

**MODES DE TRANSMISSIONS  
DES AFFECTIONS  
MONOGÉNÉTIQUES  
(MENDÉLIENNES)**

## NOTIONS FONDAMENTALES

### Définitions

- **Génome** : ensemble du patrimoine génétique (ADN) d'un individu.
- **Génotype** : constitution génétique d'un individu en un endroit précis du génome.
- **Phénotype** : caractère observable associé au génotype (on l'observe en examinant le patient, ses antécédents).
- **ADN** : constitué de 23 paires de chromosomes dans les cellules non sexuelles, 22 paires d'autosomes et 1 paire de chromosomes sexuels (X et Y).
- **Gène** : unité d'information génétique (ADN) et qui a un rôle bien précis dans le corps humain.
- **Variant pathogène (VP)** : variation dans la séquence d'ADN avec un impact sur la fonction de la protéine, et associé par extension à un phénotype (par exemple syndrome malformatif ou maladie). Peut se trouver dans un gène. Le terme « variant pathogène » est plus adéquat que « mutation ».
- **Locus** : position précise sur un chromosome, pouvant être une position sur un gène ou sur une séquence d'ADN hors gène.
- **Homozygotie** : un individu homozygote est porteur d'allèles identiques à un locus donné (A/A ou a/a)
- **Hétérozygotie** : un individu hétérozygote est porteur d'allèles différents à un locus donné, l'allèle sauvage et l'allèle alternatif (A/a)

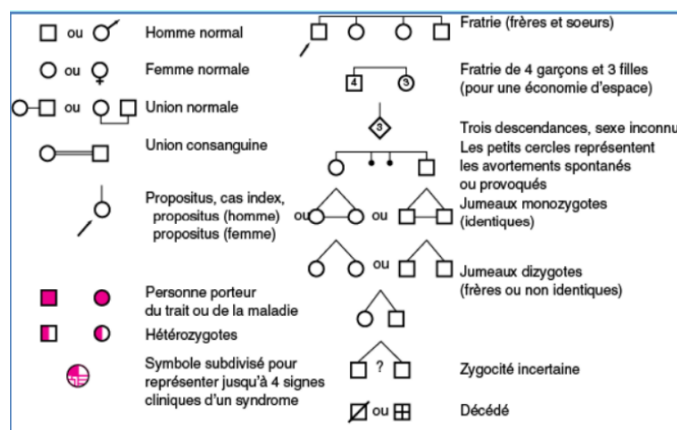
### Maladies mendéliennes

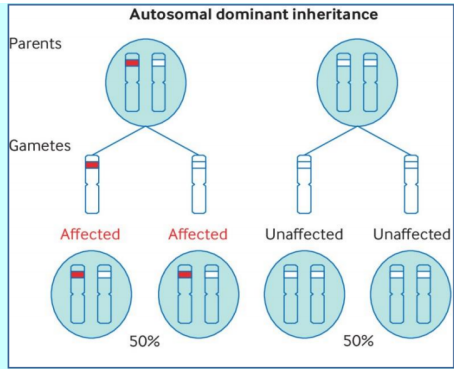
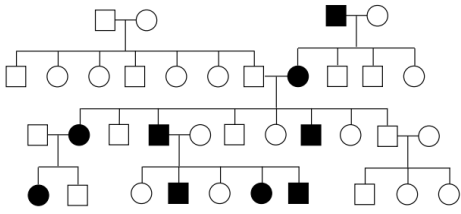
- Maladies monogéniques, ou mendéliennes sont associés à **un gène connu**, plus précisément à **des variants pathogènes dans un gène connu**.

### Hétérogénéité génétique et allélique

- **Hétérogénéité génétique** : maladie peut résulter de mutations dans des gènes différents. Ainsi, des VP de gènes différents peuvent être associés à la même maladie.
- **Hétérogénéité allélique** : indique que plusieurs variants pathogènes distincts dans un même gène sont associés à la maladie. C'est quasiment toujours le cas pour les maladies monogéniques.

### Modes de transmission : symboles de l'arbre généalogique



| AUTOSOMIQUE DOMINANTE                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Généralités                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Autosomes</b></li> <li>- Le VP est associé à un phénotype lorsqu'il est présent à l'état hétérozygote</li> <li>- La maladie s'exprime chez <b>les hétérozygotes</b></li> <li>- L'allèle alternatif, responsable de la maladie, est donc dominant sur l'allèle sauvage.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Schéma                                  |   <p>(Transmission verticale +++)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Exemples                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperlipidémie familiale</li> <li>- Syndrome de Lynch</li> <li>- Maladie de Huntington</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Lois                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- La proportion de sujets malades est <b>identique dans les 2 sexes</b></li> <li>- L'Homme et la femme peuvent transmettre la maladie</li> <li>- Pour chaque descendant d'un parent malade, le risque d'hériter du variant pathogène est de <b>50%</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Notions de pénétrance et d'expressivité | <ul style="list-style-type: none"> <li>- La sévérité de l'atteinte peut varier d'une personne à l'autre (examiner avec attention les parents d'un enfant atteint + garder en tête la possibilité d'une pénétrance incomplète)</li> <li>- <b>Pénétrance</b> : Proportion de porteurs d'un variant pathogène qui va développer la maladie → pénétrance complète (tous les porteurs développent la maladie) ou pénétrance incomplète</li> <li>- <b>Expressivité variable</b> : la sévérité de la maladie génétique varie d'un individu à l'autre, entre individus de familles différentes mais aussi au sein d'une même famille.</li> </ul> |
| Variants pathogènes de novo             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Mosaïsme somatique</b> : apparition d'un variant pathogène de novo dans les stades précoces de l'embryogénèse</li> <li>- <b>Mosaïsme germlinal</b> : Mosaïsme limité aux cellules germinales, car le variant pathogène est apparu de novo lors de l'établissement des lignées germinales. Individu a un phénotype normal mais peut transmettre le variant à la descendance.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                       |
| Anticipation                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apparition plus précoce et d'une forme plus sévère de la maladie au fil des générations successives.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Généralités                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Autosomes</b></li> <li>- Maladie se manifeste chez : <b>homozygotes et hétérozygotes composites (++)</b></li> <li>- <b>Les hétérozygotes sont indemnes</b>, ils peuvent en revanche transmettre le VP.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schéma                     | <p>(Transmission horizontale +++)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Exemples                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mucoviscidose</li> <li>- Maladie de Tay-Sachs</li> <li>- Anémie falciforme</li> <li>- Amyotrophie spinale progressive</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Lois                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les parents d'un enfant malade sont <b>porteurs obligatoires</b> (sauf très rares cas de mutations de novo)</li> <li>- Le risque pour 2 porteurs d'avoir un enfant est de <b>25%</b> pour chaque enfant</li> <li>- Chaque frère et sœur sain (indemne) d'une personne malade a <b>2 chances sur 3 d'être porteur</b></li> <li>- L'enfant d'une personne malade est <b>porteur obligatoire</b></li> </ul>                   |
| Consanguinité              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorise la transmission <b>des maladies récessives</b></li> <li>- Exemples de maladies « à risque » <b>en cas de consanguinité</b> :<br/> <u>Pourtour méditerranéen</u> : pathologies de l'hémoglobine (thalassémie)<br/> <u>Afrique</u> : drépanocytose<br/> <u>Origine juive ashkénaze</u> (Europe de l'Est) : Tay-Sachs (maladie métabolique)<br/> VP fréquents à l'état hétérozygote dans ces populations </li> </ul> |
| <b>RÉCESSIVE LIÉ À L'X</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Généralités                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- VP sur <b>le chromosome X</b></li> <li>- La maladie se manifeste chez : <b>les hommes hémizygotes</b> (présence uniquement d'une copie de l'allèle alternatif), pas ou peu chez les <b>femmes hétérozygotes XX</b>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schéma                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Lois                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Les hommes porteurs sont atteints</b></li> <li>- Les femmes ne le sont pas ou de manière mineure</li> <li>- <b>Un homme atteint aura une fille porteuse</b></li> <li>- Une femme porteuse peut être <b>conductrice</b>, càd transmettre le VP à son enfant</li> <li>- Un homme malade aura <b>des filles porteuses</b> et des fils sains non porteurs</li> <li>- Il n'y a donc pas <b>de transmission d'homme à homme</b></li> <li>- Les hommes <b>atteints</b> sont situés dans la <b>lignée maternelle et reliés</b> par des femmes conductrices</li> </ul> |
| Pourquoi les femmes ne sont pas atteintes ? | <p>→ <b>Principe d'inactivation d'un chromosome X :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mécanisme normal, inactivation normalement aléatoire</li> <li>- <b>Si maladie liée à l'X :</b> inactivation préférentielle du chr contenant l'allèle alternatif, ou inactivation aléatoire suivie d'une sélection des cellules.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>DOMINANTE LIÉ À L'X</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Généralités                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Gènes situés sur le chromosome X</b></li> <li>- Maladie manifeste chez : <i>hommes</i> (hémizygotes), <b>femmes</b> (hétérozygotes), sévérité souvent moindre chez les femmes</li> <li>- Parfois létal chez le garçon</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Schéma                                      | <p>Figure 43 : Exemple d'arbre</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Exemples                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rachitisme héréditaire hypophosphatémie (« résistant à la vitamine D »)</li> <li>- Maladie de Charcot-Marie-Toth</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Lois                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Les hommes et les femmes porteurs sont malades</b></li> <li>- Un homme malade aura des filles malades mais <b>des fils sains et non porteurs</b></li> <li>- <b>Absence de transmission d'homme à homme</b></li> <li>- Une femme malade peut avoir des enfants <b>non porteurs sains ou porteurs malades</b></li> <li>- Les hommes atteints sont situés dans la <b>lignée maternelle et reliés</b> par des <b>femmes malades</b></li> </ul>                                                                                                                    |

| PATHOLOGIE MITOCHONDRIALE   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Génome mitochondrial</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Circulaire de petite taille</b> (16 563 pb)</li> <li>- Code pour -13 protéines (de la CR)</li> <li>- Génome présent en multiples copies : 10 copies/ mitochondrie et 500 copies/ cellule</li> <li>-</li> </ul>                                                                                                                                                                                 |
| <b>Transmission</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hérédité maternelle</b></li> <li>- <b>Transmission des mitochondries par les ovocytes</b></li> <li>- <b>Transmission mère-enfants</b> (pas de transmission père-enfants)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Schéma</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Affections connues</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 100 connues dont : atrophie optique de Leber, syndrome de Leigh, myopathie mitochondriale</li> <li>- <b>Pénétrance incomplète, expressivité variable et pléiotropie</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Hétéroplasmie</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion d'ADN mitochondrial pathologique variable selon les cellules résultant des divisions cellulaires et de la prolifération des mitochondries (ségrégation au hasard des cellules filles).</li> <li>- <u>Expression de la maladie au-delà d'un seuil du rapport :</u><br/> <b>ADN muté / ADN normal</b></li> <li>- <b>Sévérité proportionnellement croissante</b> à ce rapport.</li> </ul> |