

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA
FACULTE DE MEDECINE
Département de médecine

1^{ère} Année médecine
Cours de Génétique

MODES DE TRANSMISSION DES MALADIES
MONOFACTOIRELLES
OU MONOGENIQUES

Elaboré par :

Dr KEBIR .S

Maître assistant

Histologie-Embryologie et Génétique

Année universitaire : 2015-2016

MODES DE TRANSMISSION DES MALADIES MONOFACTOIRELLES OU MONOGENIQUES

I. GENERALITES-DEFINITIONS :

- **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**.
- **Une maladie génétique** peut ne pas être héréditaire : par exemple, la plupart des cancers qui résultent de mutations affectant des gènes dans les cellules tumorales.
- Le mode de transmission d'une maladie génétique monofactorielle suit les lois de Mendel, ce qui explique l'usage du terme "**maladie mendélienne**".
- Les modes de transmission d'une maladie mendélienne se distinguent par des probabilités de risque très caractéristiques.
- On définit pour les maladies mendéliennes **quatre modes de transmission**, autosomique ou lié à l'X (selon que le gène impliqué est localisé sur un autosome ou sur le chromosome X) ; dominant ou récessif (selon que la maladie est dominante ou récessive).

II. MALADIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES :

- Les gènes impliqués dans les maladies AD sont localisés sur les autosomes. L'allèle muté est dominant.
- La maladie s'exprime chez l'hétérozygote.
- En général, on ignore ce que serait un sujet homozygote pour le caractère dominant. Certaines observations suggèrent qu'il aurait une atteinte plus sévère, plus précoce, ou des troubles plus rapidement évolutifs.

A. Caractéristiques :

- La transmission de la maladie peut se faire par les deux sexes. (Transmission père-fils pathognomonique).
- Le caractère apparaît à chaque génération (ne saute pas de génération, sauf lorsque la pénétrance est réduite).
- Il y a autant de filles que de garçons atteints.
- Il y a en moyenne dans les fratries autant de sujets atteints que de sujets sains.

- Un sujet atteint a la moitié de ses descendants atteints (statistiquement).

B. Exemples de maladies AD:

- **Achondroplasie** : nanisme présent à la naissance dû à une mutation dans le gène FGFR. Développement intellectuel normal.
- **Maladie de Marfan** : affection touchant notamment le squelette, l'œil, les gros vaisseaux et due à des mutations dans le gène d'une fibrilline.
- **Chorée de Huntington** : maladie neurologique dégénérative de l'adulte.
- **Ostéogénèse imparfaite non létale** : maladie avec fragilité osseuse due à une anomalie du collagène de type I.
- **Neurofibromatose de type I (NF1 ou maladie de Recklinghausen)**: Affection autosomique dominante dont le gène est localisé sur le bras long du chromosome 17.

C. Particularités des maladies AD:

1-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 nombre d'hétérozygotes malades / nombre total d'hétérozygotes.
- Une pénétrance de 80% signifie que le sujet a un risque de 80% d'exprimer la maladie.
- Ex: La pénétrance de la mutation responsable de la chorée de Huntington est de 0 à la naissance, 50% à 40 ans et 100% à 70 ans.

2-Expressivité variable:

- Un allèle morbide peut s'exprimer par des signes cliniques différents d'un individu à l'autre. C'est le cas, par exemple, de la neurofibromatose de type I dont les signes peuvent varier en nature et en gravité chez les membres d'une même famille.
- **Exemple : Neurofibromatose de type I (NF1 ou maladie de Recklinghausen):**

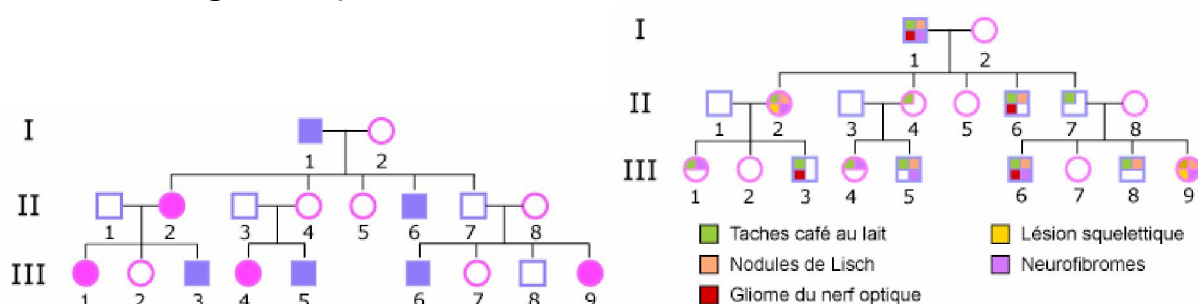
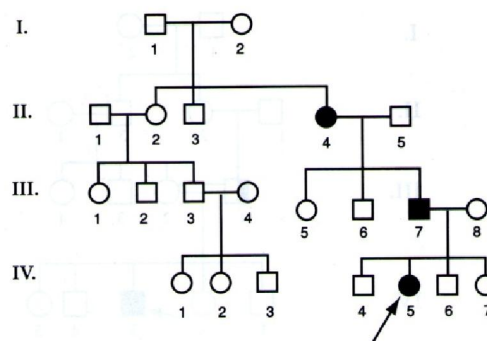


Fig 01

Dans cette famille, le père (I-1) a transmis l'allèle muté à 4 de ses 5 enfants alors que deux seulement semblent atteints. Sa fille (II-4) et son fils (II-7) ont "transmis" la maladie à leur descendance bien qu'ils ne présentent que des symptômes bénins. La maladie semble ainsi sauter une génération. Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant avec expressivité variable de la maladie.

3-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**.
- Dans l'exemple de la figure 02 ; le propositus IV.5 est directement relié aux autres individus III.7 et II. 4. Le trait héréditaire est absent chez les arrières grands parents I.1 et I.2. On conclue que la mutation est survenue de novo chez I.1 ou I.2 au niveau des gamètes.

Fig 02

III. LES MALADIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES :

- 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.
- Cas le plus fréquent : Aa x Aa (mariage de 2 sujets hétérozygotes bien portants).
- Un couple d'hétérozygotes a un risque de 25% (1/4) d'avoir un enfant atteint à chaque nouvelle conception.

A. Caractéristiques :

- Les deux sexes sont atteints avec une fréquence égale.
- Les deux parents sont en général sains mais sont obligatoirement hétérozygotes.
- Dans les familles, les sujets atteints se retrouvent le plus souvent dans la même fratrie donnant une répartition horizontale sur l'arbre généalogique.
- On observe un excès d'unions consanguines chez les parents de sujets atteints.

B. Exemples de maladies AR :

- **La mucoviscidose :** est la maladie AR la plus fréquente en Europe: un nouveau-né sur 3 000 environ).

Elle est due à des mutations dans le gène CFTR (chromosome 7).

Dans la famille ci-dessous, III-7 et III-8 sont atteints de mucoviscidose, Ils sont porteurs de deux allèles pathologiques, et leurs parents II-5 et II-6 sont hétérozygotes porteurs sains.

Dans la plupart des cas, on observe très rarement d'autres individus atteints parmi les ascendants (comme ici II-2).

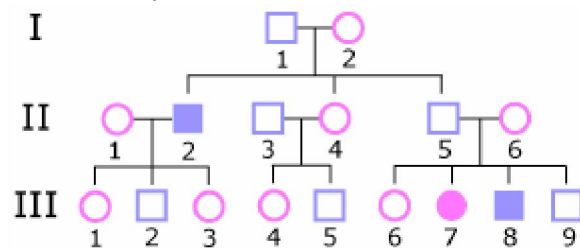


Fig 03

- **La drépanocytose et les thalassémies** sont des pathologies génétiques AR de l'hémoglobine.
- **La majorité des maladies héréditaires du métabolisme**, dues à des anomalies enzymatiques, sont AR comme, par exemple, la Phénylcétonurie.
- **Maladie de Charcot-Marie-Tooth:** caractérisée par une atrophie musculaire et une neuropathie sensitive progressive touchant les extrémités des membres.

IV. MALADIES DOMINANTES LIEES A L'X:

Particularités de l'hérédité liée au chromosome X:

- Les individus de sexe masculin n'ont qu'un seul chromosome X : ils sont **hémizygotés** et ne possèdent qu'un seul exemplaire des gènes du chromosome X.

- Par contre, les femmes possèdent deux chromosomes X et deux exemplaires de chacun des gènes localisés sur le chromosome X.

Conséquences pour les maladies liées à un gène du chromosome X:

- La question de la dominance ou de la récessivité ne se pose pas chez les individus de sexe masculin :
 - Soit le gène est muté : ils sont atteints,
 - Soit le gène est normal : ils sont sains.
- La question de la dominance ou de la récessivité ne se pose que chez les individus de sexe féminin :
 - Si la maladie survient quand un seul gène est muté, elle est dominante,
 - Si la maladie survient seulement quand les deux exemplaires sont mutés, elle est récessive.
- 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).
- La transmission est verticale, et peut être confondue avec une hérédité autosomique dominante.

A. Caractéristiques:

- 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; en revanche, il n'y a jamais de garçon atteint (**pas de transmission père-fils**).

B. Exemples de maladies DLX:

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

V. MALADIES RECESSIVES LIEES A L'X :

- Dans ce mode d'hérédité, 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).

A. Caractéristiques:

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

B. Exemples de maladies RLX:

- **Dystrophie musculaire de Duchenne:** maladie musculaire débutant vers 2 ans et entraînant une atteinte progressive de pratiquement tous les muscles.
- **Hémophilie A:** maladie due à la diminution ou à l'absence du facteur VIII de la coagulation.
- **Hémophilie B:** diminution ou absence du facteur IX de la coagulation.
- **Daltonisme:** anomalie de la vision des couleurs.
- **Déficit en G6PD:** déficit enzymatique en glucose 6 phosphate déshydrogénase qui est une enzyme du globule rouge.

Hémophilie

Dans cette famille (Fig 04), on constate que seuls les hommes sont atteints. Il n'y a aucune transmission père-fils. Toutes les filles d'un homme malade sont conductrices.

La moitié environ des fils d'une femme conductrice sont malades.

Toutes les filles d'une femme conductrice ne sont pas conductrices.

Ces observations sont conformes au mode récessif lié à l'X.

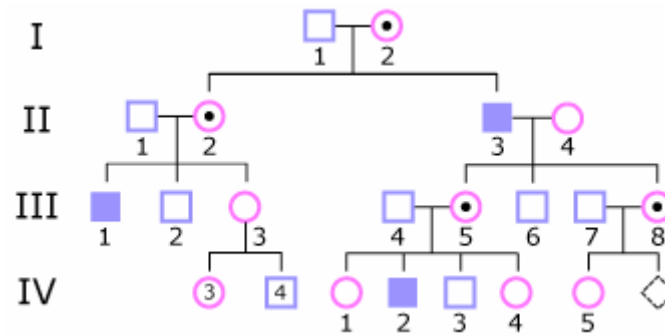


Fig 04

VI. MALADIES MITOCHONDRIALES:

- Les gènes localisés dans la mitochondrie sont peu nombreux, mais les mutations de ces gènes sont fréquentes.
- 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.
- La transmission des maladies dues à un gène mitochondrial obéit donc à un schéma particulier.

A. Caractéristiques:

- Les maladies d'origine mitochondriale touchent les hommes et les femmes de façon comparable.
- Une personne malade a sa 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.

B. Exemple: Atrophie optique de Leber

Dans la famille suivante, plusieurs personnes sont atteintes de l'atrophie optique de Leber, une maladie qui touche le nerf optique.

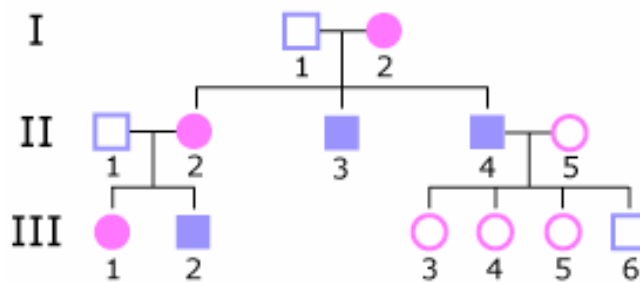


Fig 05

Tous les enfants d'une femme atteinte sont malades.

En revanche, les hommes ne transmettent pas du tout la maladie à leur descendance.

Ces observations sont conformes au mode de transmission d'une maladie mitochondriale.