

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

2^{ème} Année médecine
Cours de Génétique

HEREDITE NON CONVENTIONNELLE

Elaboré par :

Dr KEBIR .S

Maître assistant

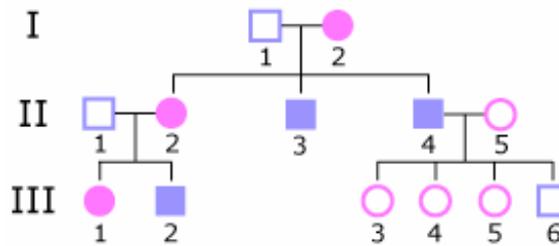
Histologie-Embryologie et Génétique

Année universitaire : 2019-2020

HEREDITE NON CONVENTIONNELLE

I. HEREDITE MITOCHONDRIALE :

- 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.
- Différent de maladie mitochondriale !!
Une maladie mitochondriale c-à-d une maladie liée à un dysfonctionnement de la mitochondrie peut être liée à une mutation du génome nucléaire. Car dans la mitochondrie, il y a beaucoup de protéines synthétisées à partir de gènes présents dans le génome nucléaire. Mais il y a aussi des protéines codées par le génome mitochondrial (16 kilo bases).
- Quand on parle d'hérédité mitochondriale, on fait référence aux maladies mitochondriales causées par des mutations dans des gènes de la mitochondrie. L'ADN mitochondrial est **transmis uniquement par les mères** donc les mutations aussi.
- Cet ADN est beaucoup plus mutable (10x plus) que celui du génome nucléaire.
- Le nombre de mitochondries dans une cellule est très variable et la proportion de mitochondries mutées peut varier d'une cellule à l'autre en fonction de la manière dont elles se sont réparties au moment de la division. Ainsi le phénotype peut être très variable selon les organes et d'un patient à l'autre du fait de cette répartition. C'est ce qu'on appelle l'**hétéroplasmie mitochondriale**.
- Ces maladies affectent surtout le système nerveux central et les muscles car c'est là qu'il y a le plus de mitochondries afin de produire de l'ATP +++.
- 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.
- 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. 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.



II. EMPREINTE PARENTALE :

- Il s'agit d'un phénomène physiologique qui concerne quelques dizaines de gènes seulement, et qui conduit, dans des conditions normales, à l'expression d'une seule des deux copies parentales de chacun de ces gènes, soit la copie maternelle, soit la copie paternelle selon le gène considéré. Les gènes soumis à empreinte parentale jouent un rôle dans la croissance fœtale et post-natale.
- **L'expression de ces gènes dépend de l'origine parentale du gène.**
- L'empreinte parentale (qui en soit n'est pas pathogène) quand elle existe sur un gène peut entraîner, lorsqu'il y a une mutation de ce gène, des conséquences qui sont liées au fait que ce gène est sous empreinte parentale.
- L'empreinte parentale peut être à l'origine de maladies :
 - soit par perte de l'expression de l'allèle actif
 - soit par expression anormale de l'allèle normalement silencieux
- Ce phénomène est très décrit dans 2 maladies :
 - Le syndrome de Prader-Willi =>hypotonie +++, retard mental modéré, obésité +++, hypogénitalisme.
 - Le syndrome d'Angelman => retard mental sévère, épilepsie, ataxie, troubles du comportement.

Ces maladies pourtant différentes sur le plan clinique sont toutes deux dues à la délétion de la même région du chromosome 15 qui, selon qu'elle était héritée du père ou de la mère donne lieu à l'une ou l'autre maladie et donc à des phénotypes différents et tout ça parce qu'il y a une empreinte parentale.

Les gènes impliqués dans le Prader-Willi sont des gènes qui sont actifs uniquement sur la copie paternelle.

Ceux impliqués dans l'Angelman sont actifs uniquement sur la copie maternelle.

III. DISOMIE UNIPARENTALE :

La disomie uniparentale se produit quand les 2 chromosomes d'une même paire sont hérités d'un seul parent.

Il est très rare et est supposé être lié à la trisomie de sauvetage; c'est-à-dire, que le zygote a débuté comme une trisomie (en ayant 3 copies d'un chromosome particulier au lieu de

2) et un des 3 a été perdu, un processus qui provoque une disomie uniparentale lorsque les 2 chromosomes restants proviennent du même parent (dans environ 1/3 des cas). La disomie uniparentale peut causer des modes de transmission et des phénotypes anormaux. Par exemple, s'il existe des duplications d'un même chromosome (isodisomie) et qu'il porte un allèle muté d'un trouble autosomique récessif, les sujets atteints peuvent présenter un trouble autosomique récessif bien qu'un seul parent soit porteur. Une disomie uniparentale peut entraîner un trouble de l'expression d'un gène soumis à empreinte (c'est-à-dire, un gène dont l'expression pour les deux copies de ce gène porté par un même individu) lorsque le chromosome disomique aboutit à la perte d'une expression appropriée d'une région soumise à empreinte de manière critique (p. ex., le syndrome de Prader-Willi qui peut résulter d'une isodisomie maternelle du chromosome 15).

IV. MOSAÏCISME

- Le mosaïcisme se produit quand un sujet issu d'un seul œuf fécondé développe ≥ 2 lignées cellulaires différant sur un plan de génotype.
- Le mosaïcisme est une conséquence normale de **l'inactivation du X** chez la femme; chez la plupart des femmes, certaines cellules ont un X maternel inactif et d'autres cellules ont un X paternel inactif. Le mosaïcisme peut également résulter de mutations. Des mutations sont susceptibles de survenir pendant la division cellulaire dans n'importe quel organisme multicellulaire; chaque fois qu'une cellule se divise, 4 ou 5 modifications sont susceptibles de se produire dans l'ADN. Ces modifications pouvant être transmises aux cellules produites par la suite, les grands organismes multicellulaires ont des sous-clones de cellules de génotypes un peu différents.
- Le mosaïcisme peut être la cause de troubles dans lesquels se produisent des modifications parcellaires. Par exemple, le syndrome de McCune-Albright provoque des anomalies dysplasiques irrégulières dans l'os, des anomalies des glandes endocrines, des pigmentations irrégulières, avec parfois des anomalies cardiaques ou hépatiques. La survenue de la mutation de McCune-Albright dans toutes les cellules provoquerait une mort précoce; cependant, les personnes présentant un mosaïcisme pour ce gène survivent par une compensation apportée par les tissus normaux. Parfois, un parent ayant un trouble monogénique semble présenter une forme bénigne, mais représente en fait une mosaïque; dans sa descendance, un enfant peut être plus gravement atteint s'il est issu d'une cellule germinale portant l'allèle muté qui est alors présent dans toutes ses cellules.
- Les anomalies chromosomiques sont le plus souvent mortelles pour le fœtus. Cependant, le mosaïcisme chromosomique survient dans certains embryons, produisant certaines cellules sans anomalies chromosomiques, et qui peut permettre aux enfants de naître vivants. Le mosaïcisme chromosomique peut être détecté avec un test génétique prénatal, en particulier sur un prélèvement de villosités choriales.

V. MALADIES MULTIFACTORIELLES OU POLYGENIQUES

A. GENERALITES :

- Certaines maladies comme les malformations congénitales et les maladies communes de l'âge adulte, sont souvent familiales. Leurs causes échappent aux modèles de l'hérédité à transmission mendélienne, ainsi qu'aux méthodes d'investigation moléculaires et biochimiques de la génétique, et pour lesquelles il n'est pas possible de mettre en évidence une base chromosomique cytogénétique.
- Ces maladies restées mal comprises du point de vue génétique sont dites multifactorielles récidivent souvent à l'intérieur d'une même famille, et bien que ne suivant pas aucun modèle particulier de transmission mendélienne, leur récurrence dans la même famille suggère un rôle joué par des facteurs génétiques, mais aussi par des facteurs non génétiques appartenant à l'environnement.

B. EXEMPLES :

- Le diabète et les maladies cardiovasculaires, sont plus fréquents dans certaines familles, que dans d'autres familles.
- Ces maladies sont influencées par l'environnement:
 - Absence d'activité physique.
 - Alimentation hyper calorique riche en glucides et en graisses.
 - Cadre de vie générateur de stress.
 -

C. ESTIMATION DU RISQUE DE RECURRENCE :

- Bien que difficile à analyser sur le plan génétique, l'intérêt de l'étude de ces maladies permet l'estimation du risque de survenue chez une personne de la même famille et de savoir quel conseil génétique donner.
- Le risque de récurrence est estimé de façon empirique par observation de la maladie dans la population générale, son observation dans les familles semblables et parallèlement au degré de parenté. Plus deux personnes sont proches, plus la proportion des gènes en commun est grande.
- Le risque de récurrence augmente:
 - Avec le degré de parenté.
 - Lorsqu'il existe plus d'un sujet atteint dans la famille.
 - Avec la sévérité de la maladie. Si le propositus présente un bec de lièvre avec fente palatine, le risque est plus grand que lorsqu'il s'agit de bec de lièvre simple par exemple.
 - Lorsque la personne atteinte est du sexe le moins fréquemment atteinte. Exp: la sténose du pyllore atteint plus souvent des sujets de sexe masculin, le risque de récurrence est beaucoup plus élevé lorsque le propositus est de sexe féminin.
 - En cas de consanguinité.

Maladie	Les apparentés des malades	Apparentés des témoins ou population générale	Risque relatif
Fente labiale ± fente palatine	2-5%	0,1%	20-50
Spina bifida	2-5%	0,1%	20-50
Diabète insulino-dépendant	5%	0,4%	12
Sclérose en plaque	1%	0,05%	20
Autisme	2%	0,05%	40
Schizophrénie	5-10%	1%	5-10

Tableau 1 : Fréquence de quelques maladies multifactorielles chez les apparentés de premier degré.