

## LOIS DE MENDEL ET GENETIQUE FORMELLE

### 1) Généralités :

#### 1-1-Définition

L'hérédité est la transmission, au sein d'une espèce vivante ou d'une lignée de cellules, de caractéristiques d'une génération à la suivante. En général, on associe l'hérédité aux gènes tels qu'ils furent découverts par Gregor Mendel mais d'autres mécanismes dits non mendéliens peuvent aussi intervenir dans la transmission des caractères biologiques.

On emploie les termes d'hérédité formelle ou d'hérédité mendélienne pour caractériser la transmission des maladies génétiques dues à une mutation dans un seul gène.

#### 1-2-Notions fondamentales

Le gène est l'unité d'information génétique. Le site physique où se situe un gène sur le chromosome est dénommé locus. Les allèles sont les différentes formes que peut prendre un même gène, à un locus donné.

Les allèles diffèrent entre eux par mutation mais le terme de mutation n'est pas synonyme de pathologie. Une mutation peut n'avoir aucune conséquence sur le phénotype (mutation silencieuse); quand la mutation du gène entraîne une maladie, on parle d'allèle morbide.

Un individu qui possède deux allèles identiques à un même locus est dit homozygote. Un individu qui possède deux allèles différents à un locus est dit hétérozygote. Le phénotype désigne les caractères observés; en génétique humaine, il peut s'agir aussi bien d'un caractère non pathologique (groupes sanguins) que d'une maladie.

Une maladie congénitale est présente à la naissance; elle peut être génétique ou non (la rubéole contractée au cours de la grossesse peut engendrer des anomalies congénitales). A l'inverse, beaucoup de maladies génétiques ne sont pas congénitales et ne s'expriment qu'au cours de la vie; on estime, par exemple, que 10% des maladies mono géniques ne sont découvertes qu'à l'âge adulte.

#### 1-3-La dominance et la récessivité des allèles

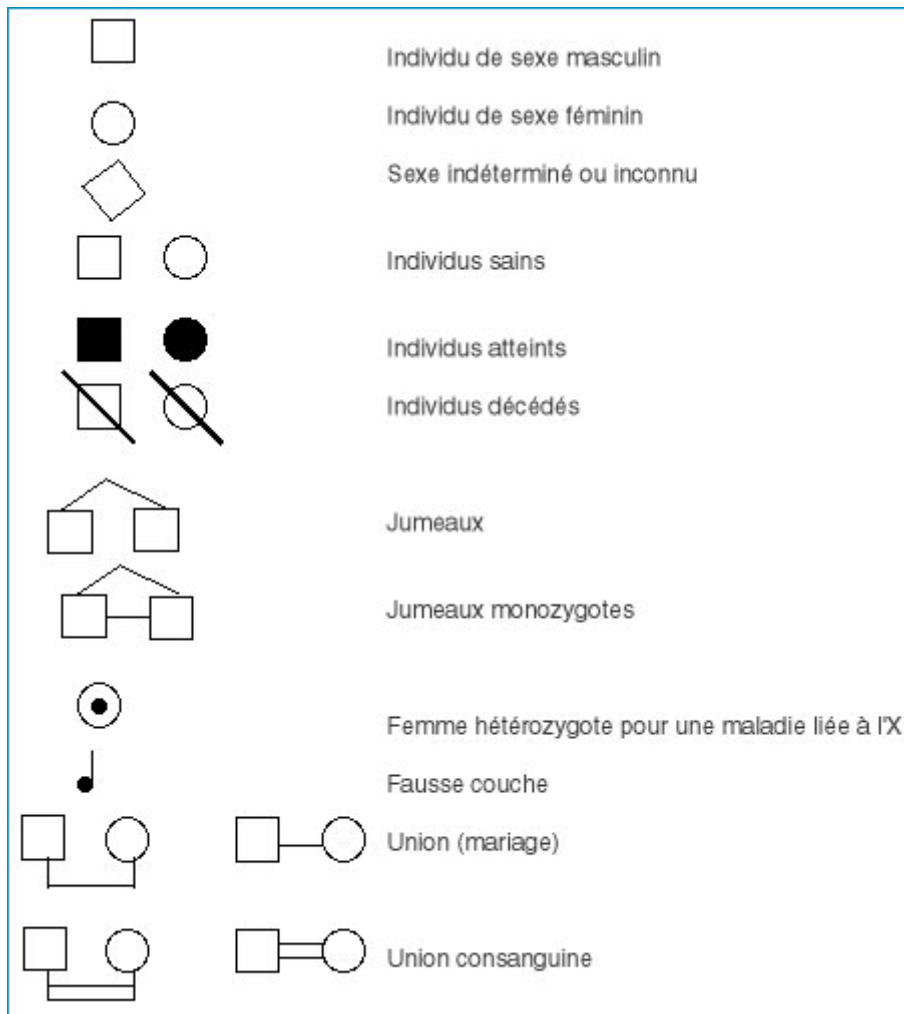
Les notions de dominance et de récessivité sont fondamentales pour comprendre l'hérédité mono génique; elles définissent les relations entre les deux allèles situés au même locus sur les chromosomes homologues.

- L'allèle A est dit dominant sur l'allèle B si les phénotypes associés au génotype homozygote AA et hétérozygote AB sont identiques; l'allèle B est dit alors récessif.

- Si le phénotype d'un sujet AB est intermédiaire entre ceux résultant de AA et de BB, les allèles A et B sont dits semi-dominants.
- Si le sujet AB exprime à la fois ce qui est observé pour le génotype AA et pour celui BB, les 2 allèles sont dits Co-dominants (c'est le cas des groupes sanguins A et B).

### 1-4-L'arbre généalogique

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



## 2) Lois de Mendel :

Les lois de Mendel sont trois lois concernant les principes de l'hérédité biologique, énoncées par le moine et botaniste autrichien Gregor Mendel (1822-1884).

**Première loi :** Les deux allèles d'un gène déterminant un caractère se disjoignent (ségrégent) lors de la formation des gamètes : une moitié des gamètes contient l'un des allèles et l'autre moitié contient l'autre.

**Deuxième loi :** Si les descendants d'un croisement impliquant deux lignées pures différent par un seul caractère présentent tous le même phénotype, ce phénotype (caractère) est qualifié de dominant (l'autre caractère est dit récessif).

**Troisième loi :** La ségrégation d'un couple d'allèles est indépendante de celle d'un autre couple d'allèles.

### **3) Hérité autosomique dominante :**

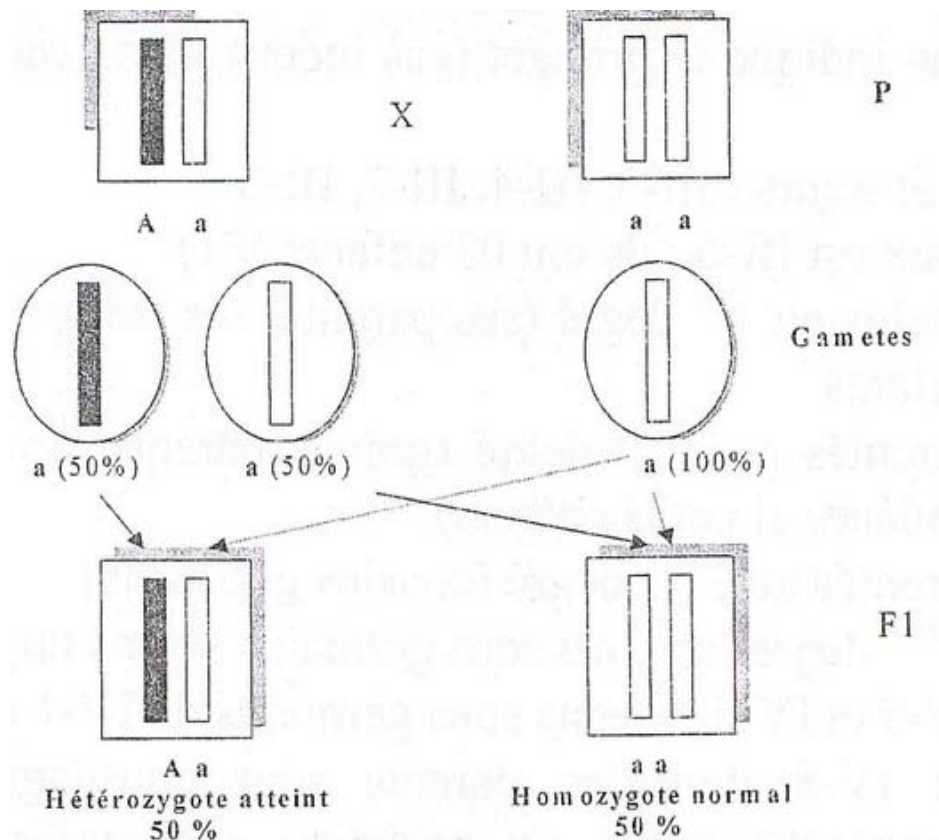
#### **3-1-Définition**

Les gènes impliqués dans les maladies transmises sur le mode autosomique dominant (AD) sont localisés sur les autosomes. L'allèle muté responsable de la maladie est dominant sur l'allèle "sauvage": la maladie s'exprime chez l'hétérozygote.

En pathologie humaine, les situations où l'on observe des homozygotes pour les allèles mutés responsables de pathologies dominantes sont rares; cette situation peut conduire à un phénotype identique ou plus sévère.

#### **3-2-Caractéristiques généalogiques des maladies AD**

- Les deux sexes sont atteints avec la même fréquence.
- La transmission de la maladie peut se faire par les deux sexes; on observe en particulier des transmissions père-fils qui sont pathognomoniques de l'hérité AD.
- 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.



### 3-3-Exemples de maladie AD

- Achondroplasie : nanisme présent à la naissance dû à une mutation dans le gène FGFR3.
- Certaines prédispositions pour les cancers se transmettent comme des caractères dominants; c'est le cas, par exemple, de 10% des cancers du sein.

### 3-4-Particularités de l'hérédité 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. Le gène morbide est dit alors avoir une pénétrance incomplète

- La pénétrance d'un allèle morbide est définie par le rapport suivant :

Nombre d'hétérozygotes malades / nombre total d'hétérozygotes.

#### ✓ Expressivité variable

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

#### ✓ 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 néo mutation.

✓ **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.

✓ **Anticipation**

Il y a anticipation quand l'âge d'apparition de la maladie est de plus en plus précoce au cours des générations successives.

✓ **Pléiotropie**

L'expression de certains gènes peut se limiter à un seul organe, d'autres maladies touchent de nombreux organes (ex : la sclérose tubéreuse de Bourneville donne des signes cutanés, neurologiques, rénaux, cardiaques, etc...). On appelle ce phénomène l'effet pléiotropique du gène.

#### **4) Hérité autosomique récessive :**

##### **4-1-Définition**

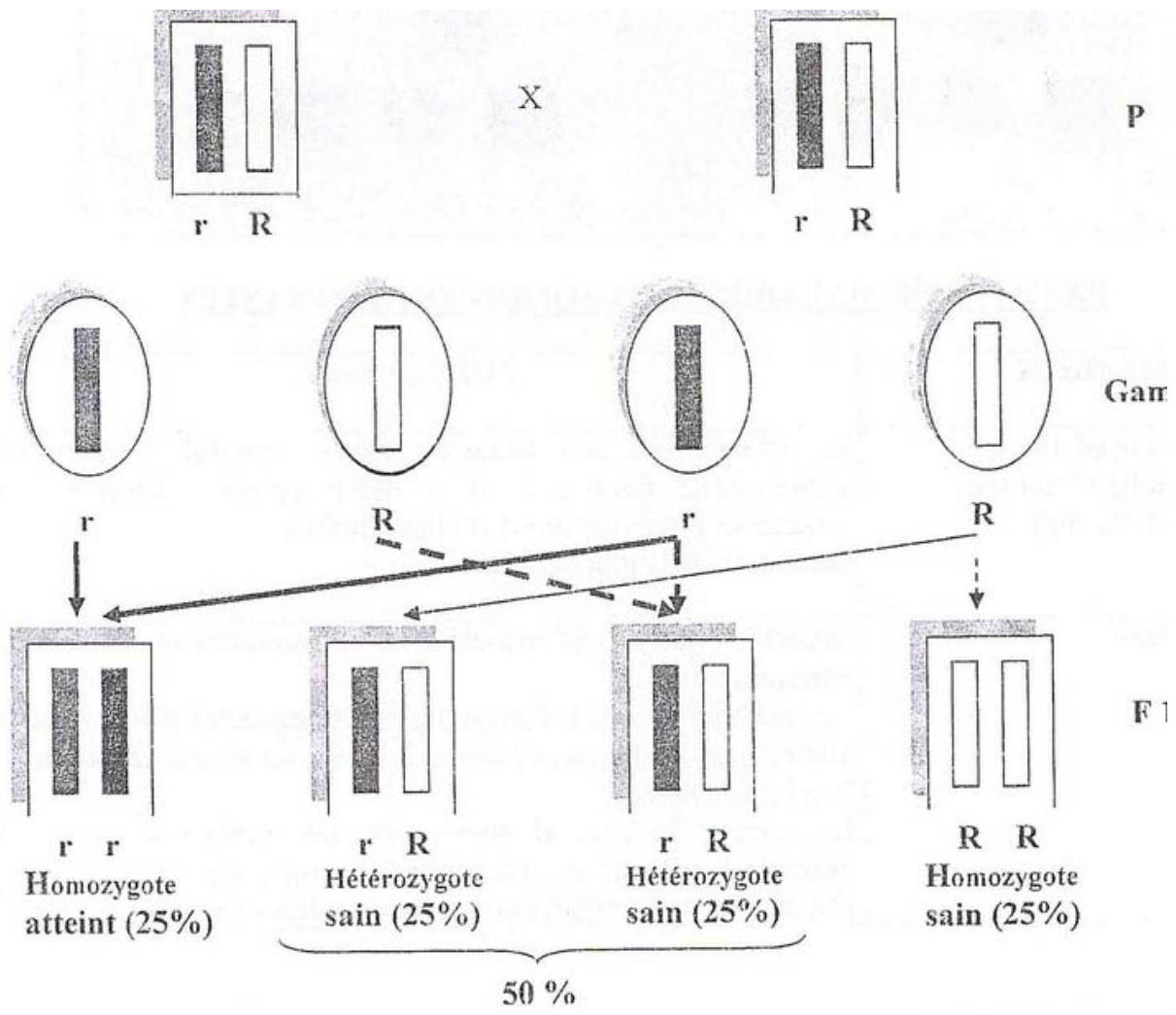
Les gènes responsables des maladies transmises sur le mode autosomique récessif (AR) sont localisés sur les autosomes. L'allèle muté responsable de la maladie est récessif sur l'allèle sauvage; les hétérozygotes sont sains et la maladie ne s'exprime que chez l'homozygote.

##### **4-2-Caractéristiques généalogiques des maladies AR**

- 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.

##### **4-3-Risque de récurrence**

Un couple d'hétérozygotes a un risque de 25% (1/4) d'avoir un enfant atteint à chaque nouvelle conception.



#### 4-4-Exemples de maladies AR

- 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 et les thalassémies sont des pathologies génétiques AR de l'hémoglobine.

#### 4-5-Particularités de l'hérédité AR

##### ✓ La consanguinité

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. Le coefficient de consanguinité définit la probabilité que les enfants de cette union reçoivent effectivement deux fois le même allèle.

✓ **L'hétérogénéité génétique**

L'hétérogénéité génétique intéresse tous les modes de transmission mais est particulièrement illustrée par les maladies AR. On distingue :

- L'hétérogénéité allélique ou intralocus qui rend compte du fait qu'une maladie peut être due à des mutations différentes (alléliques) dans le même gène (une maladie / plusieurs allèles morbides).
- L'hétérogénéité interlocus se traduit par le fait qu'un phénotype apparemment identique peut être causée par des mutations dans des gènes différents (une maladie / plusieurs gènes).

**5) Hérédité liée au chromosome 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.

**5-1-Hérédité récessive liée à l'X (RLX)**

✓ **Définition**

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).

✓ **Caractéristiques généalogiques 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.

✓ **Risque de récurrence**

Les risques pour une femme conductrice sont les suivants :

- un garçon sur deux est atteint.
- une fille sur deux est conductrice.

- si un homme atteint se reproduit, aucun de ses enfants n'est malade mais toutes ses filles sont conductrices.

✓ **Exemples de maladie RLX**

- 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.

✓ **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; ceux portés par l'autre chromosome X sont pratiquement tous inactivés. L'inactivation d'un des chromosomes X se fait au hasard, à un stade précoce de l'embryogenèse.

- Détection des femmes conductrices (hétérozygotes)

Dans une famille touchée par une maladie RLX, le dépistage des conductrices est essentiel en raison du risque de transmission et des possibilités éventuelles de diagnostic prénatal.

- Mutations de novo

Comme pour les maladies dominantes, une mutation sur le chromosome X peut survenir au cours de la méiose d'un individu totalement sain et non porteur de la mutation. Une mutation survenue au cours de la méiose masculine peut donner naissance à une fille conductrice; une mutation survenue au cours de la méiose féminine peut donner soit une fille conductrice soit un garçon atteint.

## **5-2-Hérédité dominante liée à l'X (DLX)**

✓ **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).

✓ **Caractéristiques des maladies DLX et risque de récurrence**

- 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).



- Comme pour l'hérédité AD, la pénétrance peut être incomplète et l'expressivité variable.

✓ **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.
- Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique : anomalie du récepteur de la vitamine D.

**6) Hérédité liée au chromosome Y:**

Seuls les hommes sont atteints.

Les hommes atteints ont toujours un père atteint.

Tous les fils d'un homme atteint sont atteints.