d'un gène muté.
 - cas particulier : union consanguine, risque fonction du **degré de parenté**

• II.2. Hérité autosomique récessive (AR)

A. Caractéristiques

-La maladie peut sauter des générations: un enfant atteint mais des parents sains ou l'inverse.

-Dans les familles, les sujets atteints se retrouvent le plus souvent dans la même fratrie donnant une répartition horizontale sur l'arbre généalogique.



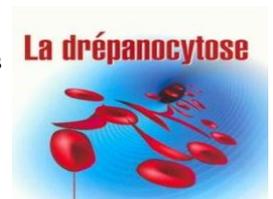
Exemple d'arbre généalogique d'une transmission AR

II.2. Hérité autosomique récessive (AR)

B. Exemples

La mucoviscidose: est la maladie AR la plus fréquente dans nos régions. Elle est due à des mutations dans le gène CFTR (chromosome 7).

La drépanocytose : forme anormale des globules rouges



les thalassémies: défaut de synthèse de l'hémoglobine.

La majorité des maladies héréditaires du métabolisme dues à des anomalies métabolisme, dues à des anomalies enzymatiques, sont AR comme, par exemple, la phénylcétonurie

II.2. Hérité autosomique récessive (AR)

C. Les exceptions des AR

❑ **Consanguinité:**

La consanguinité augmente la fréquence de l'apparition des maladies récessives autosomiques.

- #### ❑ **Pseudodominance:** impression que la transmission d'une maladie récessive se fait sur un mode dominant du fait de la fréquence élevée des hétérozygotes (L'absence de saut de générations, la maladie apparaît à chaque génération du fait de la présence de nombreux hétérozygotes)

1-Autosomique dominant

2-Autosomique récessive

3-Liée à l'X dominant

4-Liée à l'X récessive

II.3. Hérité Dominante liée à l'X (DLX)

A. Caractéristiques

-Le gène impliqué est localisé sur le chromosome X

-L'allèle responsable de la maladie (Morbide) est dominant sur l'allèle normal :

X^A : Allèle morbide dominant

X^a : Allèle normal récessif

II.3. Hérité Dominante liée à l'X (DLX)

A. Caractéristiques

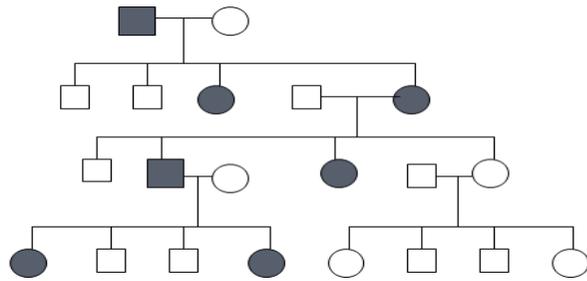
Dans la transmission DLX, l'allèle morbide se comporte comme un caractère **dominant** et se manifeste aussi bien chez les **garçons hémizygotés** que chez les **filles hétérozygotes** (souvent garçons hémizygotés que chez les filles hétérozygotes). La transmission est verticale, et peut être confondue avec une hérité autosomique dominante

- Les deux sexes peuvent être touchés par la maladie
- En général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons

II.3. Hérité Dominante liée à l'X (DLX)

A. Caractéristiques

- 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; en revanche, il n'y a jamais de garçon atteint (pas de transmission père fils)
- Comme pour l'hérité AD, la pénétrance peut être incomplète et l'expressivité variable.

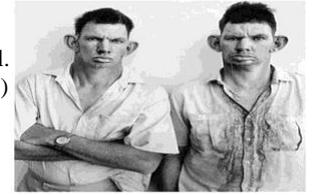


- 1-Autosomique dominant
- 2-Autosomique récessive
- 3-Liée à l'X dominant
- 4-Liée à l'X récessive**

II.3. Hérité Dominante liée à l'X (DLX)

B. Exemples

Syndrome de l'X fragile: responsable de retard mental. Il s'agit d'une mutation au sein du gène FMR1 (Xq27.3)



Rachitisme vitamino résistant hypophosphatémique: Anomalie du récepteur de la vitamine D (Xq22) de la vitamine D (Xq22).



Déficit en ornithine transcarbamylase (OTC): Déficit enzymatique sur le cycle de l'urée (Xp11).

II.4. Hérité Récessive liée à l'X (RLX)

A. Caractéristiques

- Le gène impliqué est localisé sur le chromosome X
- L'allèle responsable de la maladie (Morbide) est récessif sur l'allèle normal :
 - X^A : Allèle normal dominant
 - X^a : Allèle morbide récessif

II.4. Hérité Récessive liée à l'X (RLX)

A. Caractéristiques

Dans ce mode d'hérité, 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 (sujets hémizygotés).

➤ Présence d'un saut de génération lorsque la maladie est transmise par les femmes hétérozygotes

➤ Généralement seuls les garçons sont atteints.

➤ Dans les formes familiales, les sujets mâles atteints se retrouvent uniquement dans la lignée maternelle.

II.4. Hérité Récessive liée à l'X (RLX)

B. Exemples

Hémophilie A (Xq27): maladie due à la diminution ou à l'absence du facteur VIII de la coagulation .

Dystrophie myopathique de Duchenne (DMD) ou Myopathie de Duchenne (Xp21.2) est la plus grave des manifestations en rapport avec un déficit de la dystrophine qui permet aux muscles de résister à l'effort .

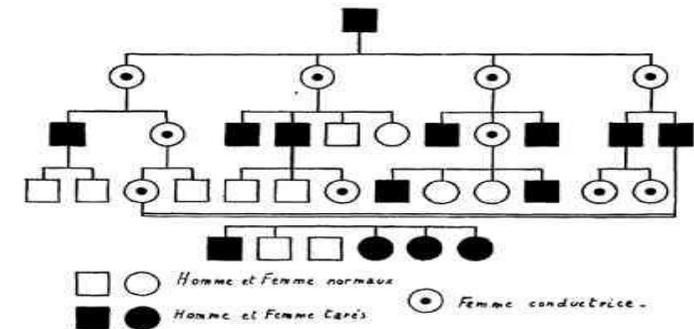
Daltonisme (Xq27) : anomalie de la vision des couleurs .

II.4. Hérité Récessive liée à l'X (RLX)

A. Caractéristiques

➤ Il n'y a aucun sujet atteint dans la lignée paternelle et l'on n'observe jamais de transmission père fils n'observe jamais de transmission père-fils.

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



II.4. Hérité Récessive liée à l'X (RLX)

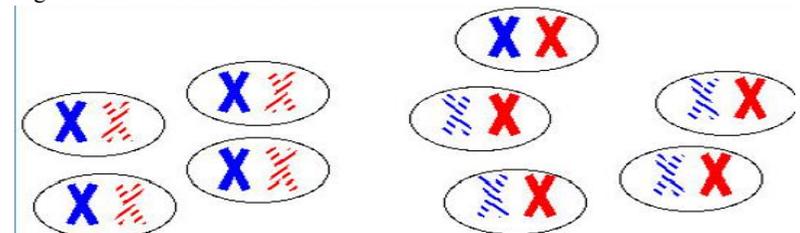
C. Les exceptions

☐ Lyonisation de l'X :

Dans toutes les cellules 46XX, un des deux chromosome X est inactif (ce qui veut dire que les gènes qu'il contient ne sont pas fonctionnels?). Cette inactivation se produit au 20ème jour de la vie intra-utérine. Elle se fait au hasard. On dit que la femme est une véritable MOSAÏQUE PHYSIOLOGIQUE, ce qui veut dire qu'elle a :

une certaine proportions de cellules dans les quelles son chromosome X d'origine paternel est fonctionnel

une certaine proportion de cellules dans lesquelles son chromosome X d'origine maternelle est fonctionnel



II.4. Hérité Récessive liée à l'X (RLX)

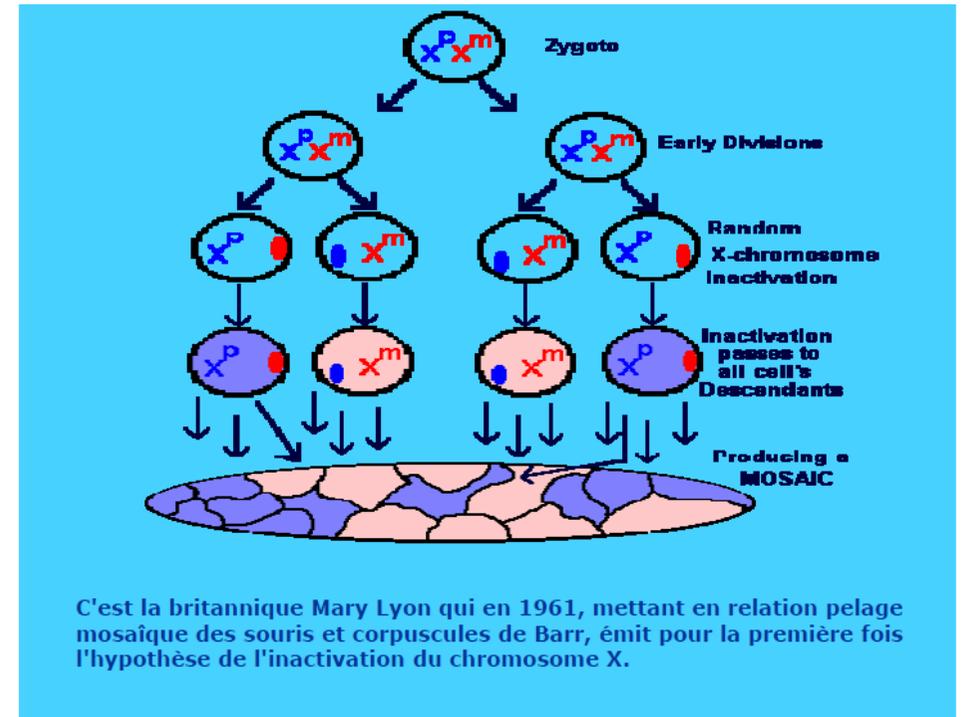
C. Les exceptions

□ Inactivation du chromosome X (Lyonisation de l'X) :

- * **inactivation** de la plus grande partie des gènes situés sur un des chromosomes X des cellules féminines
- * **précoce** (dès les premières phases du développement embryonnaire)
- * **au hasard** sur l'un ou l'autre des chromosomes
- * **définitive, clonale**, lorsqu'elle acquise dans une cellule donnée

Chez une femme hétérozygote pour une maladie RLX, l'inactivation peut toucher soit le chromosome porteur de l'allèle mute soit celui porteur de l'allèle sain.

- La répartition aléatoire des X actifs dans tous les tissus explique la variabilité d'expression de l'allèle muté qui peut entraîner des anomalies biologiques (voire cliniques) chez les conductrices.

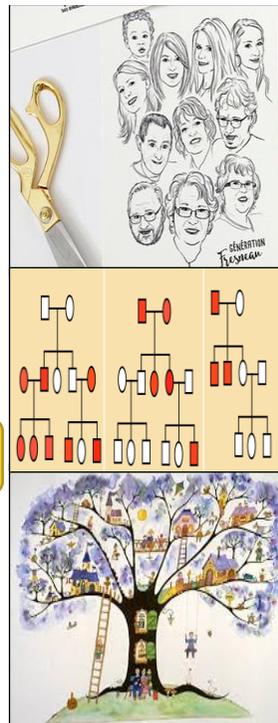


Plan

Introduction

Les modes de transmissions Mendélienne

Les modes de transmissions Non- Mendélienne



Les modes de transmission Non-Mendélienne

1-Mitochondriale

2-Holandrique

Les modes de transmission Non-Mendélienne

1-Hérédité Mitochondriale

Définition

Les gènes localisés dans la mitochondrie sont peu nombreux, mais les mutations de ces gènes sont fréquentes (le génome mitochondrial comporte 37 gènes, lesquels codent 13 protéines, 22 ARN de Transfert et 2ARN ribosomiques).

-Lors de la fécondation, seul le noyau du spermatozoïde rentre dans l'ovule: Le contenu du cytoplasme de la cellule œuf est donc le contenu cytoplasmique de l'ovule. C'est pourquoi toutes les mitochondries d'un individu lui viennent de sa mère.

Les modes de transmission Non-Mendélienne

1-Hérédité Mitochondriale

La sévérité de la maladie dépend de la proportion de mitochondries d'un individu dans lesquelles le gène impliqué dans la maladie est muté.

Lors de la division cellulaire, la répartition des mitochondries non fonctionnelles peut être inégale :

- une cellule-fille peut avoir uniquement des mitochondries avec la mutation ou uniquement sans la mutation (**Homoplasmie**).
- une cellule-fille peut avoir un mélange de mitochondries avec mutation et sans mutation (**Hétéroplasmie**).

Les modes de transmission Non-Mendélienne

1-Hérédité Mitochondriale

Caractéristiques

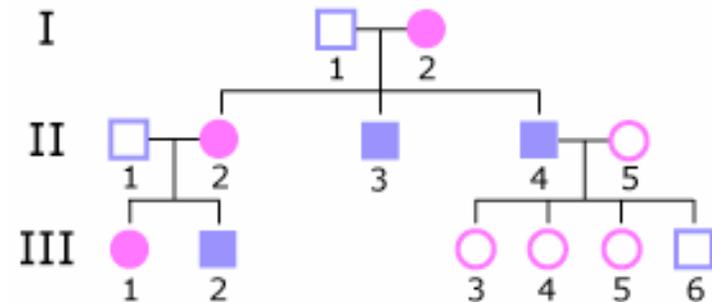
- Les maladies d'origine mitochondriale touchent les hommes et les femmes de façon comparable.
- Une personne malade a une mère malade.
- Les femmes malades transmettent la maladie à tous leurs enfants quel que soit leur sexe.
- Les hommes malades ne transmettent la maladie à aucun de leurs enfants.

Les modes de transmission Non-Mendélienne

1-Hérédité Mitochondriale

Exemple : Atrophie optique de Leber

une maladie qui touche le nerf optique.



Les modes de transmission Non-Mendélienne

- 1-Mitochondriale
- 2-Holandrique

Génétique Humaine -Cas particuliers-

1- L'hétérogénéité génétique

•L'**hétérogénéité allélique ou intralocus** : une maladie peut être due à des mutations différentes (alléliques) dans le même gène (une maladie / plusieurs allèles morbides).

Un individu malade portant deux mutations différentes au même locus est appelé **hétérozygote composite**.

•L'**hétérogénéité interlocus** une maladie peut être causée par des mutations dans des gènes différents (une maladie / plusieurs gènes).

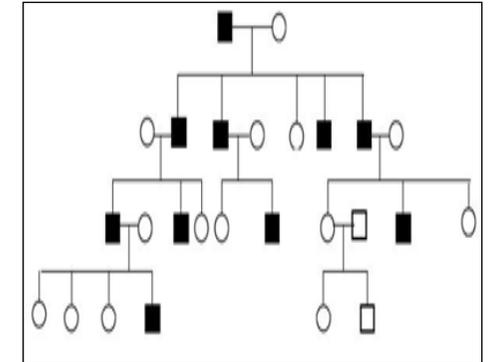
Exemple: identifié actuellement plus de 40 loci (150 gènes) impliqués dans les rétinites pigmentaires (AD, AR et RLX) qui sont des affections dégénératives de la rétine.

Les modes de transmission Non Mendélienne 1-Hérédité holandrique (Liée à l'Y)

➤ Mode héréditaire concernant la transmission de maladies génétiques porté sur le chromosome holandrique Y.

➤ Transmission : père-garçons

Exemple : Hypertrichose des oreilles



Génétique Humaine -Cas particuliers-

2- Disomie uniparentale

- Situation dans laquelle les deux chromosomes d'une même paire chromosomique sont hérités du même parent

3- Empreinte parentale

- Une inactivation sélective de quelques gènes, durant la spermatogénèse ou l'ovogénèse
- Pour les gènes soumis à l'empreinte (inactivation) paternelle, seul l'allèle maternel est exprimé. Pour les gènes soumis à l'empreinte (inactivation) maternelle, seul l'allèle paternel est exprimé.

Génétique Humaine

-Cas particuliers-

4- Mosaïcisme

Le mosaïcisme est le fait d'avoir deux types de cellules différents, mais dérivées d'une seule cellule zygote.

Lorsqu'une mutation génétique s'est produite dans une des cellules de l'embryon à un stade très précoce du développement, l'individu a deux types de cellules, des cellules dans lesquelles la mutation est présente et des cellules dans lesquelles la mutation n'est pas présente.

