Licence Sciences en santé : génétique

HÉRÉDITÉ MENDÉLIENNE
CALCUL DE RISQUE

Pr Damien Sanlaville
CHU de Lyon, CBPE / HFME

25/10/2026

Programme du module génétique

Ce jour	Hérédités mendéliennes	Damien Sanlaville
23 octobre 8-10 heures	Dépistage néonatal / prénatal	Arnaud Molin
3 novembre 8-10 heures	Hérédité chromosomique et mitochondriale	Nicolas Chatron
6 novembre 8-10 heures Génétique et éthique	Techniques NGS et cytogénétique : introduction aux techniques	+ Maud Tusseau

Lundi 9 novembre TD groupe 3	8-10 heures
Lundi 9 novembre TD groupe 4	10-12 heures
Jeudi 12 novembre TD groupe 1	14-16 heures
Jeudi 12 novembre TD groupe 2	16-18 heures

Objectifs

1. Savoir dessiner un arbre généalogique
2. Connaître les lois de Mendel
3. Connaître les différents modes de transmission mendélienne
4. Connaître les modes héréditaires des maladies génétiques les plus fréquentes
5. Savoir faire un calcul de risque

Définitions

- **Constitutionnel**
  - On naît avec la « maladie » qui peut apparaitre plus tard. Dès la naissance l'individu est porteur dans ses cellules du variant pathogène
  - Elle fait partie de notre constitution

- **Acquis**
  - On acquiert la « maladie »/variant au cours de notre vie

- **Mutation / variant pathogène**

Définitions

- **Phénotype**
  - Manifestation apparente du patrimoine héréditaire, plus exactement ensemble des caractères observables résultant du génotype, de l'environnement et de leur interaction

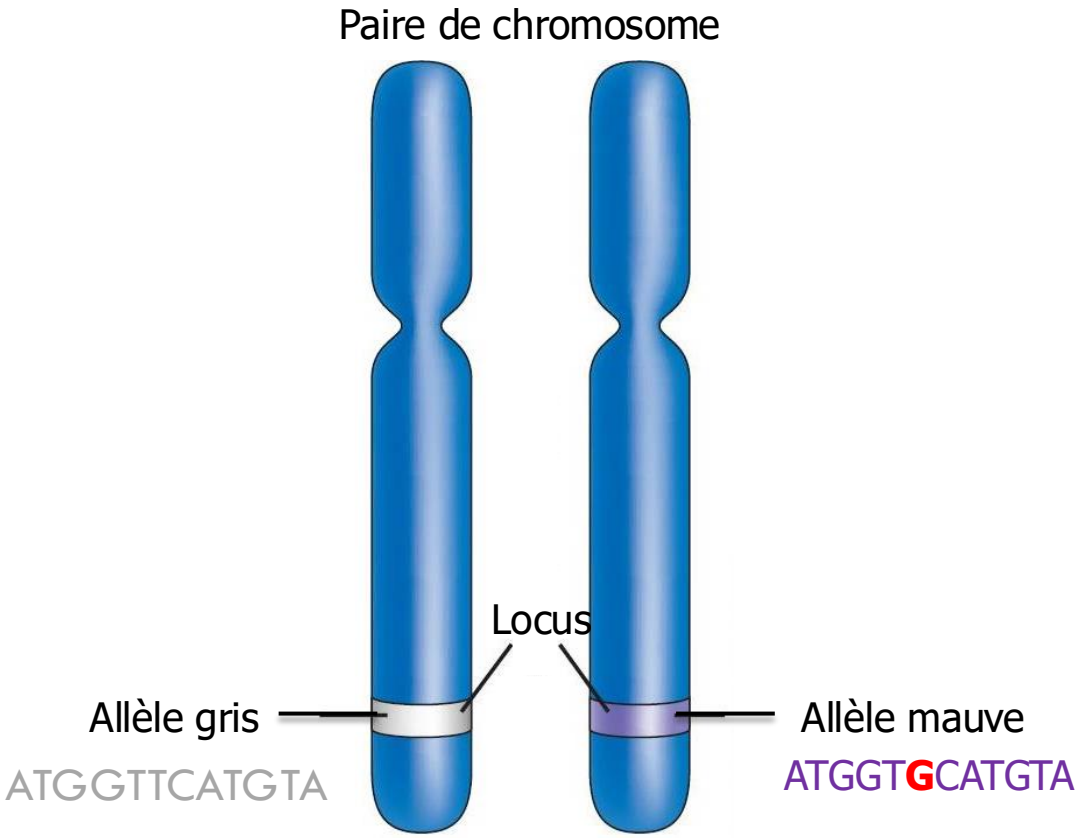
- **Génotype**
  - Ensemble des gènes formant le patrimoine héréditaire de l'individu

Définitions

- Les gènes sont portés par les chromosomes

- **Gène** : unités de l 'hérédité
- **Locus** : place occupée par un gène
- **Allèles** : différentes formes possibles d'un gène




Paire de chromosome
Locus
Allèle gris
ATGGTTCATGTA
Allèle mauve
ATGGTGCATGTA

Définitions

- **Hérédité**
  - Transmission, par les parents à leurs descendants, de caractères ou de qualités exprimées ou non

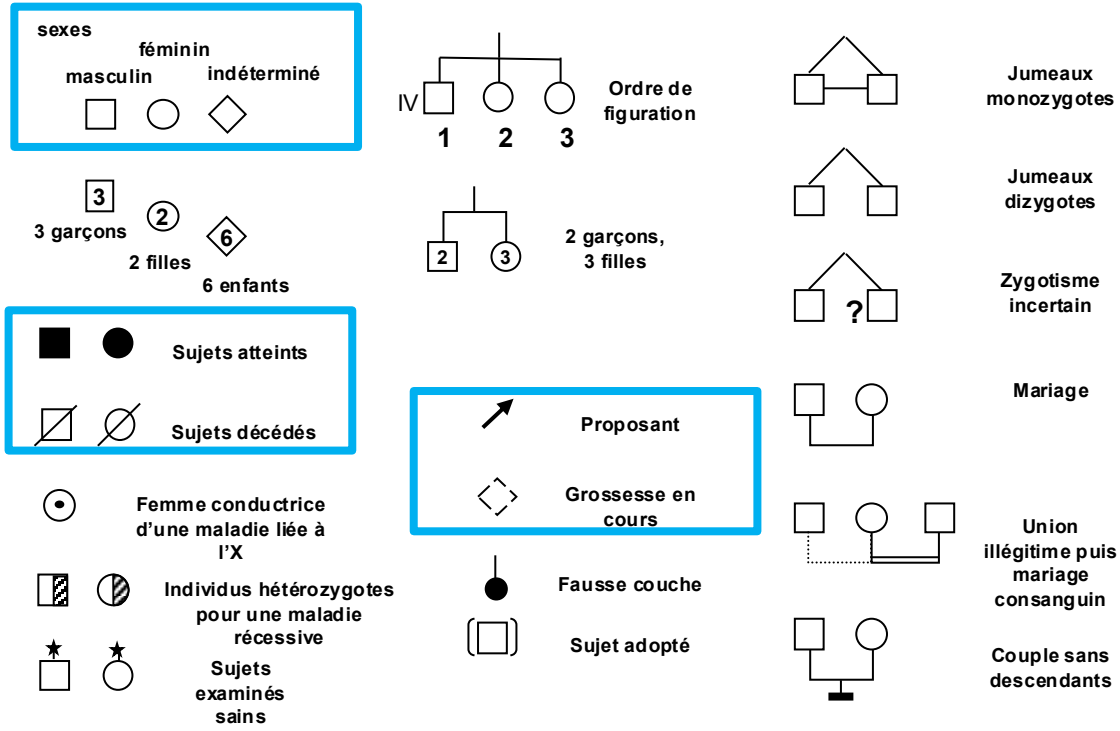
- **Génétique**
  - Qui a rapport aux fonctions de génération ou aux gènes (étudie l'hérédité et les gènes)

Notion d'hérédité

- Toutes les maladies génétiques ne sont pas héréditaires
  - Formation accidentelle

- Un individu porteur d'une anomalie génétique peut la transmettre à sa descendance
  - Risque : notion de conseil génétique

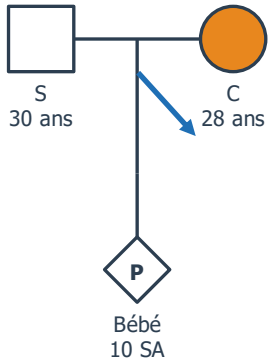
Réalisation d'un arbre généalogique : Symboles utilisés



Notre famille fil rouge

III

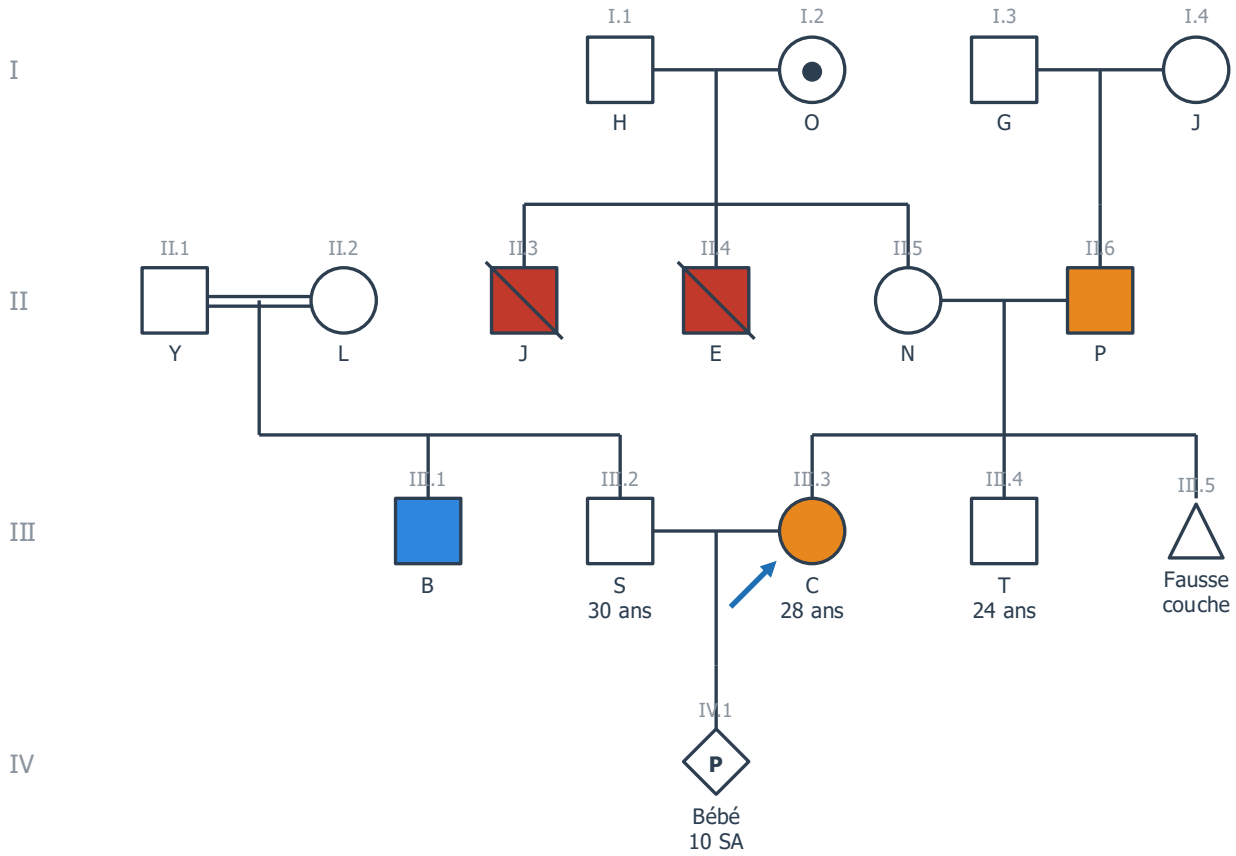
IV



Consultation de conseil génétique

- C (28 ans) et S (30 ans) attendent leur premier enfant (10 SA)
- C a une neurofibromatose de type 1 (NF1) discrète
- Le frère de S a une mucoviscidose
- Deux oncles maternels de C sont décédés de la myopathie de Duchenne
- Question fil rouge : quels sont les risques pour ce bébé ?

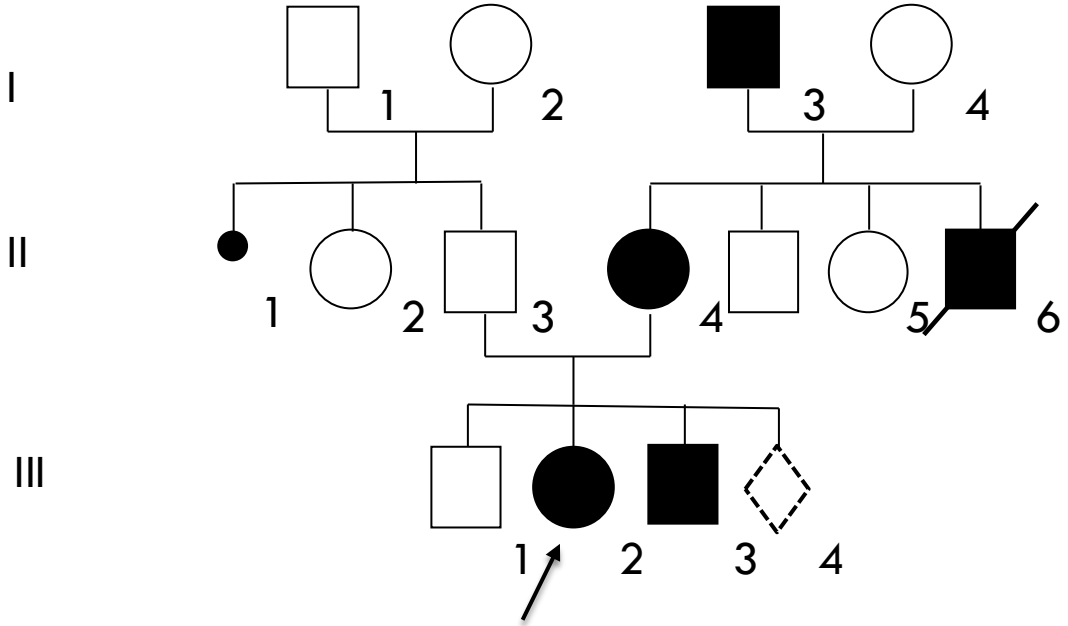
L'arbre des Verdier : sachez le lire



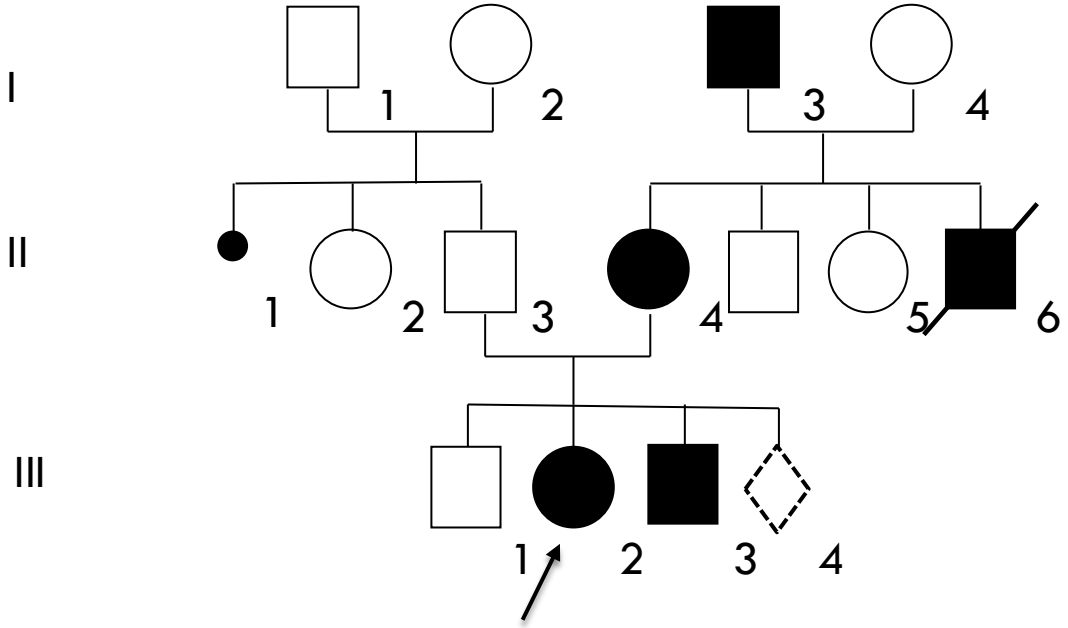
Questions

- Qui est la consultante ?
- Quel est le cas index de chaque branche ?
- Quel identifiant porte la fausse couche ?
- Quelle union est consanguine ? Que signifie le double trait ?

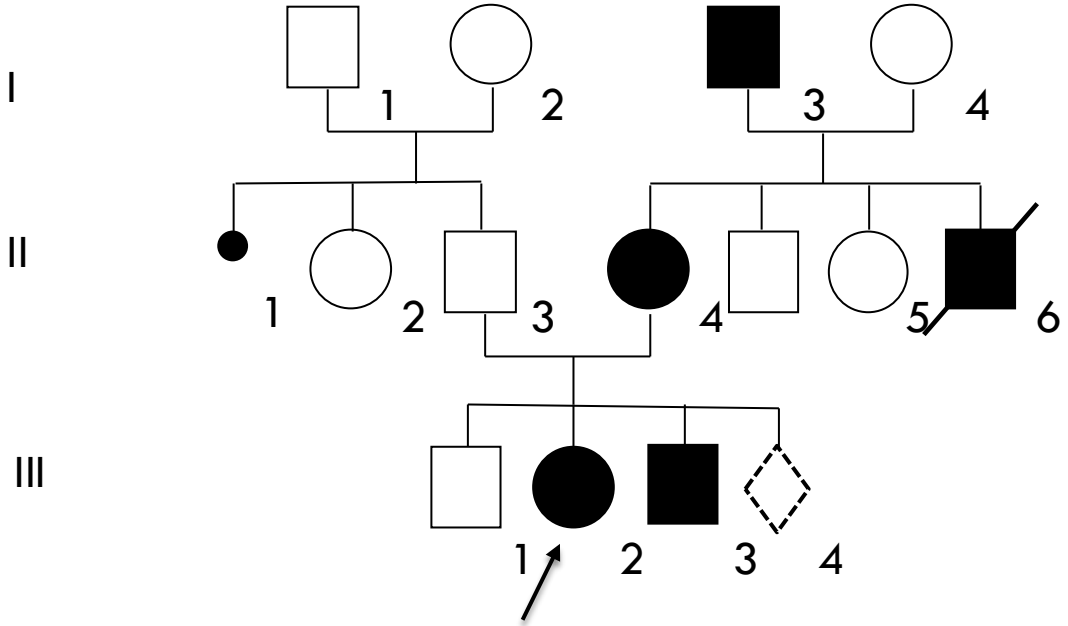
NF1 Mucoviscidose Duchenne / décédé • conductrice obligatoire ◆ grossesse ↗ consultante


I
1
2
3
4
II
1
2
3
4
5
6
III
1
2
3
4

Est-ce que II4 est malade ?



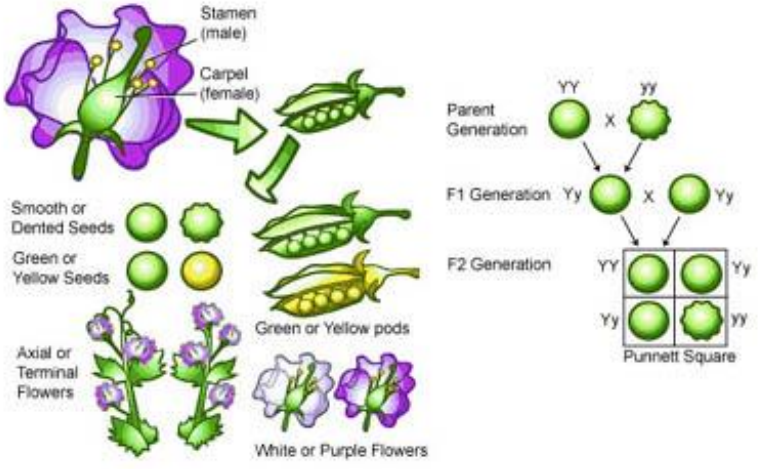
La fausse couche correspond à quel identifiant ?



Mendel : 1866


Gregor Mendel

Travail sur le pois cultivé
Pisum sativum (petit pois)



Notion de mono et di-hybridisme

Monohybridisme

Notion de dominance
Caractère en F1 dominant

Croisement effectué (P)	Résultat obtenu (F1)
Graines jaunes × vertes	Graines jaunes
Graines lisses × ridées	Graines lisses
Tiges longues × courtes	Tiges longues
Fleurs axiales × terminales	Fleurs axiales
Fleurs violettes × blanches	Fleurs violettes
Cosses vertes × jaunes	Cosses vertes
Cosses gonflées × étranglées	Cosses gonflées

1° loi de Mendel

- loi d'uniformité : tous les hybrides de première génération issus du croisement de deux lignées pures se ressemblent et présentent le caractère de l'un des parents et de lui seul

Génotype (J/J) x (v/v) → Génotype J/v
Phénotype J x v → Phénotype J

Croisement des F1

Génération parentale (P)	Hybrides de F1	Hybrides de F2
Graines jaunes × vertes	Toutes jaunes	6 022 jaunes ; 2 001 vertes
Graines lisses × ridées	Toutes lisses	5 474 lisses ; 1 850 ridées
Tiges longues × courtes	Toutes longues	787 longues ; 277 courtes
Fleurs axiales × terminales	Toutes axiales	651 axiales ; 207 terminales
Fleurs violettes × blanches	Toutes violettes	705 violettes ; 224 blanches
Cosses vertes × jaunes	Toutes vertes	428 vertes ; 152 jaunes
Cosses gonflées × étranglées	Toutes gonflées	882 gonflées ; 299 étranglées

Que concluez-vous des résultats de ce croisement ?

Croisement des F1

Génération parentale (P)	Hybrides de F1	Hybrides de F2
Graines jaunes × vertes	Toutes jaunes	6 022 jaunes ; 2 001 vertes
Graines lisses × ridées	Toutes lisses	5 474 lisses ; 1 850 ridées
Tiges longues × courtes	Toutes longues	787 longues ; 277 courtes
Fleurs axiales × terminales	Toutes axiales	651 axiales ; 207 terminales
Fleurs violettes × blanches	Toutes violettes	705 violettes ; 224 blanches
Cosses vertes × jaunes	Toutes vertes	428 vertes ; 152 jaunes
Cosses gonflées × étranglées	Toutes gonflées	882 gonflées ; 299 étranglées

75% des hybrides de deuxième génération présentent le caractère dominant et 25% le caractère récessif

2° loi de Mendel

- loi de ségrégation (disjonction) : tous les hybrides de deuxième génération issus du croisement de deux hétérozygotes pour un même couple d'allèles ne se ressemblent pas

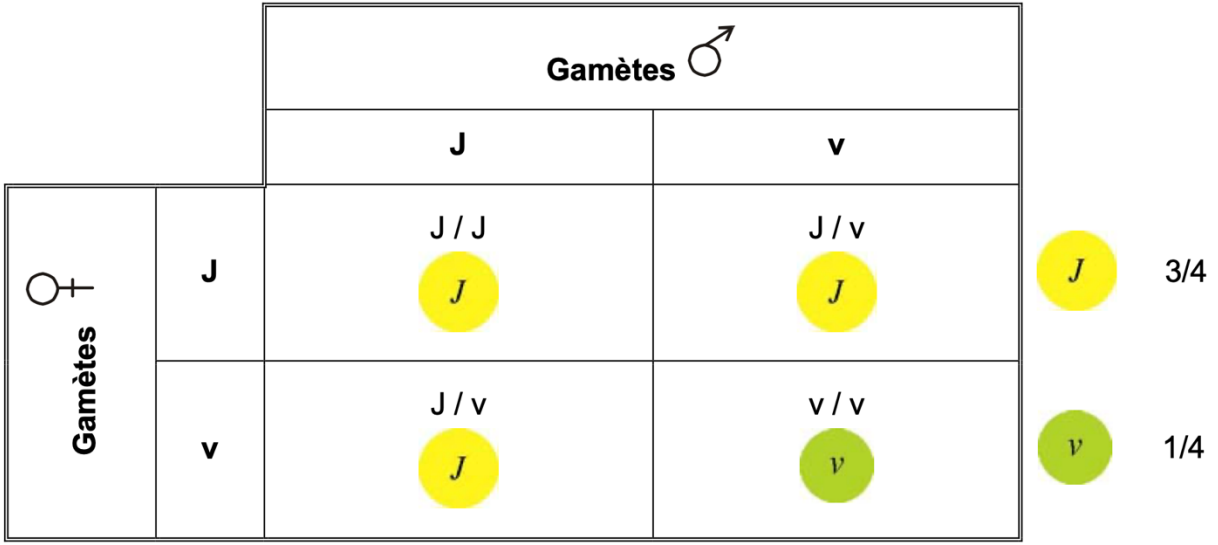
- Et 3° loi : indépendance de la transmission des caractères (si localisé sur des chromosomes différents

Carré de Punnett

- Il consiste à établir un tableau à double entrée où sont représentés sur une ligne horizontale et sur une colonne verticale les différents types de gamètes que forment les parents.

- Il suffit ensuite de procéder à la réunion des gamètes mâle et femelle dans chaque case pour obtenir le produit de la fécondation ou, ce qui revient au même, les différents génotypes résultant du croisement et leur distribution relative.

Exemple



Dihybridisme

Les lignées parentales se distinguent par 2 caractères

Génotype (J/J ; r/r) x (v/v ; L/L) → Génotype J/v ; L/r
Phénotype (J ; r) x (v ; L) → Phénotype J ; L

Gamètes ♀	Gamètes ♂ J ; L	Gamètes ♂ J ; r	Gamètes ♂ v ; L	Gamètes ♂ v ; r
J ; L	J / J ; L / L 	J / J ; L / r 	J / v ; L / L 	J / v ; L / r 
J ; r	J / J ; L / r 	J / J ; r / r 	J / v ; L / r 	J / v ; r / r 
v ; L	J / v ; L / L 	J / v ; L / r 	v / v ; L / L 	v / v ; L / r 
v ; r	J / v ; L / r 	J / v ; r / r 	v / v ; L / r 	v / v ; r / r 


9/16

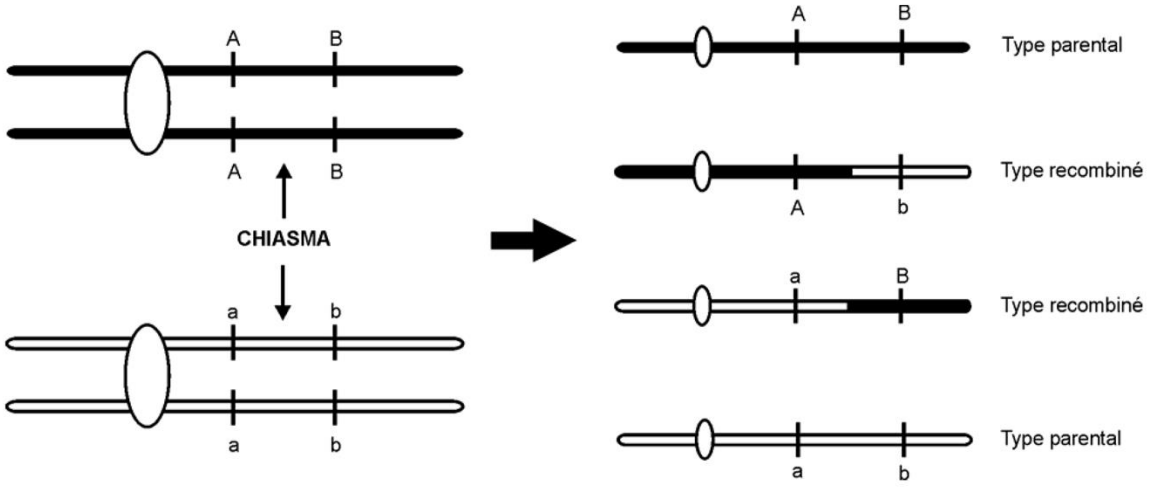

3/16


3/16


1/16

Crossing over

Liaison génétique (linkage)



Cas particulier des gonosomes

- Autosomes : les deux chromosomes sont homologues « identiques » (paires)

- Gonosomes : les deux chromosomes peuvent être différents (hétérochromosome : paire des chromosomes sexuels) : notion de sexe chromosomique

- Notion de caractère « lié au sexe »

HÉRÉDITÉ MENDÉLIENNE

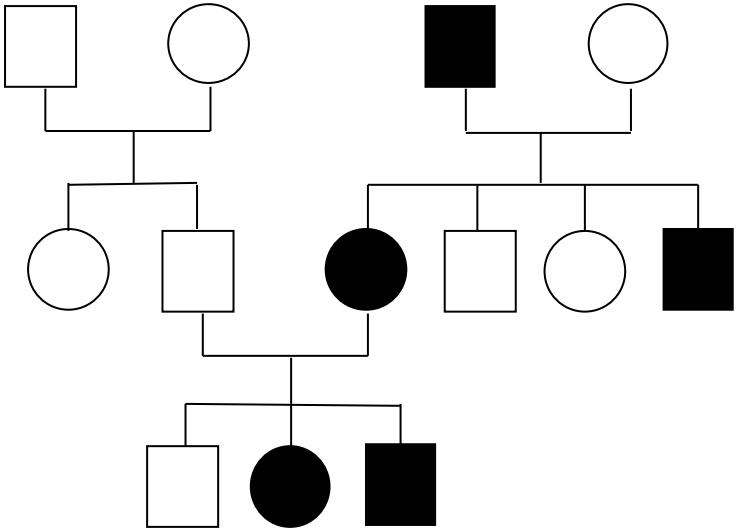
Affections mendéliennes

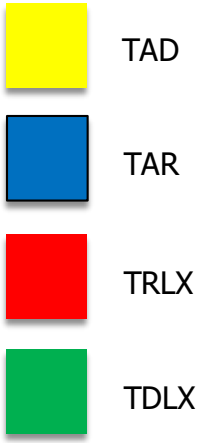
- Mode de transmission
  - Autosomique dominant (~ 1 600 maladies)
  - Autosomique récessif (~ 1 600 maladies)
  - Récessif lié à l'X (~ 500 maladies)
  - Dominant lié à l'X (~ 400 maladies)
  - Holandrique (~ 10 maladies)
- Touchent ~ 1% de la population
- Fréquence très variable d'une maladie à l'autre
  - Hémochromatose : 1 / 500
  - Mucoviscidose : 1 / 2 500 à 1/ 3 500
  - Maladie de Wilson : 1 / 30 000 à 1/ 100 000
- Atteinte du SNC dans plus de 40%

Chiffres donnés à titre indicatifs
Les incidences varient

SNC : Système Nerveux Central

Quel est le mode de transmission le plus probable ?





TAD : Transmission autosomique dominante

TAR autosomique récessive

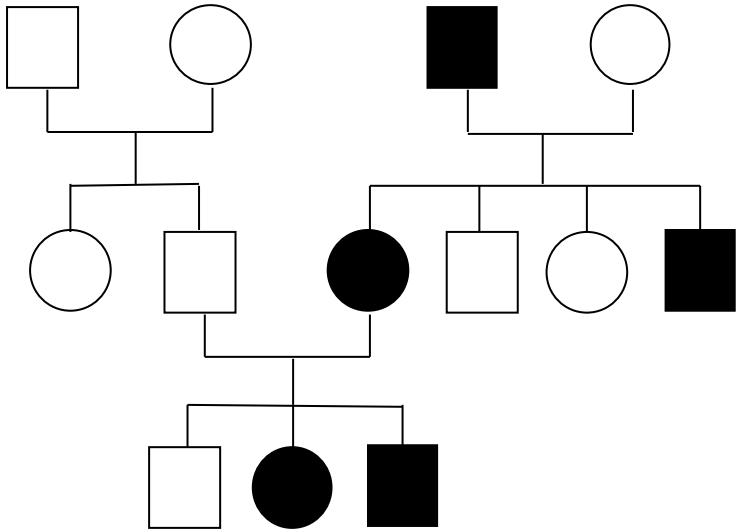
TRLX : Transmission récessive liée à l'X

TDLX : dominant lié à l'X

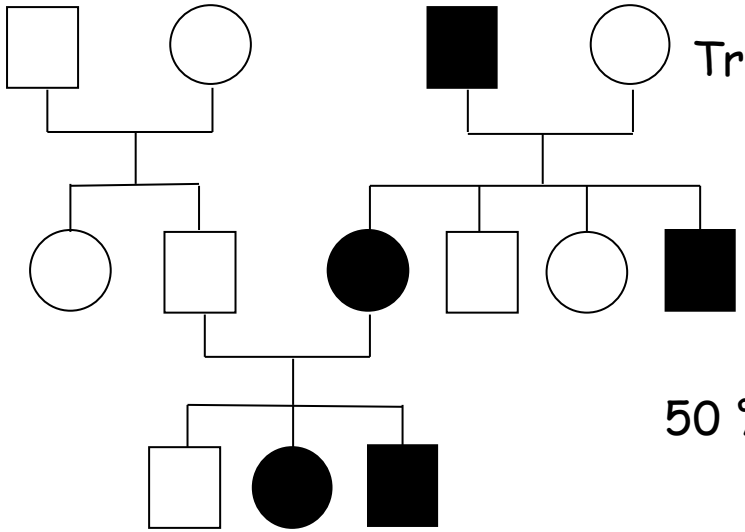
TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE

Autosomique
Dominante

Autosomique dominant



Autosomique dominant

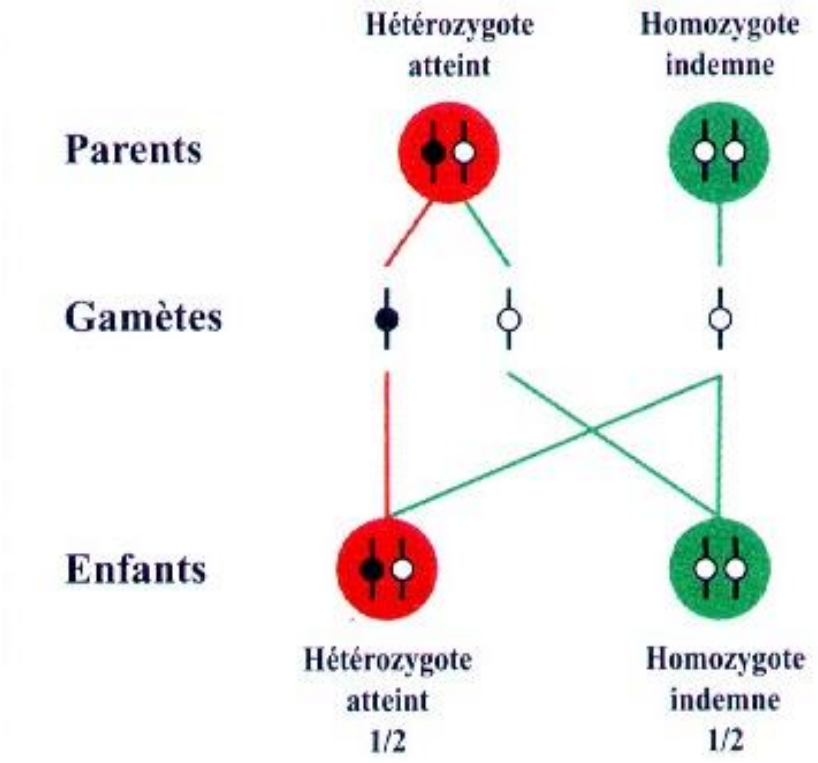


Transmission verticale

50 % d'enfants atteints

M = F

Autosomique dominant



Qu’est-ce que la pénétrance ?

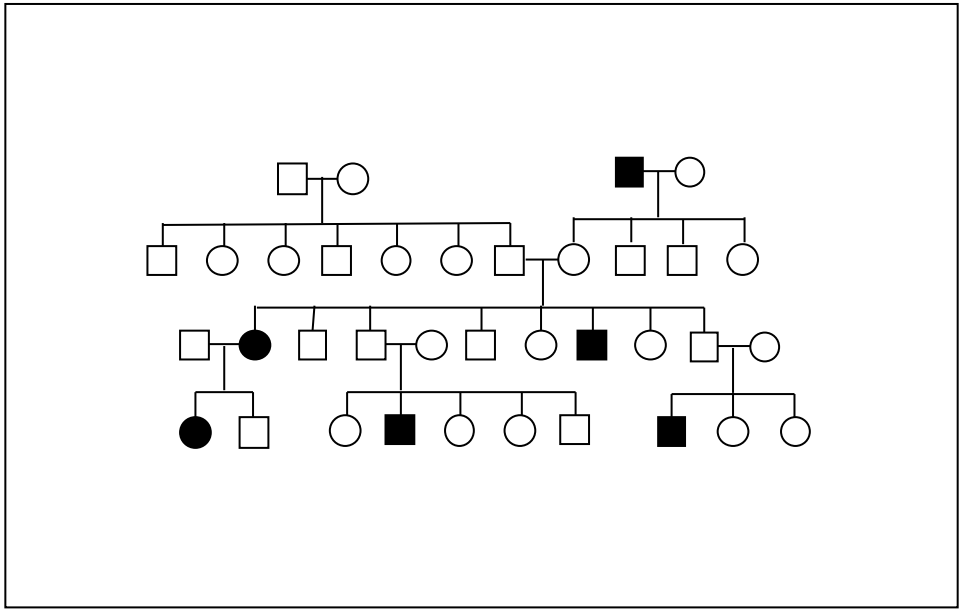
Notion de pénétrance

$$\text{Pénétrance} = \frac{\text{Nombre d'individus phénotypiquement atteints (P)}}{\text{Nombre d'individus génotypiquement atteints (G)}}$$

(nombre d'individus porteurs du génotype ou variant considéré

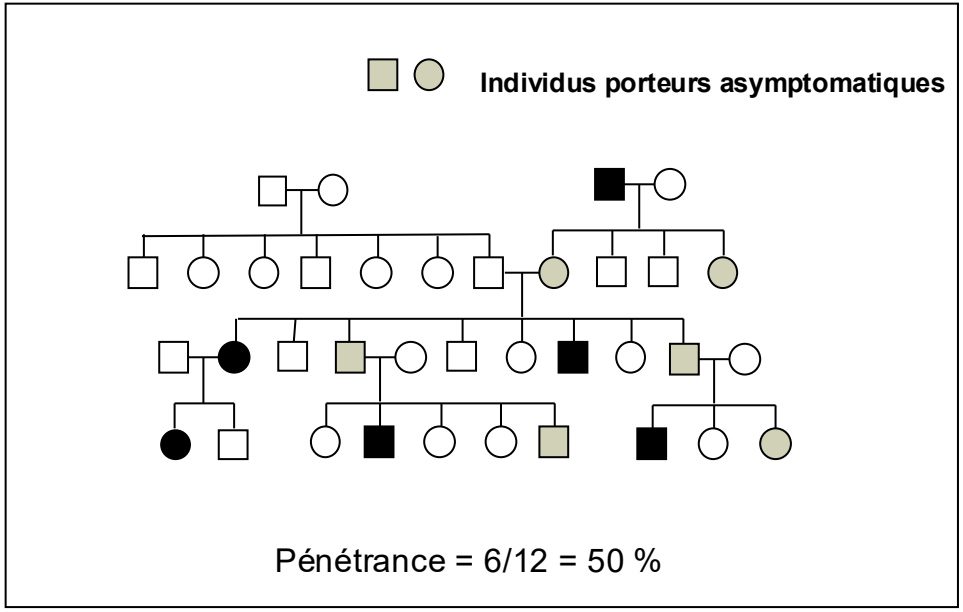
- Complète dans certaines maladies :
  - Syndrome de Marfan
  - polypose rectocolique familiale
  - … / Examen clinique +++
- Incomplète dans d'autres maladies
  - Neurofibromatose de type 1,
  - Polydactylie…
- Possibilité de sauts de génération : ATTENTION
- Dépendante de l'âge : ex : maladie de Huntington

Pénétrance ?

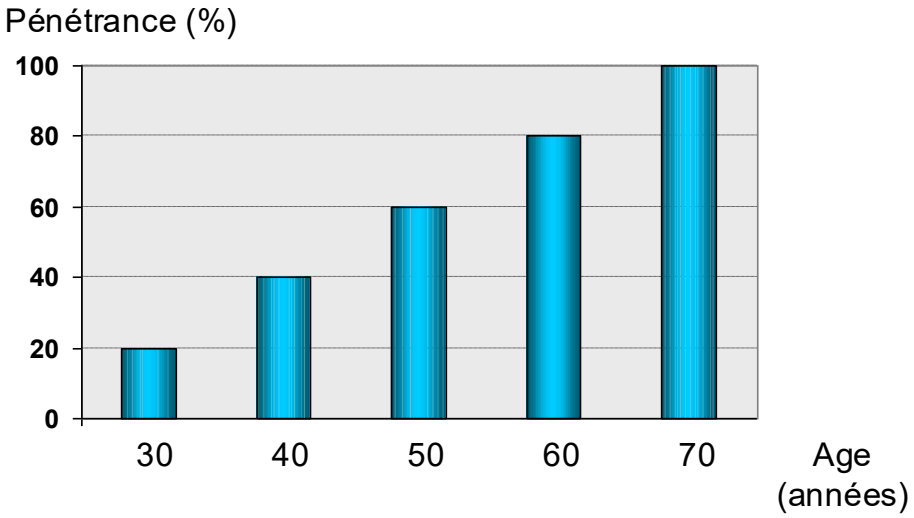


Défaut de pénétrance ?
Comment la calculer dans cette famille ?

Pénétrance ?



Fonction de l'âge : Huntington



Qu’est-ce que l’expressivité ?

Expressivité variable

- Formes différentes de la maladie
  - Frustre à sévère : clinique +++
- Ex : Neurofibromatose de type 1
  - Tâches de café au lait >90%
  - Neurofibromes > 90%
  - Nodules de l'iris (Lisch) > 90%
  - Leucémies ou cancers fréquentes
  - Retard mental 40%
  - Macrocranie 27%
  - Petite taille 16%
  - Tumeurs du SNC <10%



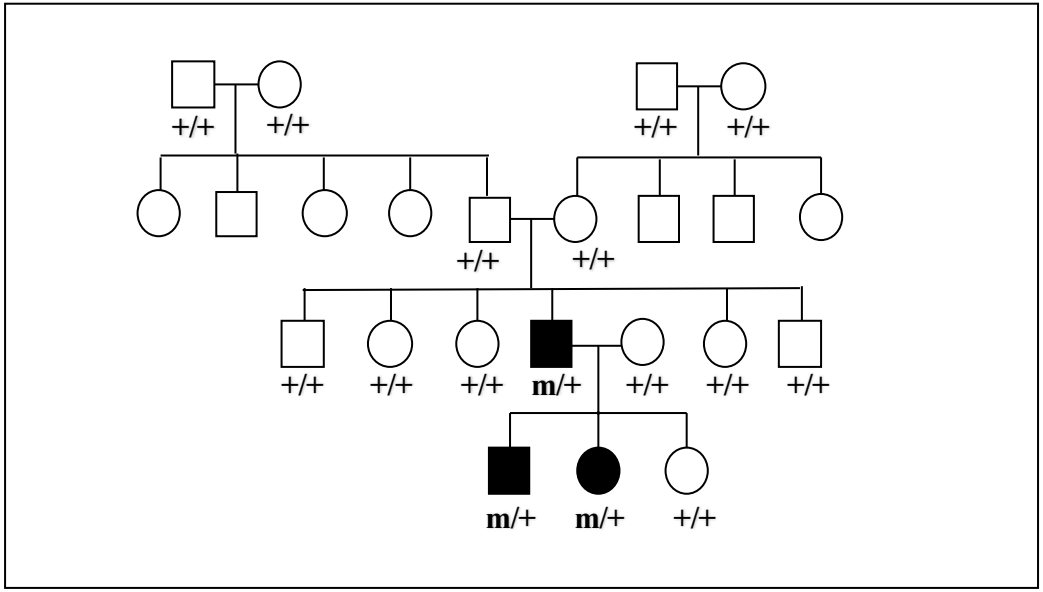


Mutation (variant pathogène)

- Héritée
- *de novo*
  - Accidentelle : néomutation

- Mosaïque germinale : ATTENTION
  - Deux populations cellulaires
    - Une mutée
    - Une non mutée

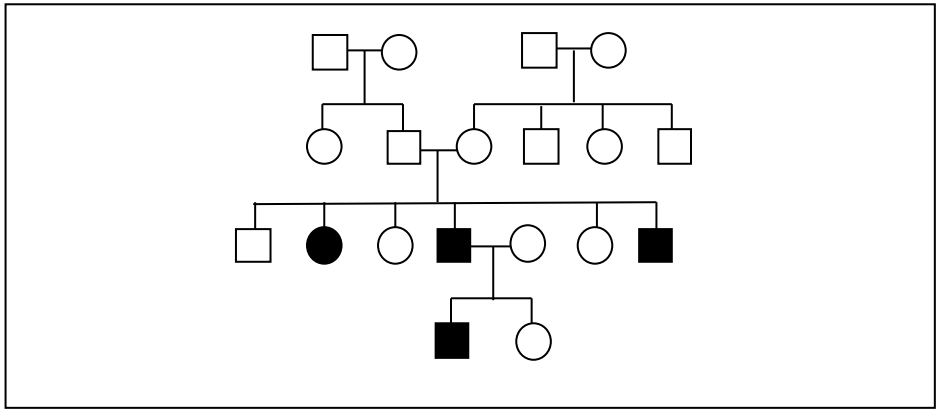
Néomutation



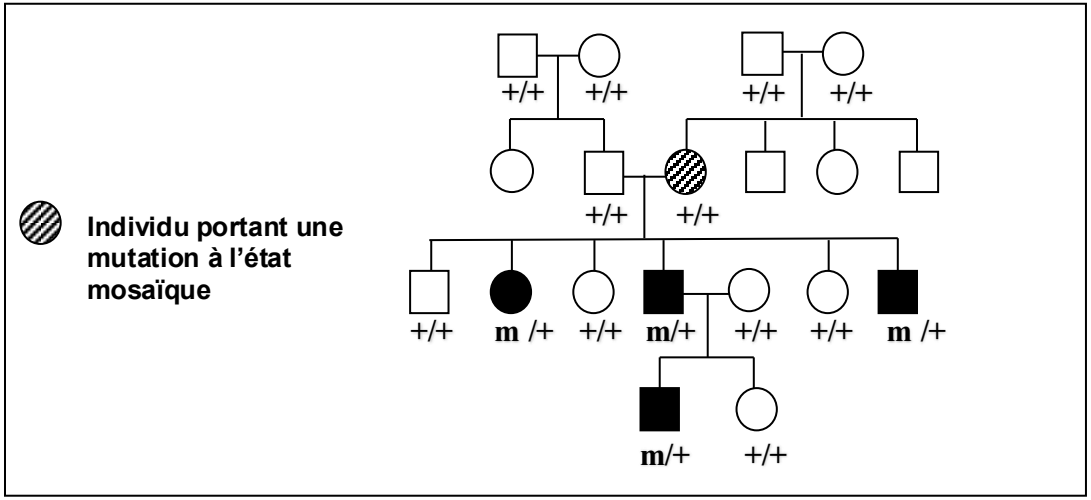
Taux de néomutation

- Achondroplasie (80%)
- Neurofibromatose de type 1 (50%)
- Maladie de Marfan (25%)

Transmission ?

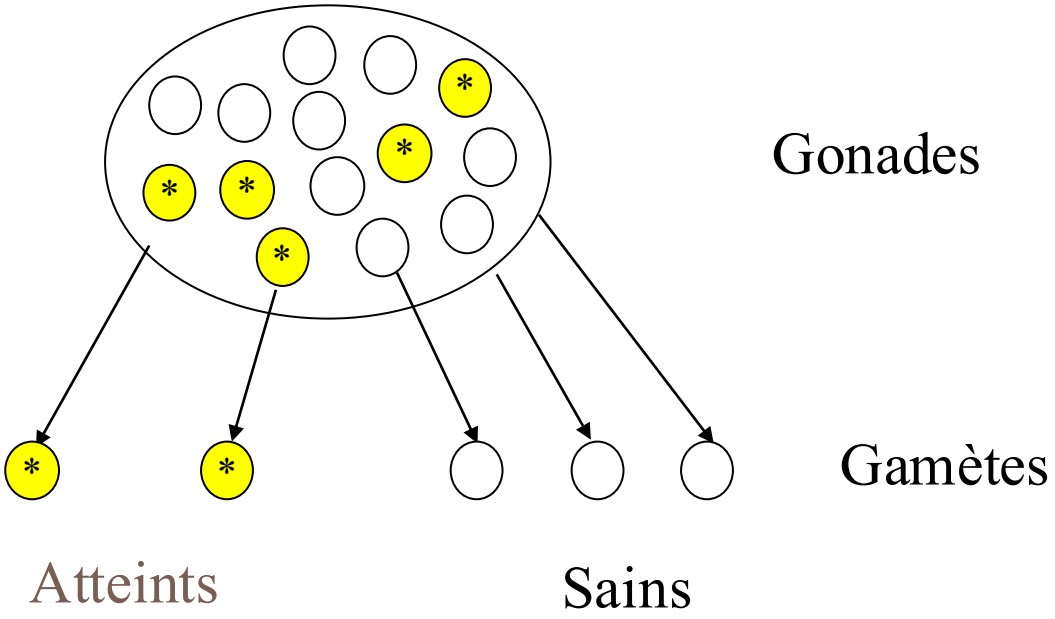


Mutation germinale



Ex de maladies où un mosaïcisme germinal a été décrit :
Ostéogénèse imparfaite
Neurofibromatose 1
Myopathie de Duchenne

Mosaïques germinales



Pas de risque zéro

Taux de mutation

- A l'état d'équilibre, la fréquence d'une maladie dominante dans une population est stable car le nombre de porteurs de la mutation qui disparaissent en raison du désavantage sélectif est contre-balancé par ceux qui apparaissent par néomutation.

- Conséquence :
  - dans une maladie grave qui altère la capacité à se reproduire, le taux de mutation est élevé (*de novo*)
  - dans une maladie grave qui ne modifie pas cette capacité, le taux de mutation est faible

Effet fondateur

- Mutation survenue dans le passé chez un membre d'un groupe (fondateur) et transmise au sein de la même population
  Conséquence :
  - Toutes les personnes atteintes dans la population concernées sont porteuses de la même mutation
  - La fréquence de la maladie peut être élevée dans la population concernée

- Exemple :
  - Trois frère anglais arrivés en Nouvelles Angleterre en 1630 sont à l'origine de plus de 1000 cas de maladie de Huntington tracés sur 12 générations (discuté par les historiens)

Mutation : nouvelle dénomination : variant pathogène

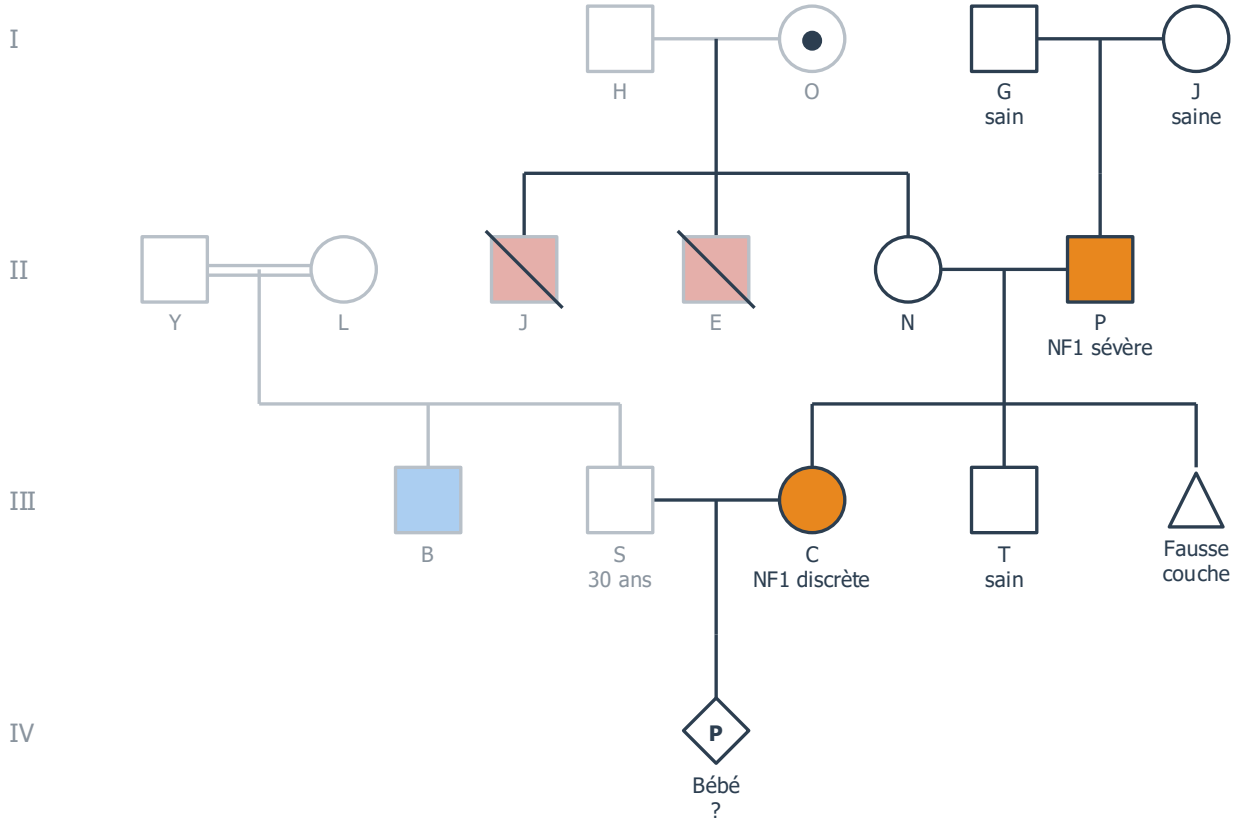
Exemple de maladies autosomiques dominantes

- Hypercholestérolémie familiale (récepteur LDL cholestérol)
- Syndrome de Marfan (gène de la fibrilline)
- Achondroplasie (*FGFR3*)
- Neurofibromatose type I (*NF1*)
- Maladie de Huntington (*HD*)
- Maladie de Steinert (*DMPK*)
- Ostéogénèse imparfaite (collagène type I)
- Polykystose rénale (*PKD1*, *PKD2*)

Lois de la TAD

- Un sujet malade a un parent malade (sauf mutation *de novo*)
- La transmission est **verticale** sans saut de génération : la maladie est transmise directement du père ou de la mère à son enfant (sauf pénétrance incomplète)
- La proportion de sujets malades est identique dans les **deux sexes**
- La descendance de sujets sains est indemne (sauf pénétrance incomplète)
- Un sujet malade (hétérozygote) et un sujet normal auront une descendance ~ **50%** d'enfants malades
- Un sujet homozygote malade ne peut provenir que de deux parents atteints

NF1 : la branche de Paul



Questions

- P est malade et ses parents sont sains : quelles hypothèses ?
- P et C ont la même maladie mais pas la même gravité : quel terme ?
- P et N ont eu C (atteinte) puis T (sain) : risque pour un 3e enfant ?
- Quel est le risque pour le bébé de C ? Fille ou garçon ?

Quelles sont les mécanismes de la dominance ?

Mécanismes de la dominance

- Variant pathogène avec **perte de fonction** ou haplo-insuffisance
  - Un seul allèle fonctionne sur les deux, mais la quantité de protéine est insuffisante pour assurer une fonction normale.
  - Exemple : dans l'hypercholestérolémie familiale, la présence de la moitié des récepteurs LDL n'est pas suffisante pour maintenir un taux normal de LDL cholestérol circulant.

Mécanismes de la dominance

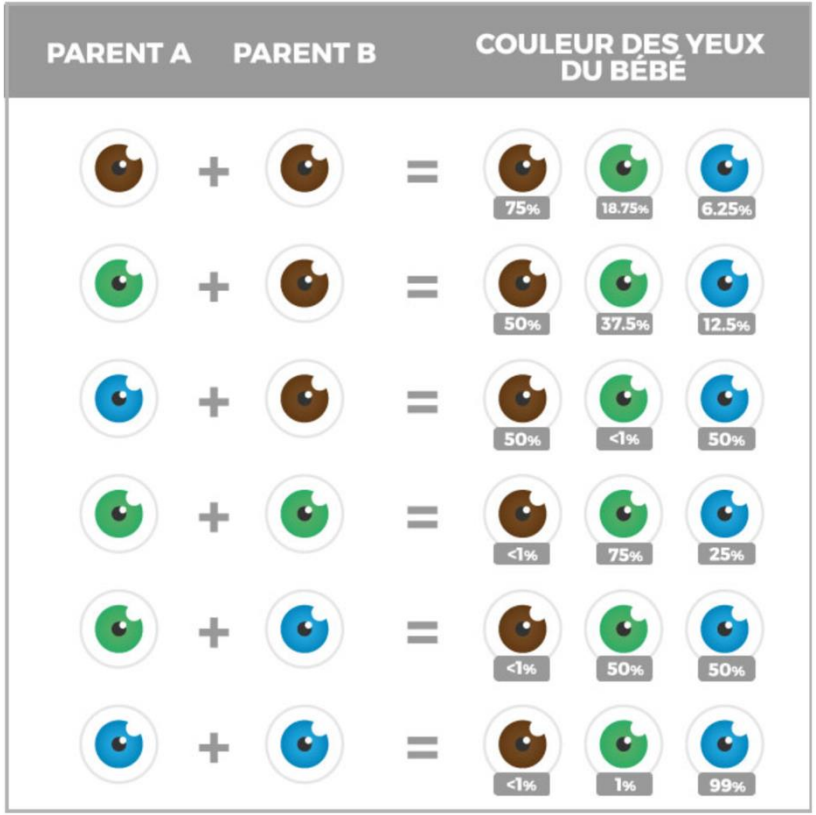
- Variant pathogène avec **gain de fonction**
  - Dans ce type de variant pathogène, la protéine issue de l'allèle muté fonctionne différemment de la protéine physiologique. Cette fonction peut être amplifiée, dérégulée, toxique pour la cellule ou encore complètement nouvelle.
  - Par exemple Maladie de Charcot Marie Tooth : Surexpression de *PMP22* : myélinogenèse anormale

Mécanismes de la dominance

- Variant pathogène **dominante négative**
  - Dans ce type de variant pathogène , le produit de l'allèle muté interfère avec la fonction de la protéine normale.
  - C'est par exemple le cas dans l'ostéogenèse imparfaite où la formation du collagène de type I, qui est une protéine multimèrique (assemblage de 3 molécules de collagène), est fragilisée par la présence d'une molécule de collagène anormale.

Types de dominances

- Un allèle masque totalement l'autre (globalement : yeux bruns dominent bleus)
- **Mais plus complexe**



Couleur des yeux : au moins 3 locus

- 2 gènes majeurs sur définissent la quantité de mélanine
  - 1 gène (*OCA2)* sur le chr. 15 : allèle qui code pour brun et bleu.
  - 1 gène (*HERC2)*, sur le chr. 15 : couleur brune.
- D'autres gènes ayant moins d'impact
- L'allèle brun est toujours dominant vis-à-vis de l'allèle bleu.
- L'allèle vert est dominant vis-à-vis de l'allèle bleu mais récessif vis-à-vis de l'allèle brun
- De nombreuses combinaisons

Diagnostic ?



Diagnostic ?





Mutation dans *OCA2* : albinisme oculo-cutané

Types de dominances

- Fleur Mauve x blanche
- Fleur Mauve claire

- le phénotype est intermédiaire entre les deux homozygotes (ex : fleur rose = mauve × blanche).

- = **dominance incomplète**

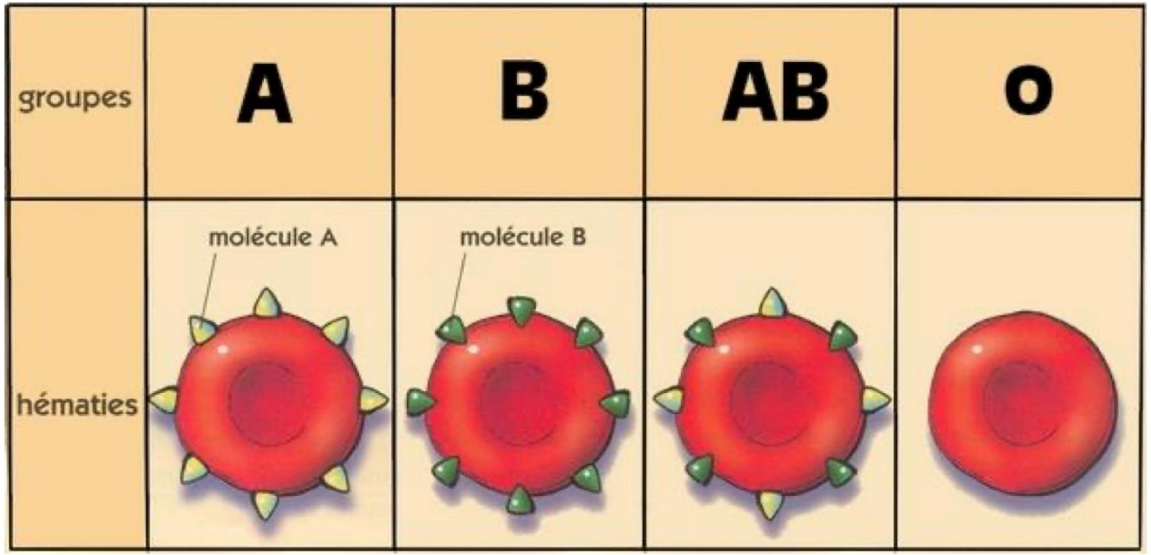


Types de dominances

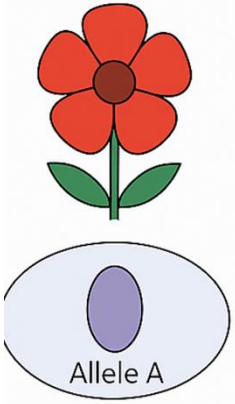
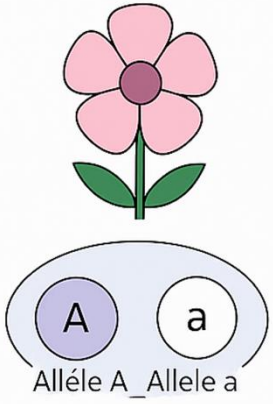
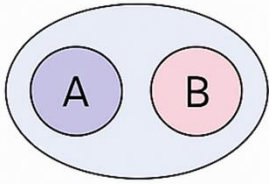
- Groupe sanguin

- Antigène A et B
- les deux allèles s'expriment simultanément (ex : groupe sanguin AB)

- = **codominance**

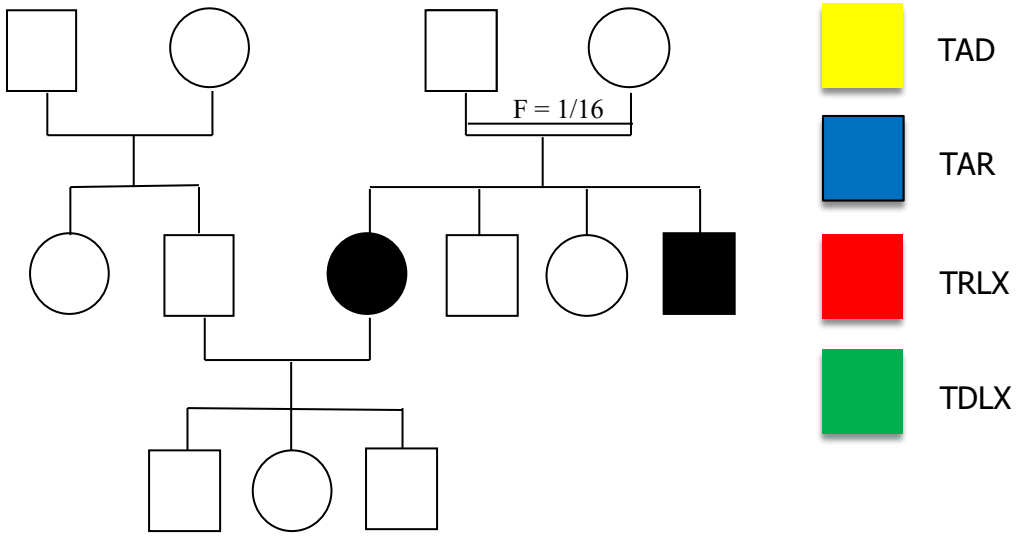


Dominance complète, incomplète, co-dominance

Dominance complète	Dominance incomplète	Co-dominance
		
Exemple : fleur rouge	Exemple : fleur rose	Exemple : groupe sanguin ABO



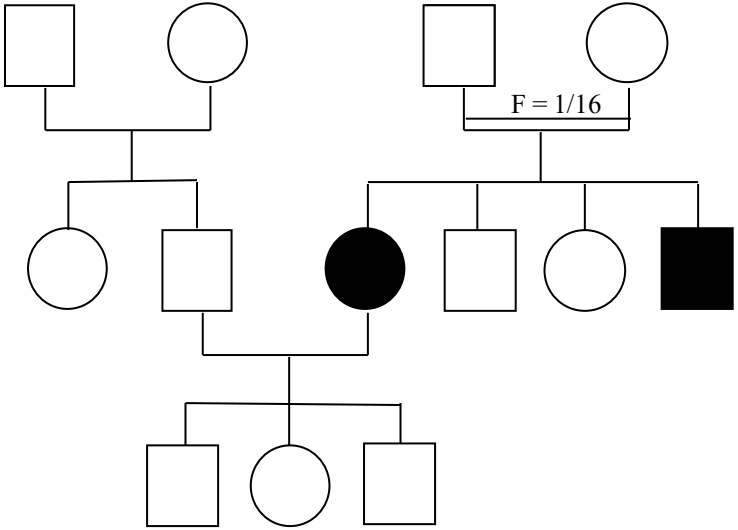
Quel est le mode de transmission le plus probable ?



TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

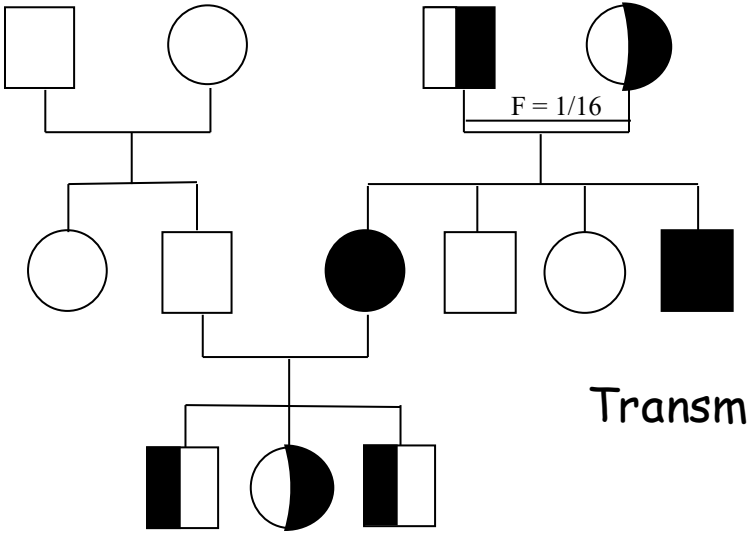
Autosomique
Récessive

Autosomique récessif



Autosomique récessif

Les parents sont hétérozygotes

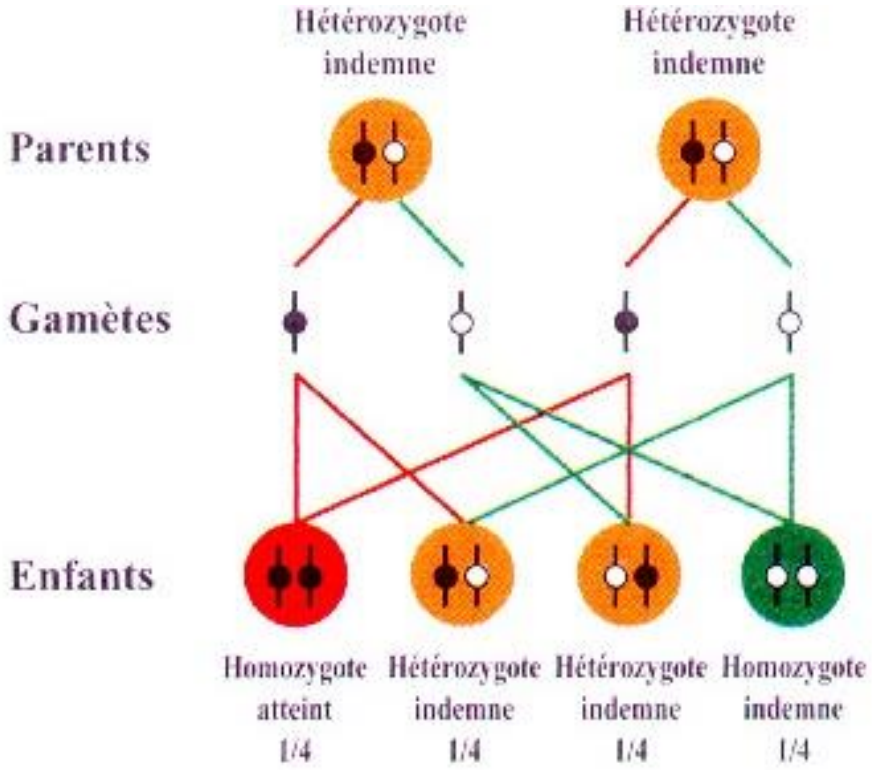


Consanguinité

M = F

Transmission horizontale

Autosomique récessif



Notion de consanguinité

- Parents apparentés
- Enfant consanguin
- Un sujet est en situation de consanguinité si pour un locus donné, il possède **deux allèles identiques**, par copie d'un seul et **même gène ancêtre**
- Augmente le risque de maladie récessive

Le mot clé : IBD (identique par descendance)

- Deux allèles sont IBD s'ils sont deux copies d'un même allèle présent chez un ancêtre commun.
- Image : deux photocopies de la même page. Deux feuilles peuvent porter le même texte sans être des copies l'une de l'autre.
- Deux allèles peuvent avoir la même séquence sans être IBD : ils sont alors seulement identiques possiblement par hasard.
- Parenté et consanguinité mesurent la même chose, une probabilité d'IBD, mais pour des personnes différentes.

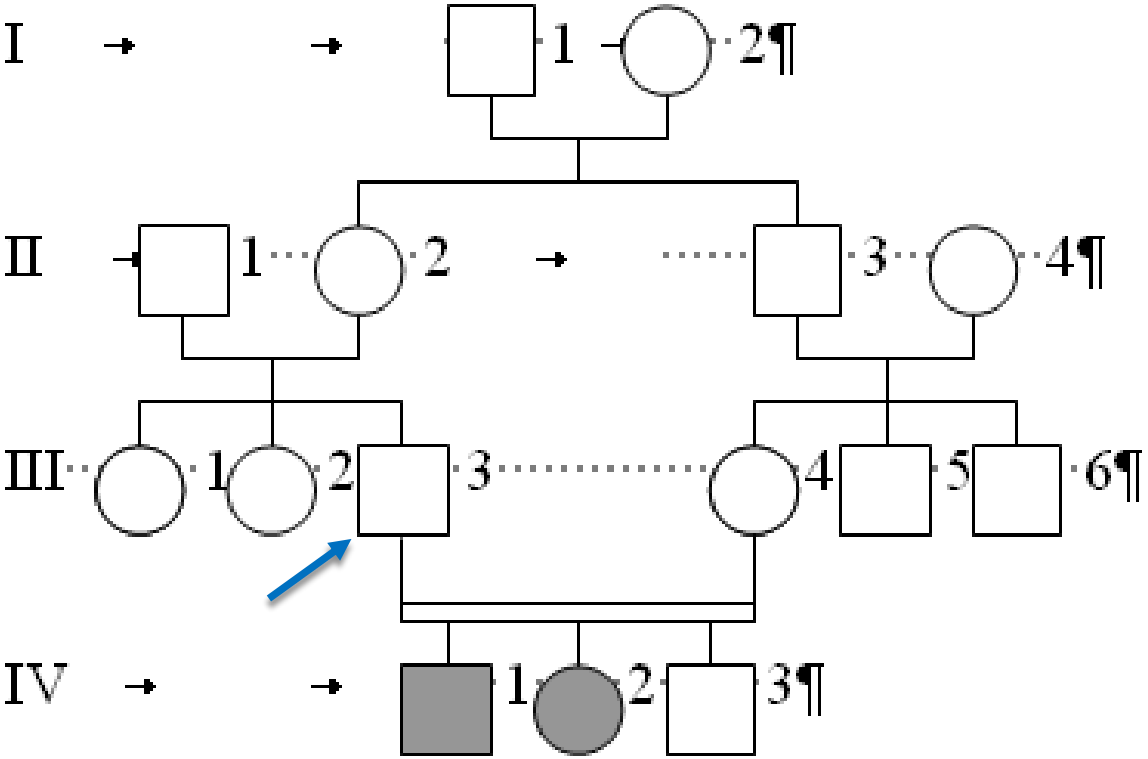
À retenir

IBD ≠ même séquence : il faut un ancêtre commun.

Calcul

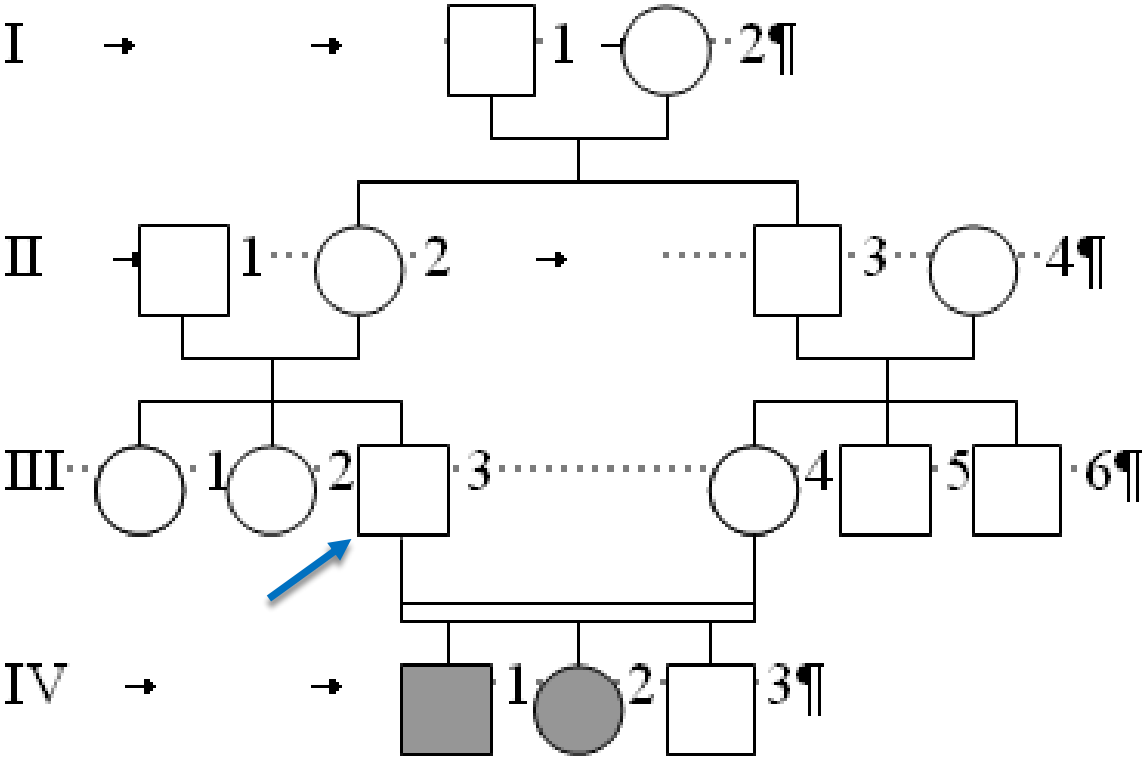
- Coefficient de parenté : La probabilité qu'un allèle tiré au hasard chez A et un allèle tiré au hasard au même locus chez B soient identiques par descendance, c'est-à-dire hérités d'un même ancêtre
- $f = (1/2)^{m+p+1}$
- m =nombre de chainons reliant la mère à l'ancêtre commun
- p = nombre de chainons reliant le père à l'ancêtre commun
- +1 = probabilité que l'ancêtre commun transmettre le même allèle

Il concerne donc toujours deux individus



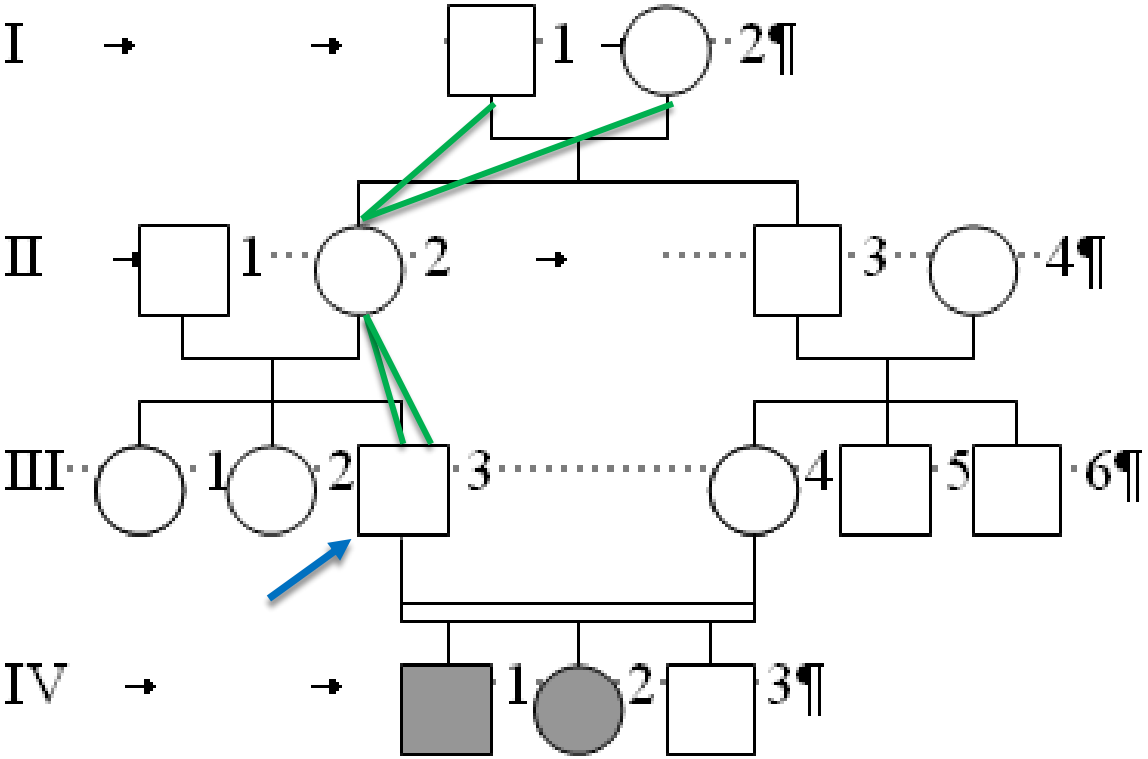
Calculer le coefficient de parenté (CP) via III3

$CC = \Sigma(1/2)^{m+p+1}$



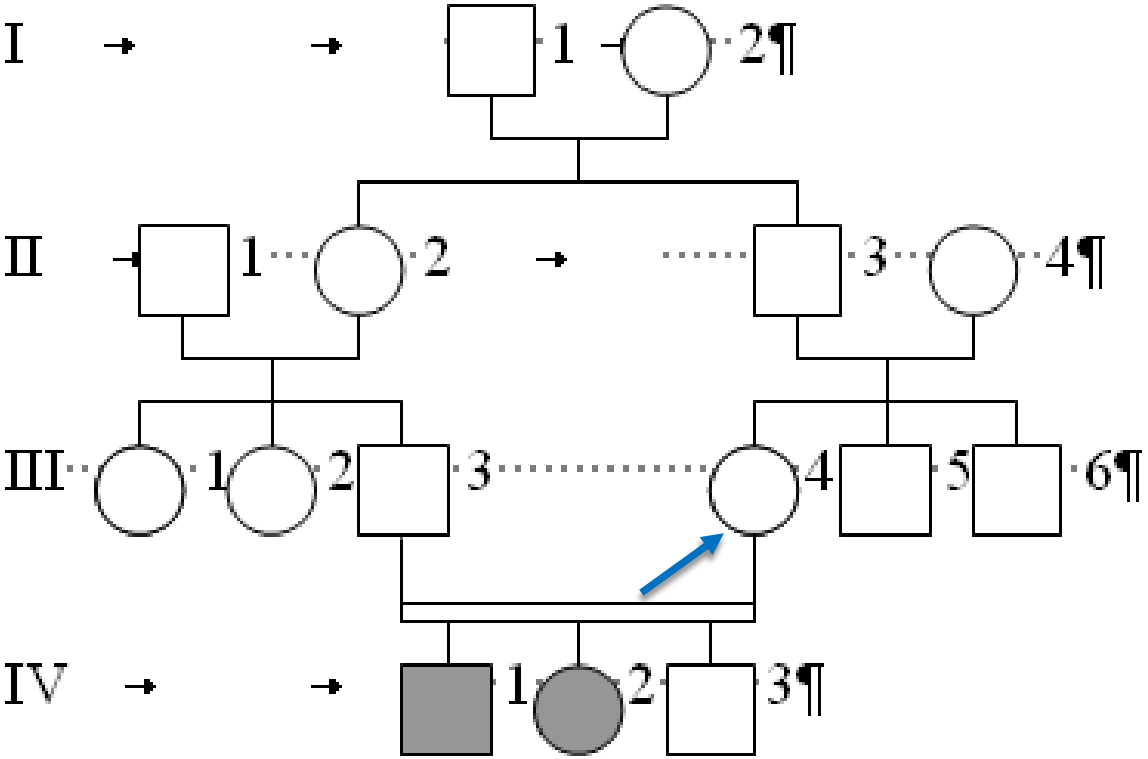
Calculer le coefficient de parenté (CP) via III3

$f=(1/2)^{2+2+1}= 1/32$

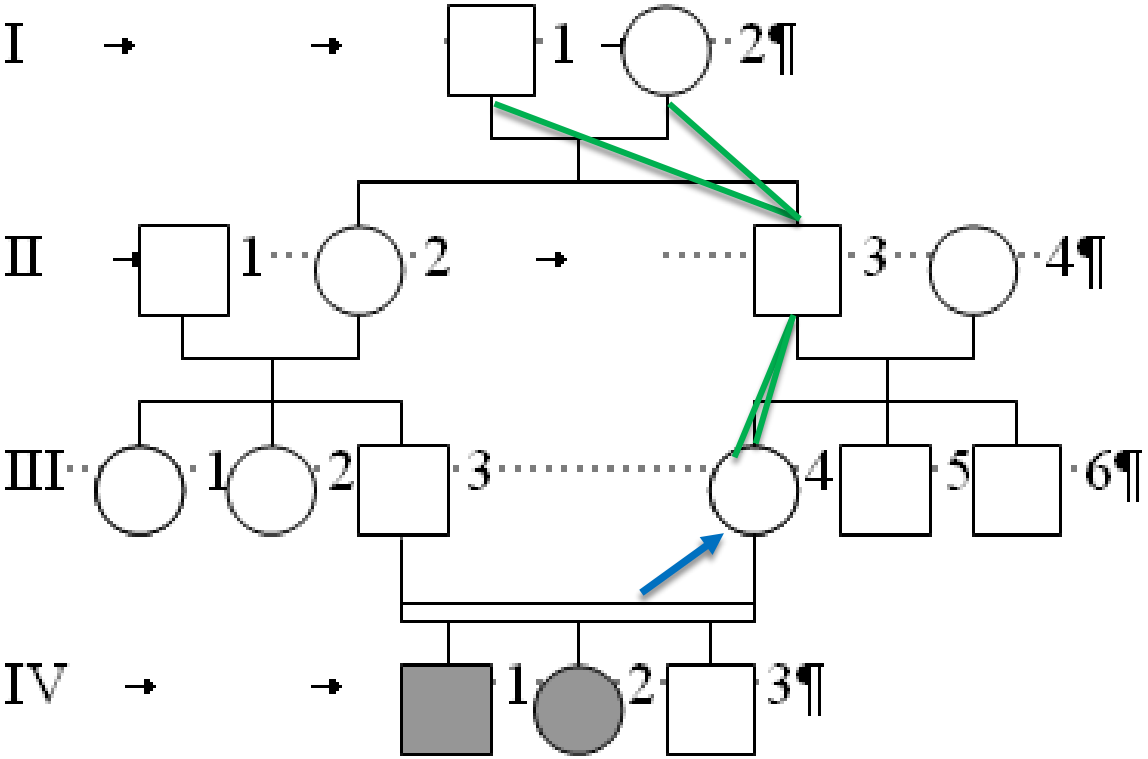


Calculer le coefficient de parenté (CP) via III3

$f=(1/2)^{2+2+1}= 1/32$

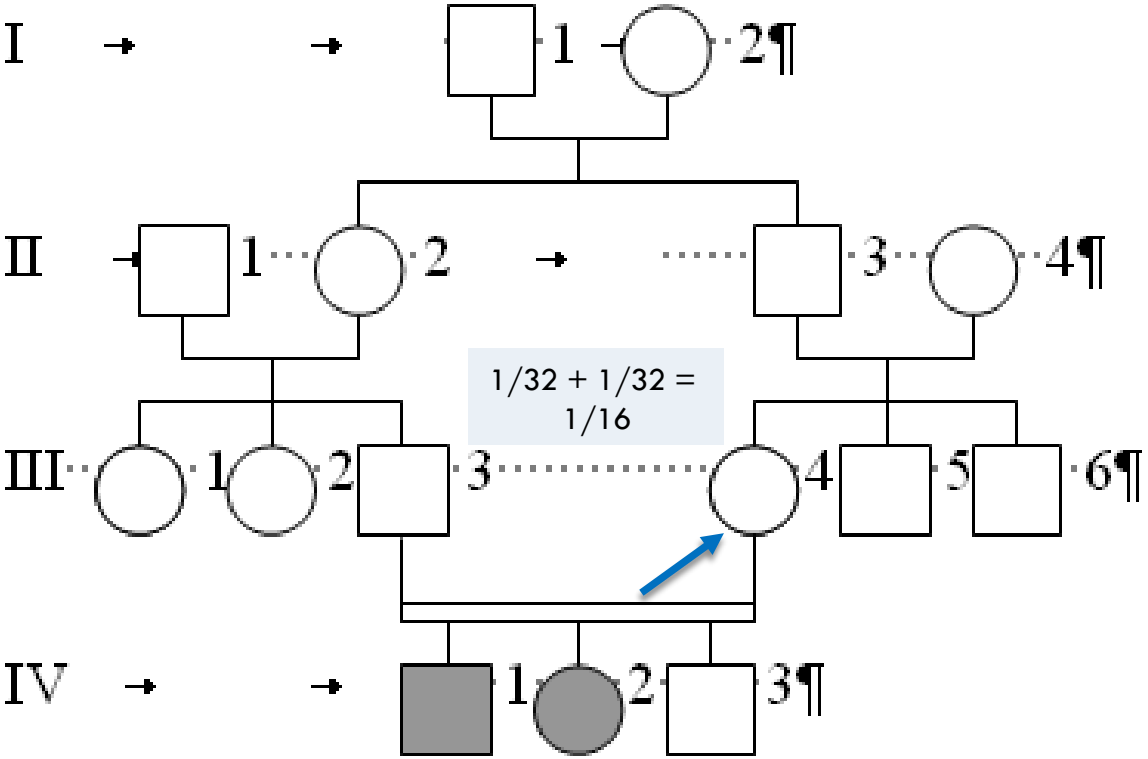


Calculer le coefficient de parenté (CP) via III4



Calculer le coefficient de parenté (CP) via III4

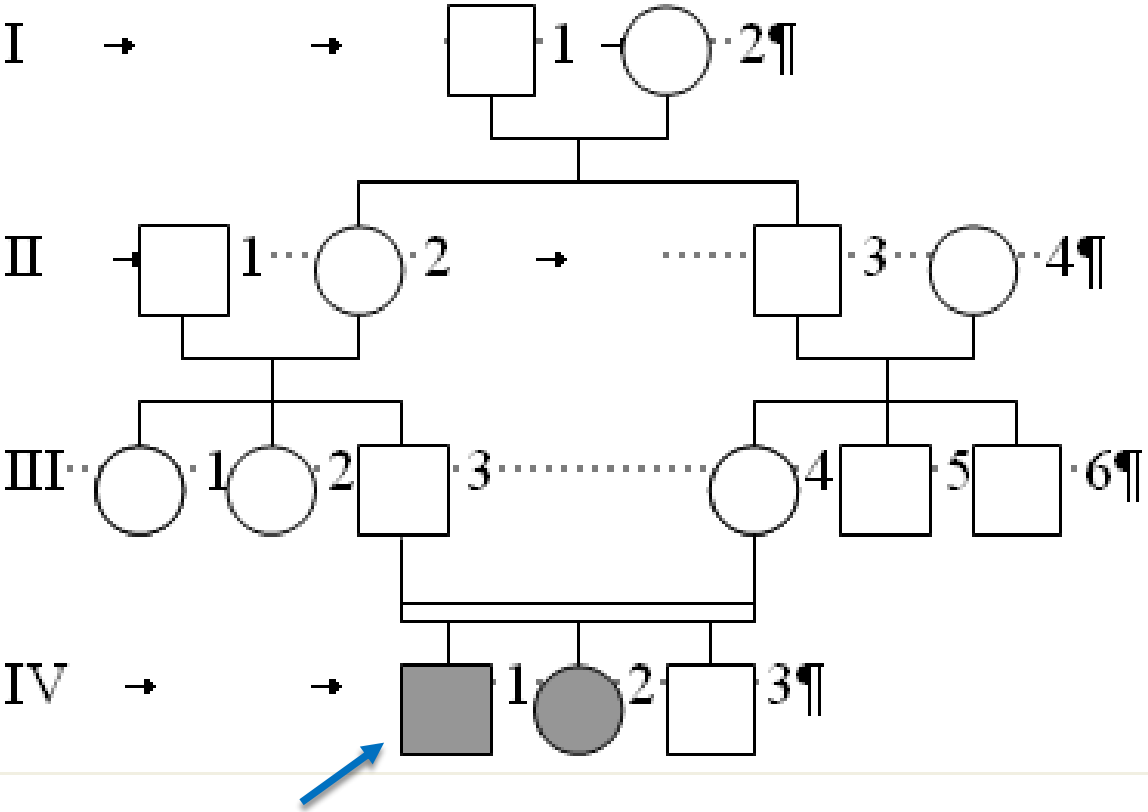
$f=(1/2)^{2+2+1}= 1/32$



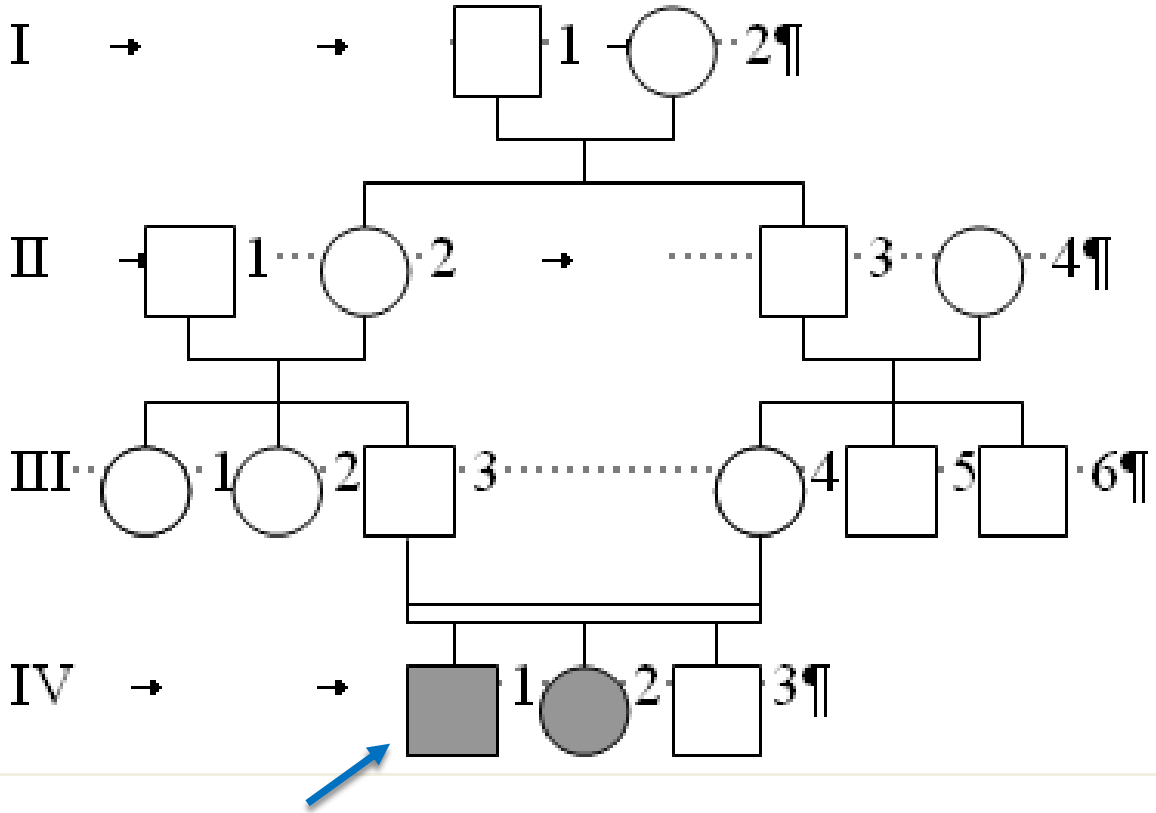
coefficient de parenté (CP) entre III3 et III4 = 1/16

Calcul

- Coefficient de consanguinité : La probabilité que les deux allèles possédés par l'individu X à un même locus soient identiques par descendance, c'est-à-dire hérités d'un même ancêtre commun à ses parents
- $CC = \Sigma(1/2)^{m+p+1}$
- m =nombre de chainons reliant la mère à l'ancêtre commue
- p = nombre de chainons reliant le père à l'ancêtre commun
- +1 = probabilité que l'ancêtre commun transmettre le même allèle
- Il concerne donc un individu, contrairement au coefficient de parenté, qui concerne deux individus



Calculer le coefficient de consanguinité de IV1



Calculer le coefficient de consanguinité de IV1

CC = $(1/2)^{2+2+1}$ + $(1/2)^{2+2+1}$ (grands-parents communs des deux cousins) = 1/16

Parenté, génome partagé et consanguinité

Quantité	S'applique à	Question posée	Définition courte
r_AB	Deux personnes	Quelle part du génome partagent-elles ?	Fraction autosomique moyenne identique par descendance
ϕ_AB	Deux personnes	Un allèle pris chez chacune a-t-il la même origine ?	Probabilité que les deux allèles soient identiques par descendance
F_X	Une personne X	Ses deux allèles ont-ils la même origine ancestrale ?	Probabilité d'autozygotie à un locus

Cousins germains : trois nombres à distinguer

Mesure	Personnes concernées	Valeur	Lecture
Génome partagé r	Les deux cousins	1/8 = 12,5 %	Part moyenne de génome partagée
Parenté ϕ	Les deux cousins	1/16 = 6,25 %	Un allèle pris chez chacun est IBD
Consanguinité F	Leur enfant	1/16 = 6,25 %	Ses deux allèles sont IBD

Pourquoi ϕ = F ?

L'enfant reçoit un allèle de chaque parent. La probabilité que ces deux allèles soient IBD est donc ϕ entre les parents.

Du coefficient ϕ au % de génome partagé

Lien entre deux personnes	ϕ	r = 2ϕ (% de génome)	F de leur enfant
Parent – enfant	1/4	1/2 = 50 %	1/4
Frère – sœur	1/4	1/2 = 50 %	1/4
Oncle – nièce, demi-frères	1/8	1/4 = 25 %	1/8
Cousins germains	1/16	1/8 = 12,5 %	1/16
Cousins issus de germains	1/64	1/32 ≈ 3 %	1/64

Pourquoi r = 2ϕ ?

ϕ porte sur une paire d'allèles, r sur la part attendue du génome (2 allèles par locus). Valeurs moyennes.

Loi de Hardy – Weinberg (H-W)

- Basé sur 3 hypothèses
  - Panmixie
  - Pas de mutation ni de sélection
  - Population assez grande
- L'équilibre est alors
- $p^2+2pq+q^2 = 1$

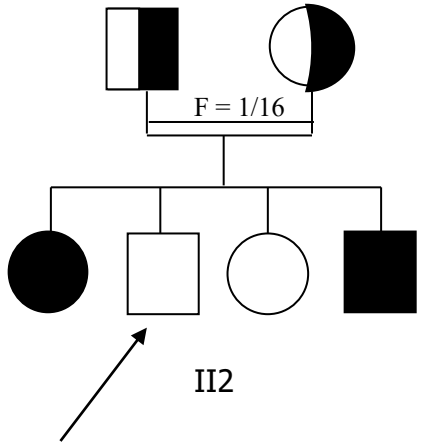
- p =allèle sain
- q : allèle pathogène

- p+q = 1
- $(p+q)^2 = 1 = P^2+2pq+q^2$

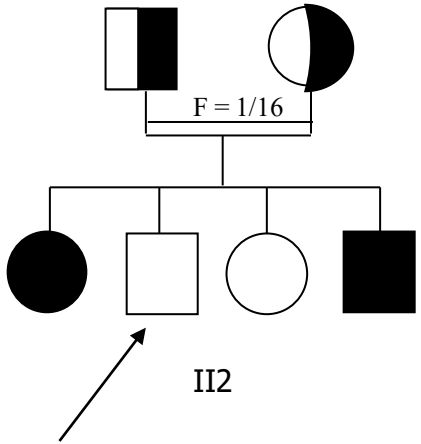
- P^2 = pp = homozygote sain
- pq = hétérozygote
- q^2 =qq = homozygote pathogène

Limites de la loi de H-W

- Mutation
  - Récurrente : pression de mutation
  - Non récurrente : disparition probable
- Sélection
  - Génotype pas viable
  - Coefficient de sélection (s)
    - Si maladie létale : s =1
    - Valeur adaptative (f) : capacité à produire une descendance
    - s= 1-f
- Dérive génétique
  - Dépend de la taille de la population
  - isolats



Risque hétérozygote ?



2/3

Risque hétérozygote ?

Calcul

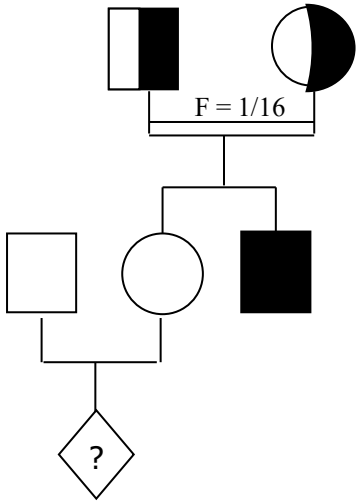
M/P	A	a
A	AA	Aa
a	aA	aa

A : allèle sain

a : allèle pathogène

2/3

Calcul



Risque que le fœtus soit malade ?

Fréquence de la mucoviscidose 1/ 2 500

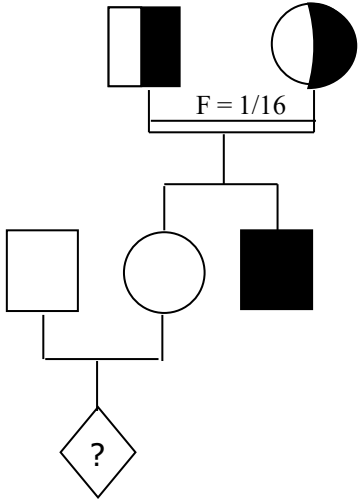
Loi d'Hardy Weinberg

- $p+q=1$
- $(p+q)^2=1^2$
- $(p+q)^2=p^2+2pq+q^2$
- p^2 : fréquence sain
- q^2 : fréquence maladie
- $2pq$ = fréquence des hétérozygotes

p : allèle sain
q : allèle muté

- $q^2 = 1 / 2\,500$
- $q : \sqrt{1/ 2\,500} = 1/50$
- $2pq = 2x1/50 = 1/25$

Calcul mucoviscidose 1 / 2 500



1/25 x 2/3 x ¼ = 1/150

Influence du coefficient de parenté sur la probabilité de révélation d'une maladie

Coefficient φ	Probabilité d'avoir un enfant malade	Coefficient multiplicatif T
1/4	1/548	35,8
1/8	1/1066	18,4
1/16	**1/2023**	**9,7**
1/64	1/6179	3,2
1/256	1/12702	1,54
1/1024	1/17257	1,135
1/4096	1/18944	1,035
exemple avec la	galactosémie:	fréquence 1/19.600

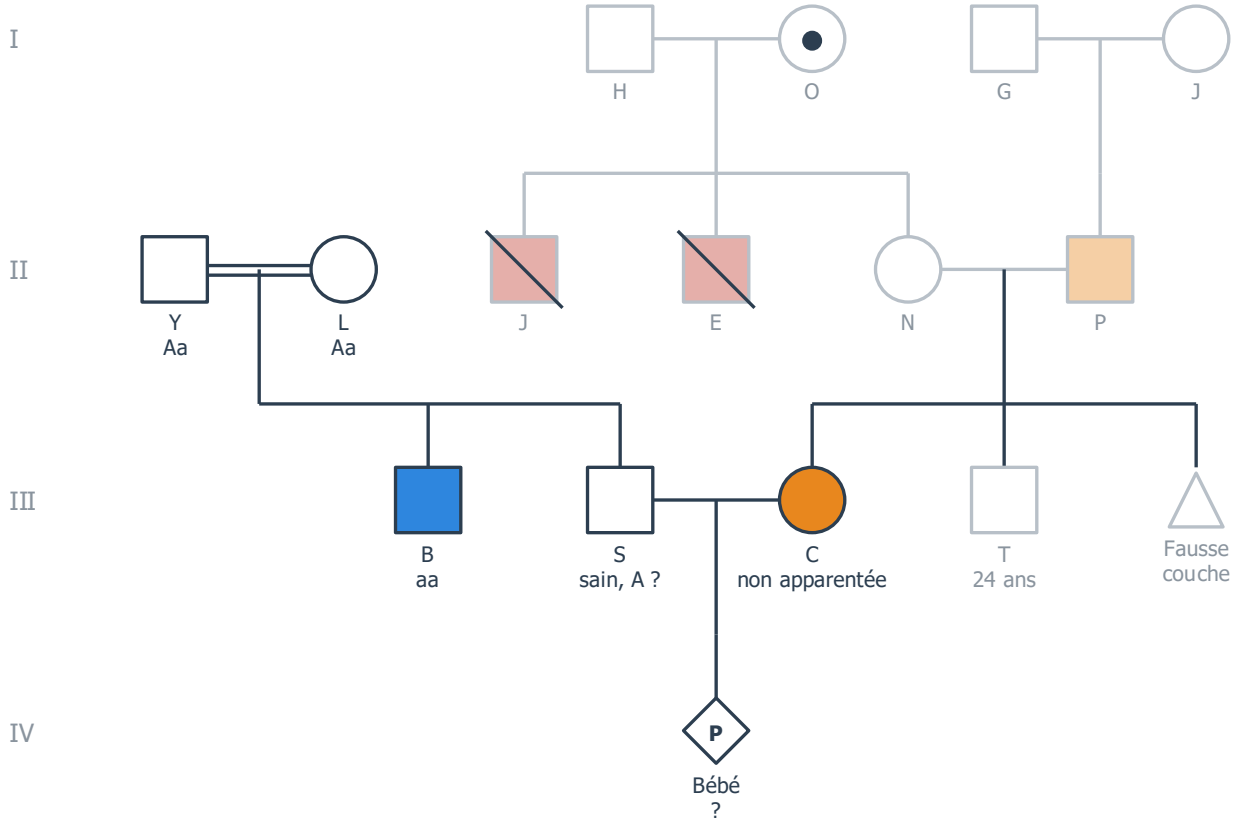
Exemples maladies TAR

- Mucoviscidose (*CFTR*)
- Drépanocytose (gène β globine)
- Thalassémies (gènes α ou β globines)
- Hémochromatose (*HFE*)
- Maladie de Tay-Sachs (TSD=HexA)
- Maladie de Gaucher (glucocérébrosidase)
- Maladie de Wilson (*ATP7B*)
- Amyotrophie spinale progressive (*SMN1*, *SMN2*)
- Ataxie de Friedreich (*FRDA1* = frataxine)
- La plupart des **maladies métaboliques** dues à des anomalies enzymatiques, ex :phénylcétonurie (*PAH*)

Lois TAR

- L'union de deux hétérozygotes entraîne la naissance d'un sujet atteint pour **4** naissances
- La transmission est **horizontale** (généralement qu'une génération)
- Les sujets atteints ont des **parents normaux** (hétérozygotes)
- La maladie s'exprime dans les **deux sexes**
- La proportion d'unions **consanguines** est élevée dans l'ascendance des sujets atteints
- L'union d'un homozygote atteint avec un homozygote sain donne naissance à des enfants tous hétérozygotes
- L'union de deux sujets atteints entraîne la naissance d'enfants tous atteints

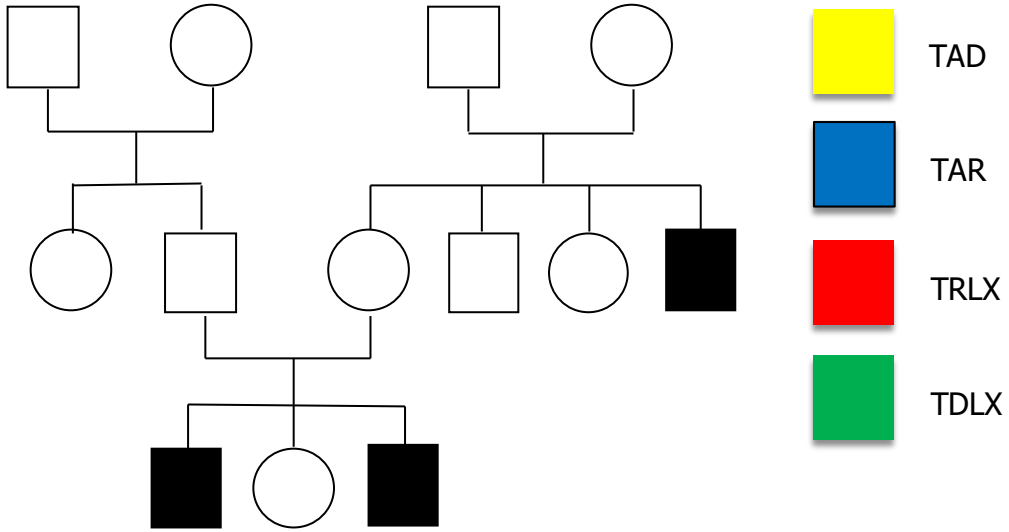
Mucoviscidose : la branche de Samir



Questions

- Y et L ont un fils atteint : quel est leur génotype ?
- S est en bonne santé : quelle probabilité d'être hétérozygote ?
- C n'est pas apparentée à S. Fréquence de la maladie : 1/2 500. Probabilité qu'elle soit hétérozygote ?
- Quel est le risque que le bébé soit atteint ?

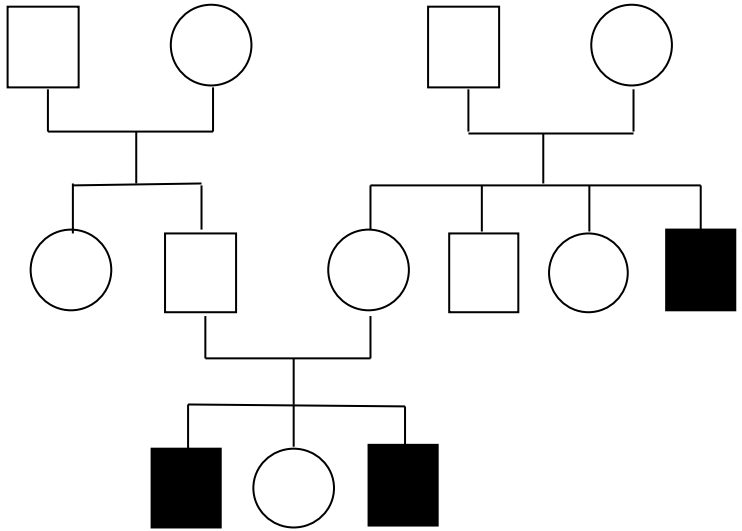
Quel est le mode de transmission le plus probable ?



TRANSMISSION RÉCESSIVE LIÉE À L'X

Récessive
Chromosome X

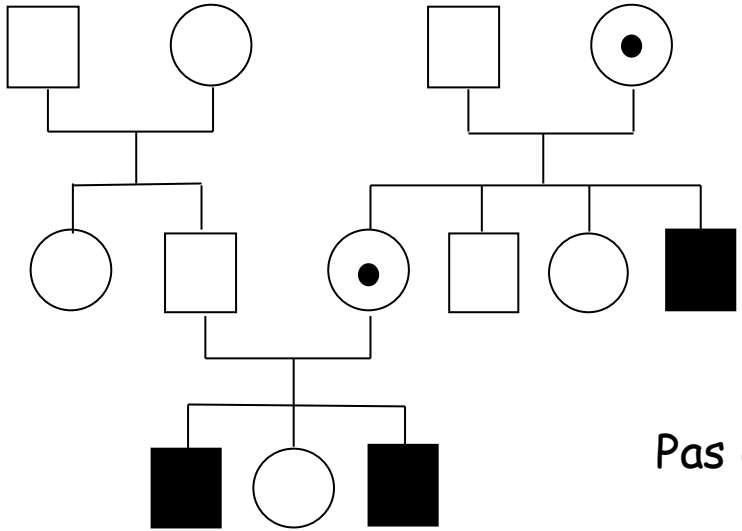
Récessif lié à l'X



Récessif lié à l'X

Notion de conductrice obligatoire

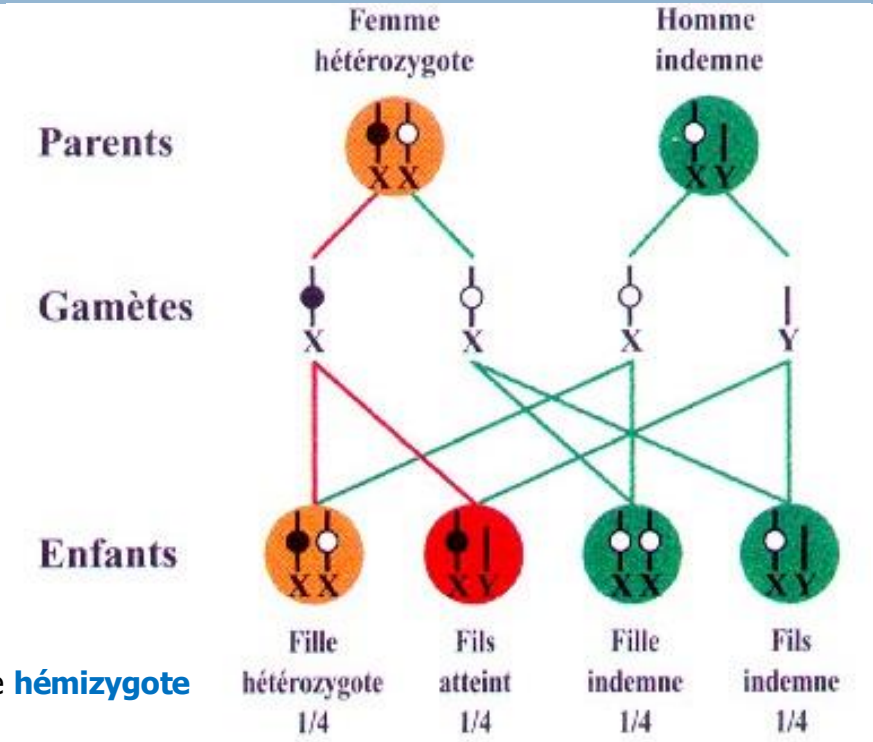
Transmission verticale, par les femmes



M >>> F

Pas de transmission Père-Fils

Récessif lié à l'X



Homme **hémizygote**

Notion de conductrice

- Conductrice obligatoire
  - 2 garçons atteints
  - 1 fils atteint et un frère atteint
  - …

Expression chez une fille ?

Expression chez une fille ?

- Monosomie X : syndrome de Turner
- Les 2 allèles sont mutés
- « mauvais biais » d'inactivation de l'X
- (translocation X;autosome)

Inactivation du chromosome X

Lyonisation

- M Lyon 1961 (Lyonisation)
- Hétérochromatine X est inactive (pas d'expression)
- L'inactivation se fait tôt dans l'embryogenèse et est aléatoire:
  - peut impliquer le chromosome d'origine paternelle ou maternelle
- L'inactivation est permanente (cellules somatiques) :
  - lorsqu'un X est inactivé dans une cellule donnée,
  - le même X va être inactivé dans les descendants de cette cellule

Inactivation du chromosome X

- Pourquoi ? = mécanisme de compensation (dosage génique)
- Qui ?: Tout l'X sauf:
  - Région pseudoautosomale d'appariement à l'Y : Partie distale des bras courts et longs
  - Gène *XIST* (qui lui est inactivé sur l'X actif!)
  - Autres
- Quand ? = embryogenèse blastocyste
- Comment ? = mécanismes épigénétiques
  - (sans changement de l'ADN) complexes mal élucidés
  - Initiation: facteurs cis
  - Maintien: méthylation, déacétylation des histones

Exemples TRLX

- Myopathies de Duchenne et Becker (gène de la dystrophine)
- Hémophilies A et B (gène de la facteurs VIII (*F8*) et IX (*F9*) de la coagulation)
- Maladie de Lesch-Nyhan (*HPRT1*)
- Déficit en *G6PD* (*G6PD*)
- Adrénoleucodystrophie (*ABCD1*)
- Dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfuss (*Emerin*, *LMNA*)
- Daltonisme (*OPN1MW*, *OPN1LW*)

Probabilités conditionnelles

- Objectif : connaitre la probabilité de A sachant B

P(A sachant B) = P(A et B) / P(B)

Le mot « sachant » change le groupe étudié.

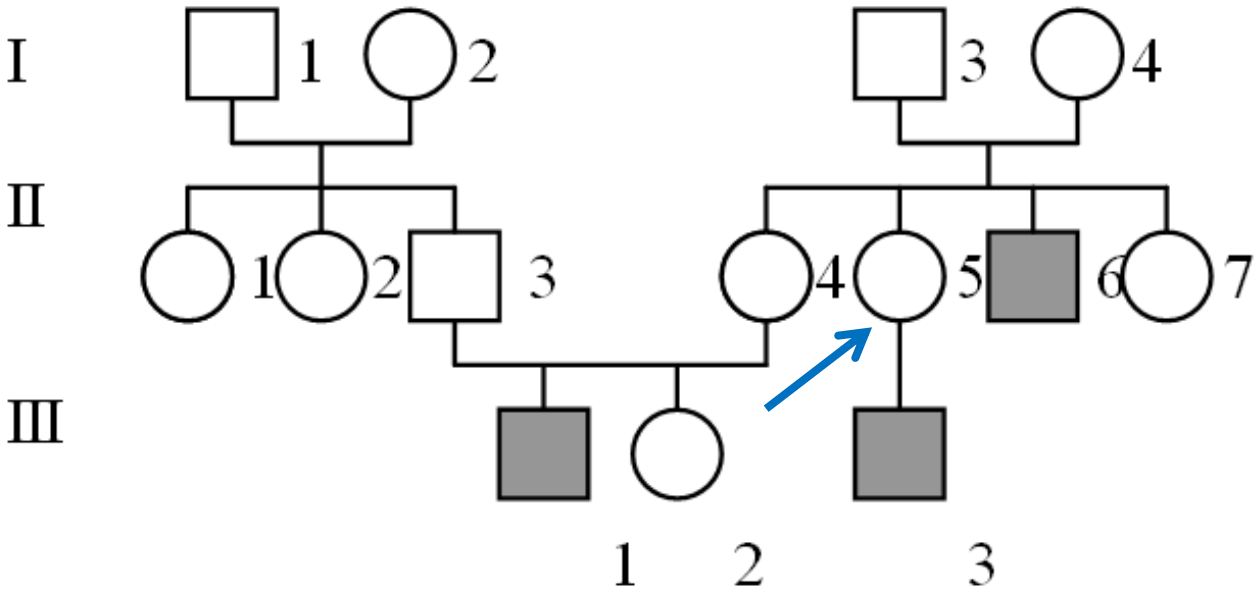
Avant l'information B
Toutes les personnes

Après l'information B
Seulement les personnes qui vérifient B

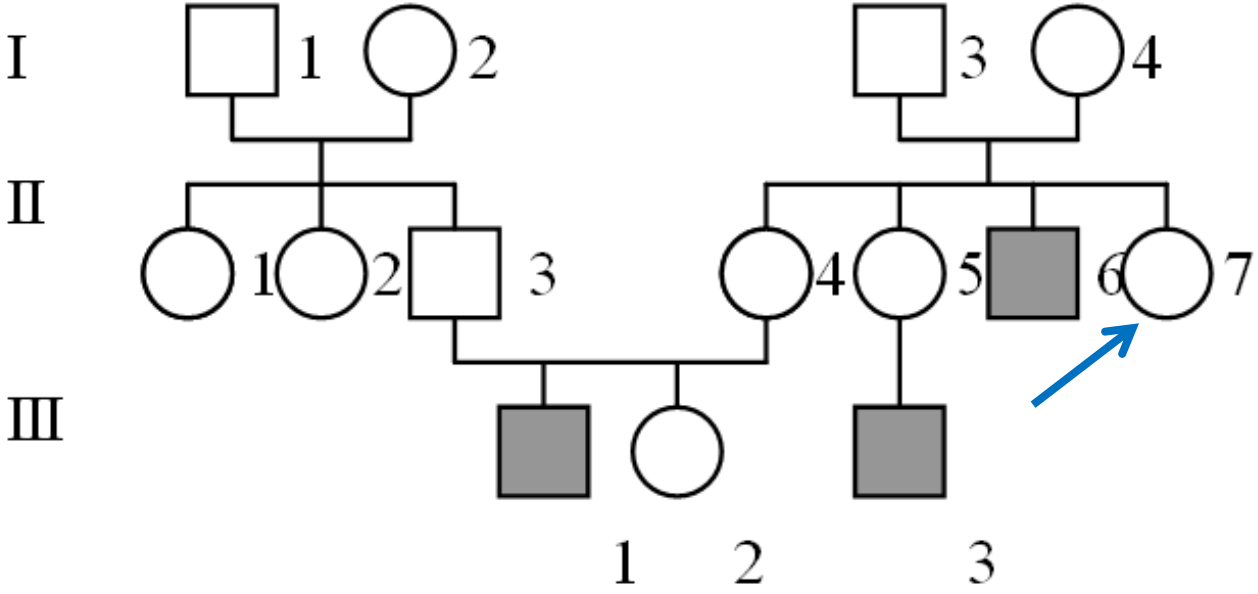
Probabilités conditionnelles

- Théorème de Bayes
- Objectif : connaitre la probabilité de A sachant B

$$P(A/B) = \frac{P(B/A) \times P(A)}{P(B/A) \times P(A) + P(B/\bar{A}) \times P(\bar{A})}$$

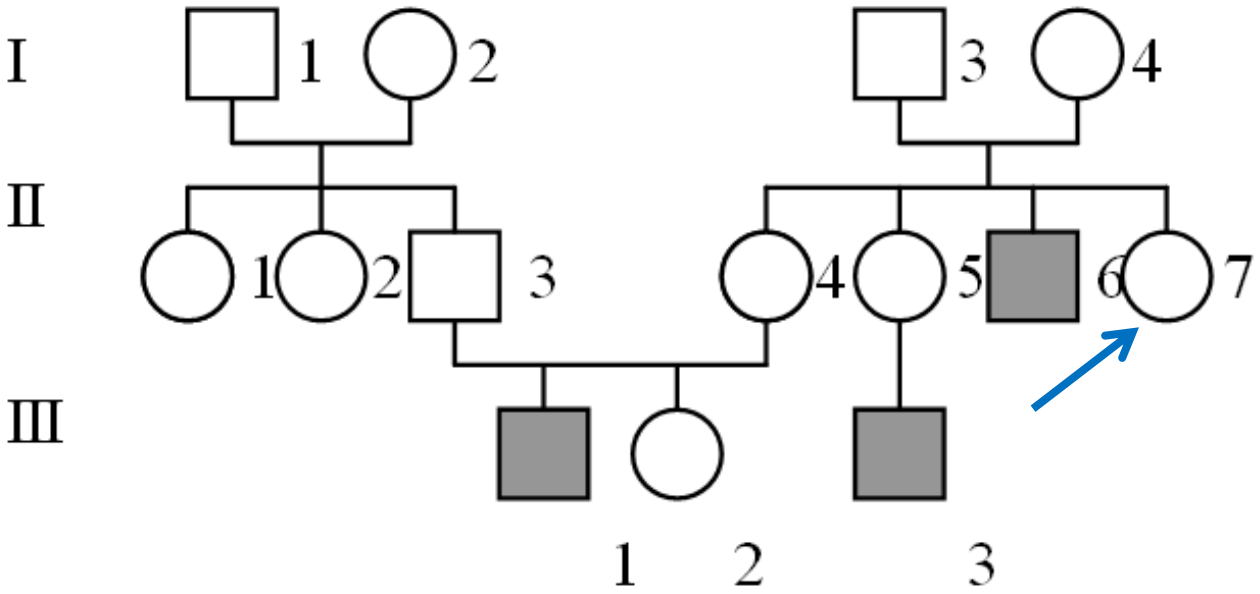


Myopathie de Duchenne
Probabilité que II5 soit conductrice ?



Myopathie de Duchenne

Probabilité que II7 soit conductrice sachant que la femme a des CK (créatine kinases) N ?

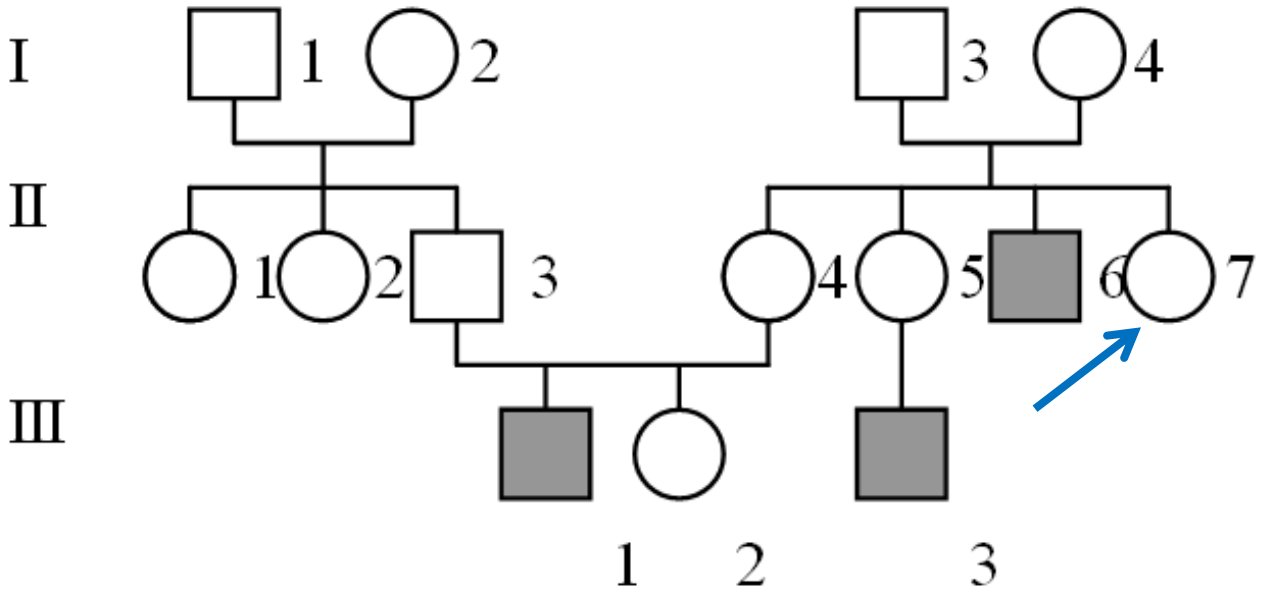


Bayes

$$P(A/B) = \frac{P(B/A) \times P(A)}{P(B/A) \times P(A) + P(B/A) \times P(A)}$$

Myopathie de Duchenne

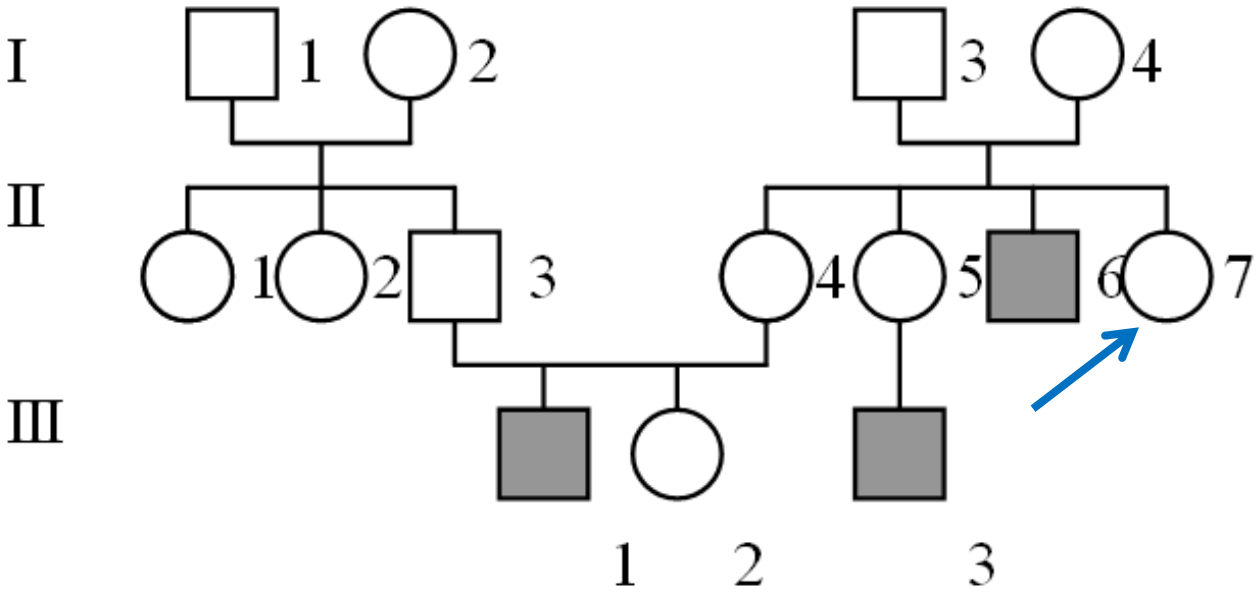
Probabilité que II7 soit conductrice sachant que la femme a des CK (créatine kinases) N ?



$$P(EC/CKN) = \frac{P(CKN/EC) \times P(EC)}{P(CKN/EC) \times P(EC) + P(CKN/ENC) \times P(ENC)}$$

Myopathie de Duchenne

Probabilité que II7 soit conductrice sachant que la femme a des CK (créatine kinases) N ?



$$P(EC/CKN) = \frac{P(CKN/EC) \times P(EC)}{P(CKN/EC) \times P(EC) + P(CKN/ENC) \times P(ENC)}$$

EC : Etre conductrice = **?**

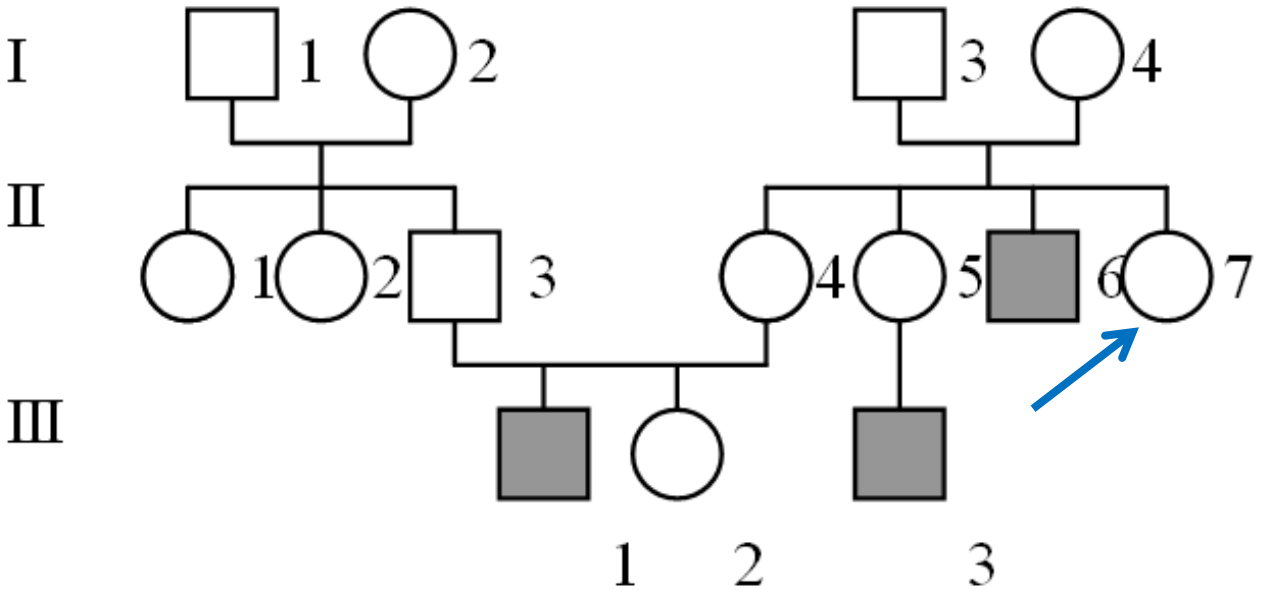
ENC : Etre non conductrice = **?**

CK normales et être conductrice = CKN/EC = 1/3

CK normales et ne pas être conductrice = CKN/ENC = **?**

Myopathie de Duchenne

Probabilité que II7 soit conductrice sachant que la femme a des CK (créatine kinases) N ?

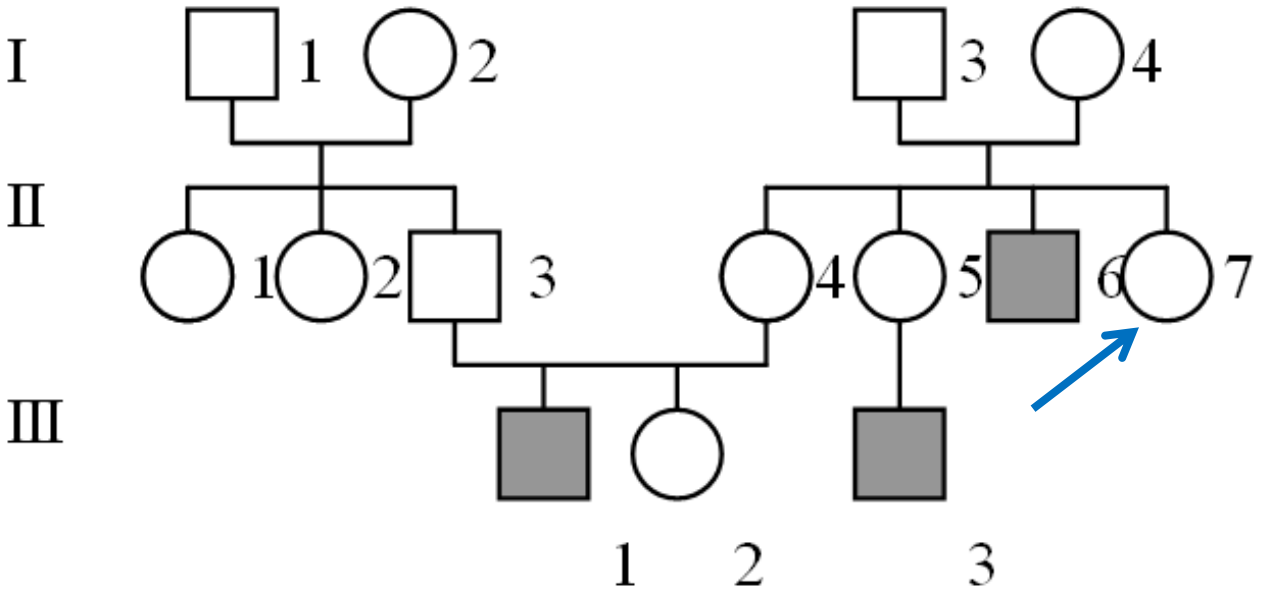


$$P(EC/CKN) = \frac{P(CKN/EC) \times P(EC)}{P(CKN/EC) \times P(EC) + P(CKN/ENC) \times P(ENC)}$$

EC : Etre conductrice = **1/2**
ENC : Etre non conductrice = **1/2**
CK normales et être conductrice = CKN/EC = 1/3
CK normales et ne pas être conductrice = CKN/ENC = **1**

Myopathie de Duchenne

Probabilité que II7 soit conductrice sachant que la femme a des CK (créatine kinases) N ?

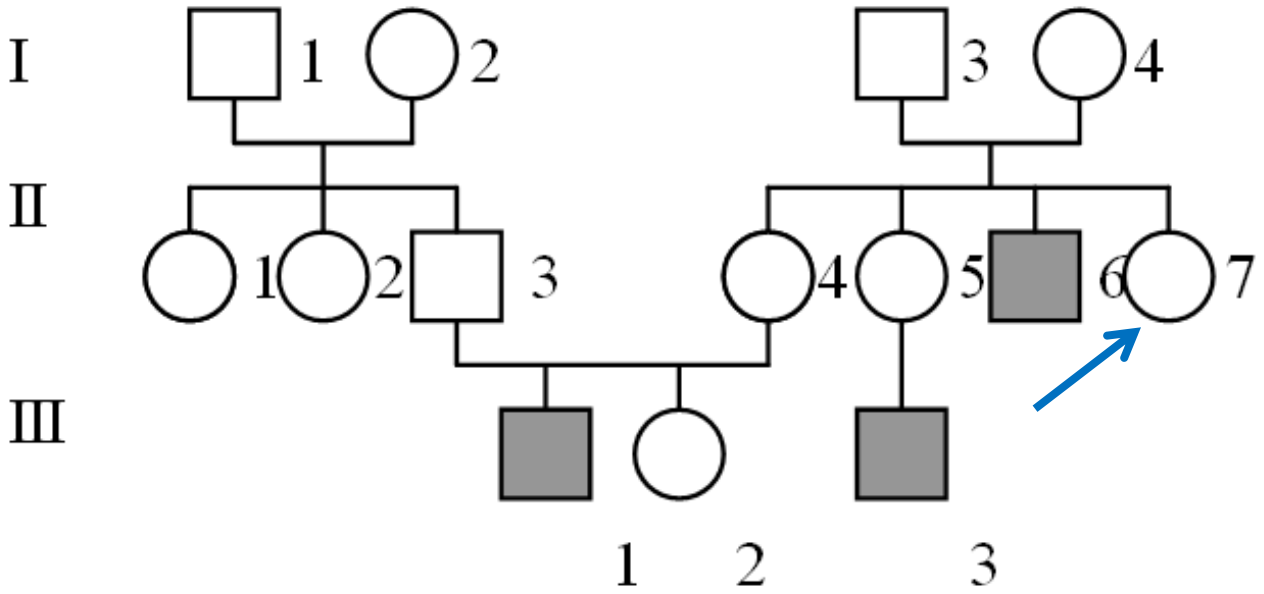


$$P(EC/CKN) = \frac{P(CKN/EC = 1/3) \times P(EC = 1/2)}{P(CKN/EC=1/3) \times P(EC = 1/2) + P(CKN/ENC=1) \times P(ENC = 1/2)}$$

EC : Etre conductrice = **1/2**
ENC : Etre non conductrice = **1/2**
CK normales et être conductrice = CKN/EC = 1/3
CK normales et ne pas être conductrice = CKN/ENC = **1**

Myopathie de Duchenne

Probabilité que II7 soit conductrice sachant que la femme a des CK (créatine kinases) N ?



Donc P(EC/CKN) = $\frac{(1/3 \times ½)}{(1/3 \times ½) + (1 \times ½)}$ = **¼**

EC : Etre conductrice = **1/2**
ENC : Etre non conductrice = **1/2**
CK normales et être conductrice = CKN/EC = 1/3
CK normales et ne pas être conductrice = CKN/ENC = **1**

Myopathie de Duchenne

Probabilité que II7 soit conductrice sachant que la femme a des CK (créatine kinases) N ?

Probabilités conditionnelles : autre méthode

Étape	Ce que l'on fait	Nadine : CK normales
1. A priori	Probabilité avant l'information (lois de Mendel)	Conductrice 1/2, non 1/2
2. Conditionnelle	Probabilité de l'information si l'hypothèse est vraie	1/3 si conductrice, 1 sinon
3. Jointe	A priori × conditionnelle	1/6 et 1/2 (3/6)
4. A posteriori	Jointe ÷ somme des jointes	(1/6) ÷ (4/6) = 1/4

Le piège

P(CK normales | conductrice) = 1/3,
mais P(conductrice | CK normales) = 1/4.

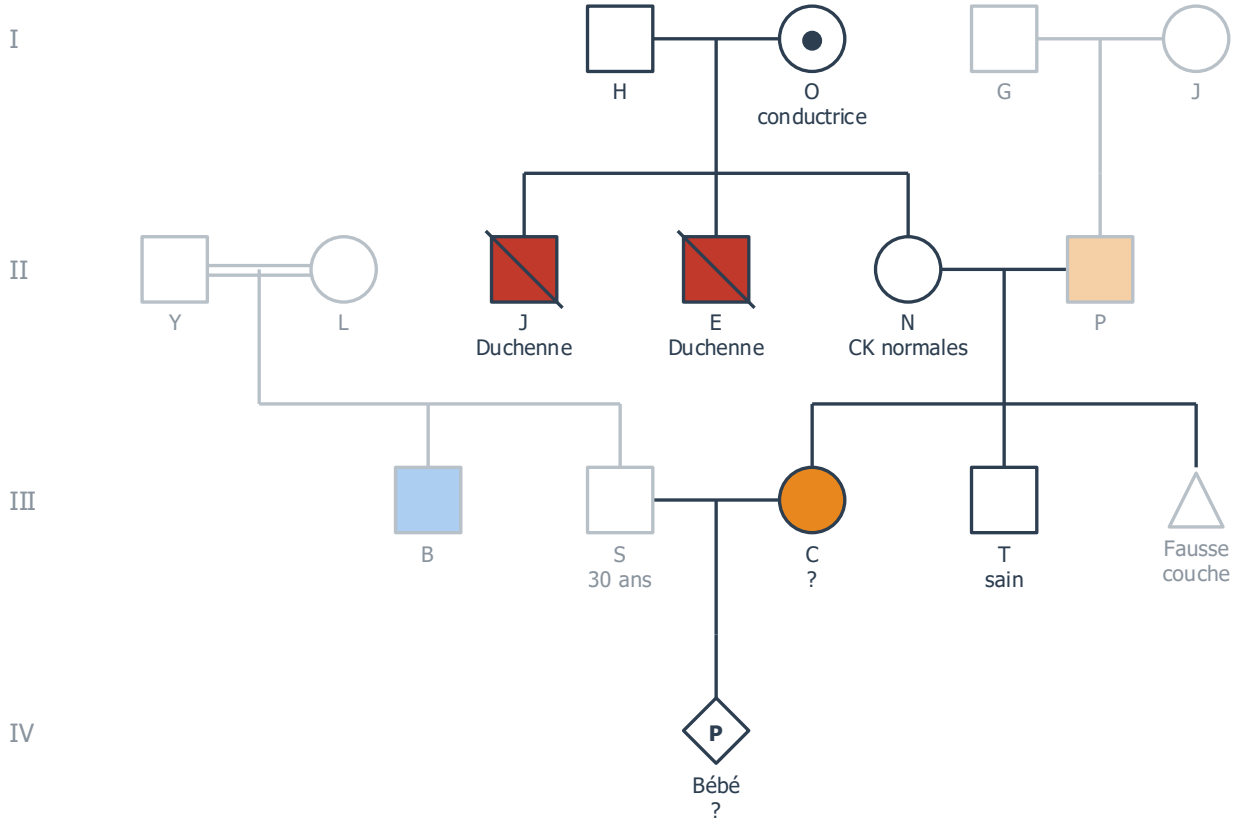
Bayes avec des effectifs naturels

Exemple pédagogique : 12 femmes apparentées à un patient atteint

Hypothèse initiale	Effectif	CK normales	Après le dosage	
Conductrices	6	2	2	1/3
Non conductrices	6	6	6	1
Total	12	8	8	

Parmi les 8 femmes ayant des CK normales, 2 sont conductrices : 2/8 = 1/4

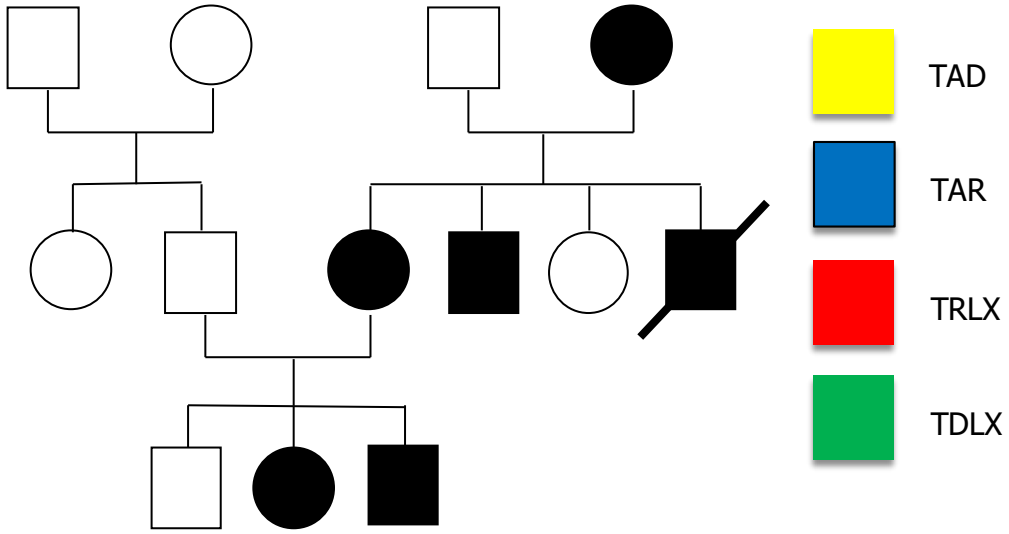
Duchenne : la branche de N



Questions

- O a deux fils atteints : est-elle conductrice ? (limite : mosaïque germinale)
- N : probabilité a priori d'être conductrice ?
- … sachant que ses CK sont normales ?

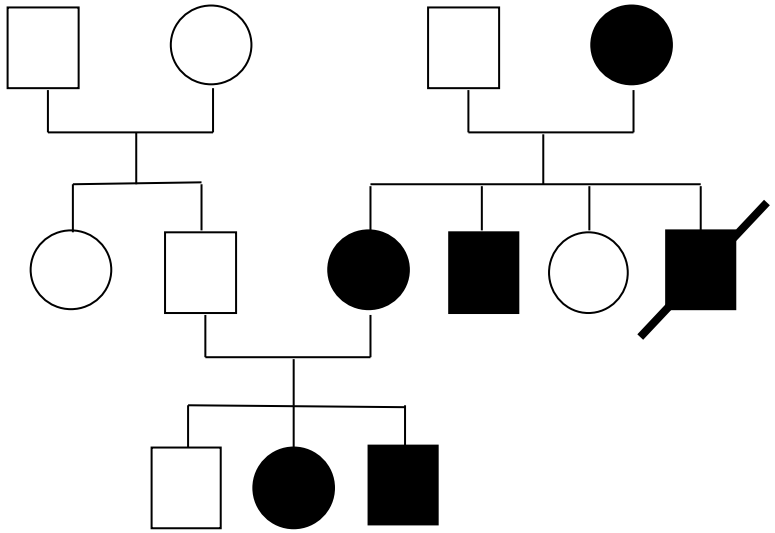
Quel est le mode de transmission le plus probable ?



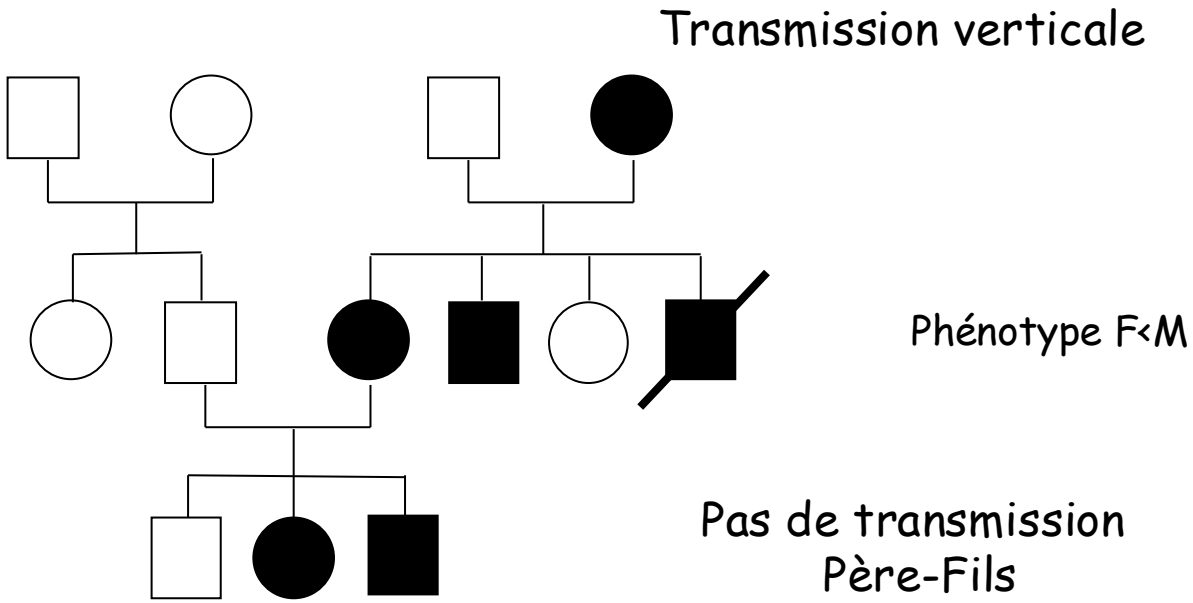
TRANSMISSION DOMINANTE LIÉE L'X

Dominante
Chromosome X

Dominant lié à l'X

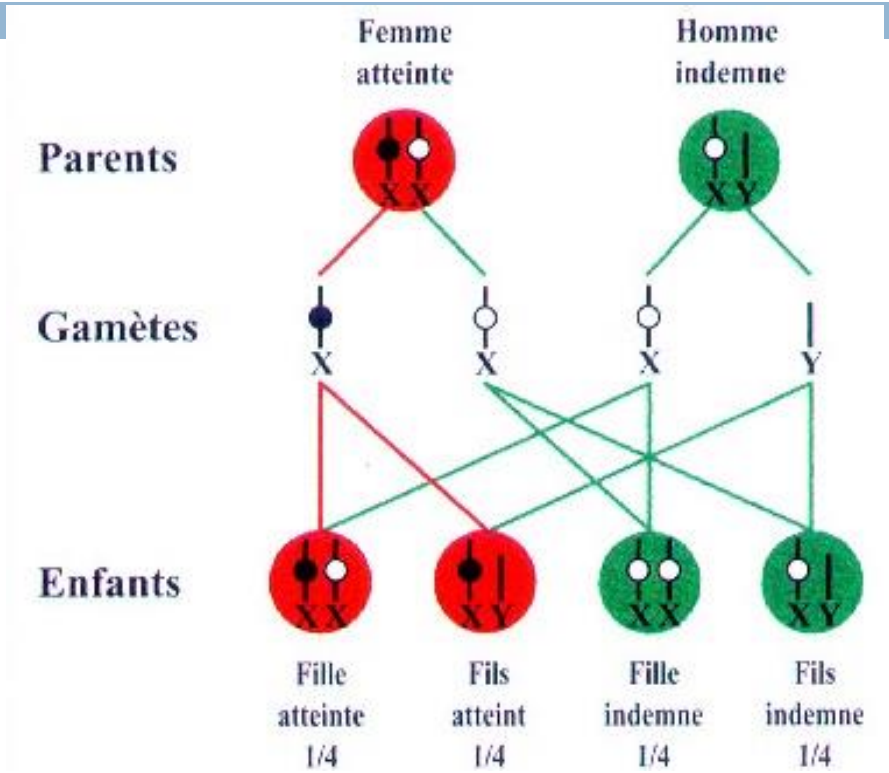


Dominant lié à l'X



Les hommes comme les femmes peuvent être atteints, mais les femmes le sont généralement de façon moins sévère. Les hommes atteints peuvent transmettre l'allèle muté à toutes leurs filles, mais pas à leurs fils

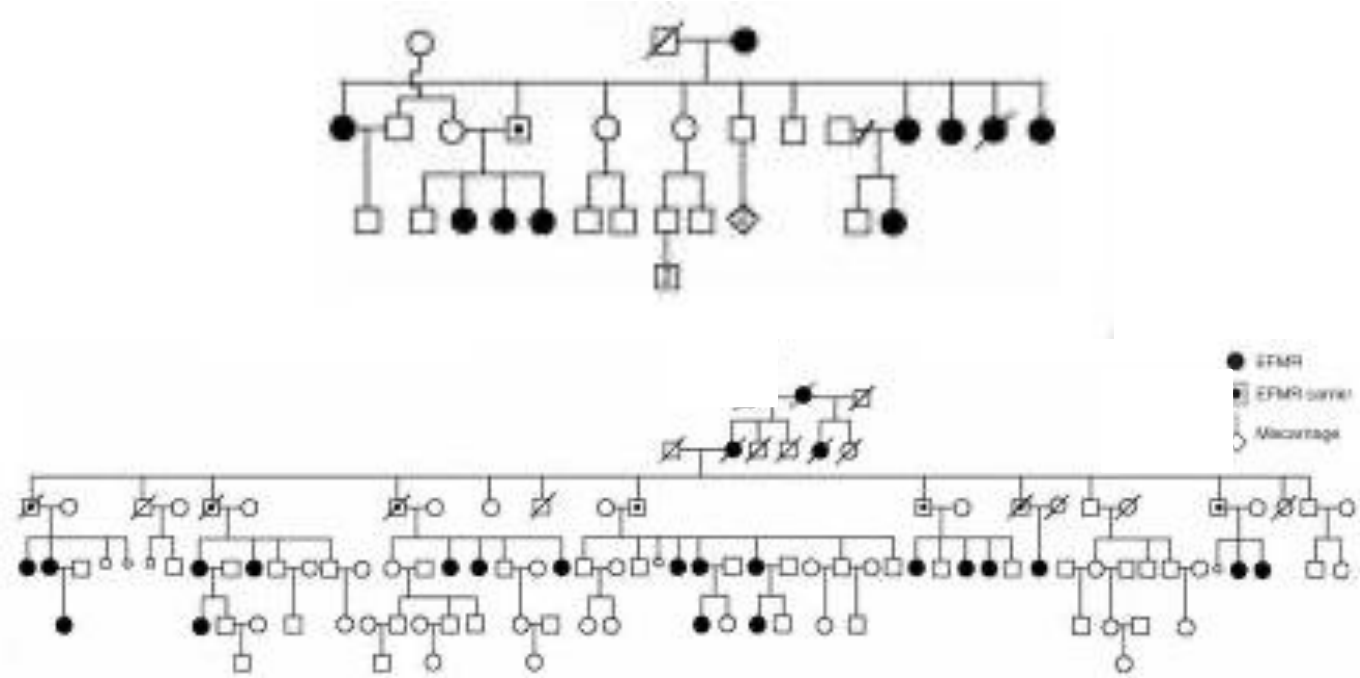
Dominant lié à l'X



TDLX

- Se manifeste aussi bien
  - chez les hommes hémizygotes que
  - chez les femmes hétérozygotes
- Exemple
  - Syndrome de l'X fragile (mais plus complexe)
  - Rachitisme résistant à la vitamine D (gène *PHEX*)
  - Déficit en Ornithine transcarbamylase (*OTC*)
- Parfois létal chez le garçon
  - Incontinentia pigmenti

Exception



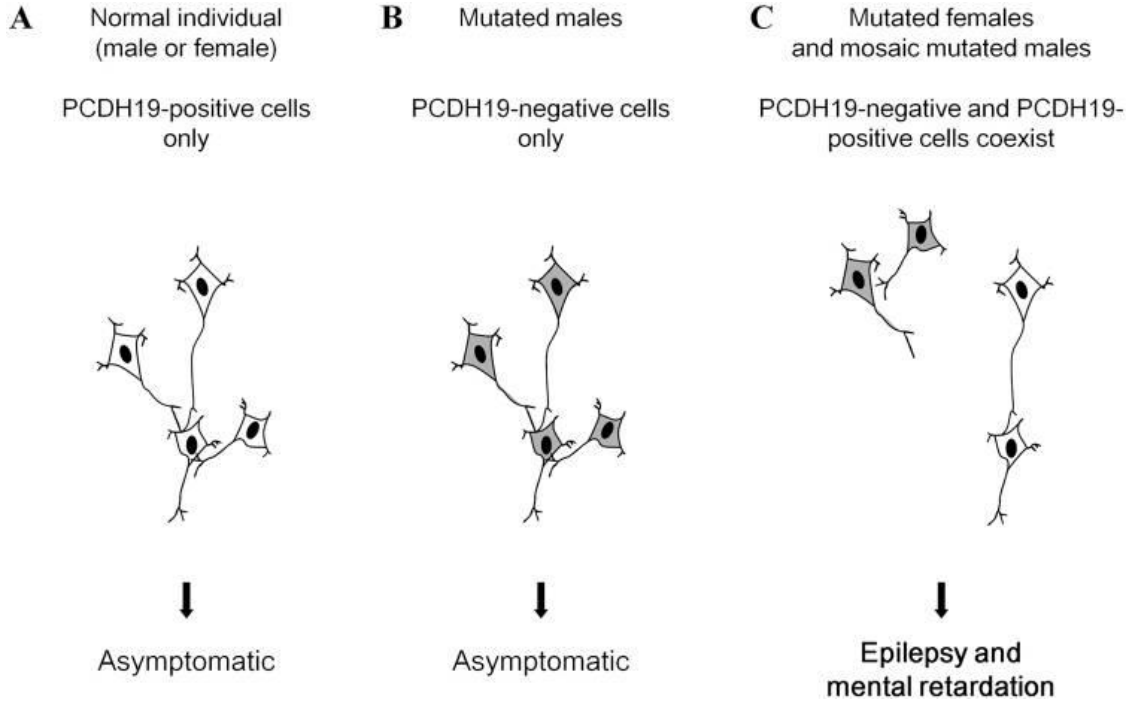
Que constatez vous de particulier sur ces 2 arbres ?

Epilepsie liée à des variants pathogènes dans le gène *PCDH19*

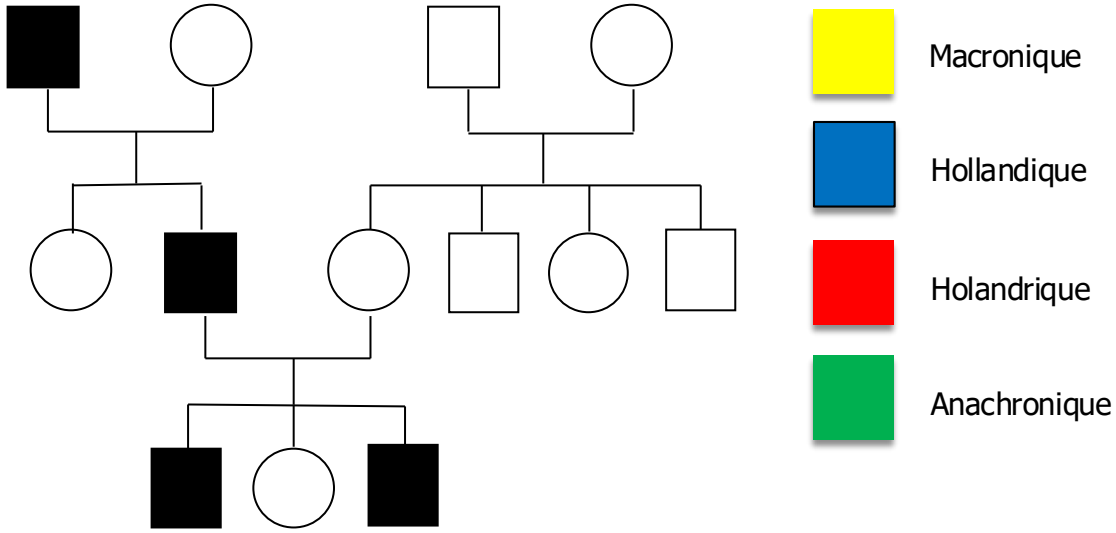
- Mise en évidence de mutations dans le gène *PCDH19* situé sur le chromosome X
- Code pour la protocadhérine 19 appartenant à la famille des cadhérines, protéine intervenant dans l'adhésion cellulaire
- Fonction encore inconnue mais exprimée +++ dans le tissu cérébral
- Interviendrait dans l'élaboration des connections neuronales et la transmission synaptique

Explication ?

- Phénomène d'interférence cellulaire



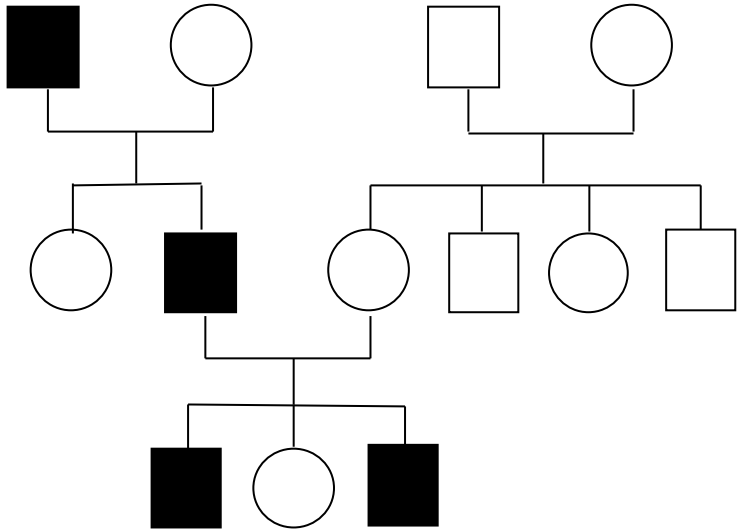
Quel est le mode de transmission le plus probable ?



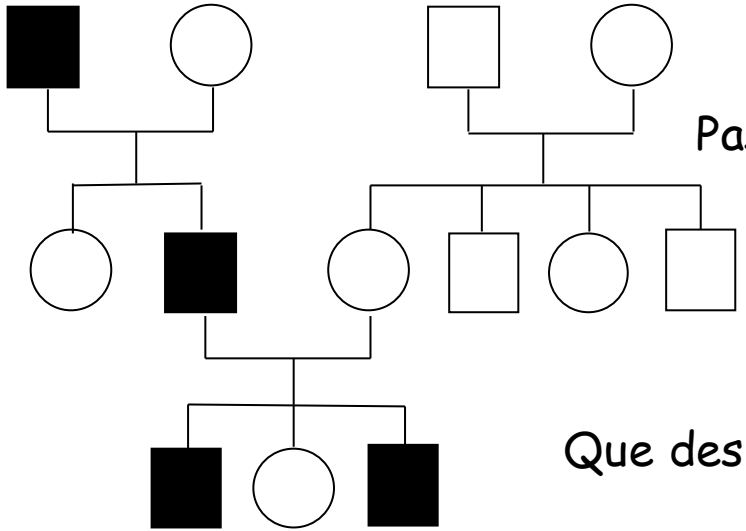
HÉRÉDITÉ HOLANDRIQUE

Liée au chromosome Y

Holandrique (lié à l'Y)



Holandrique (lié à l'Y)

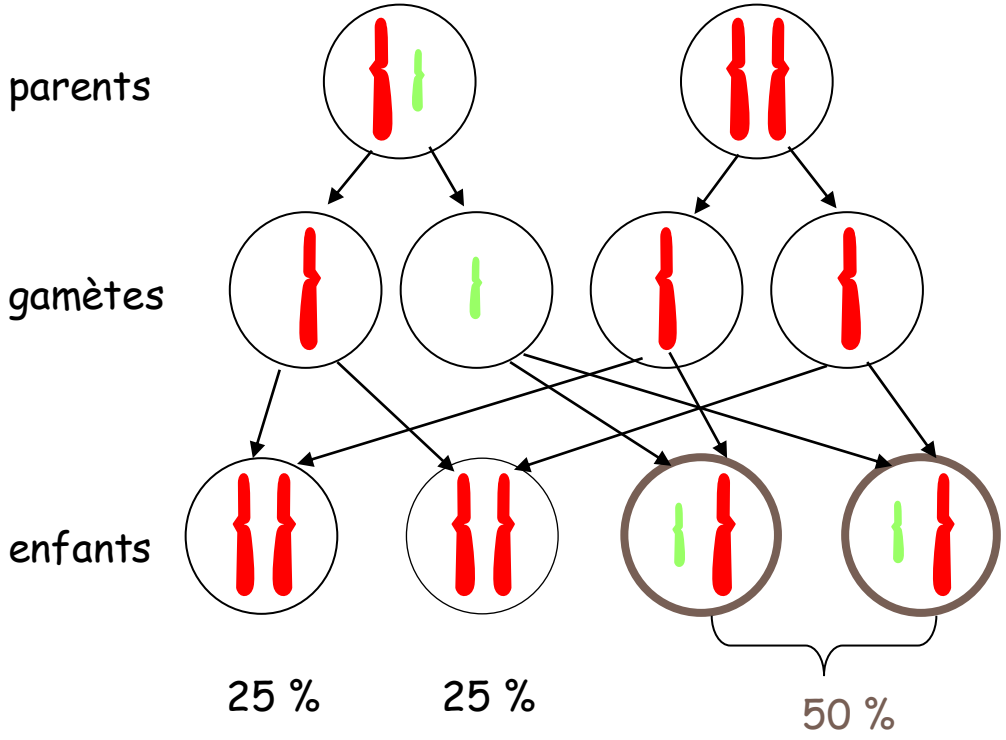


Transmission verticale

Pas de transmission Mère-Fils

Que des garçons atteints

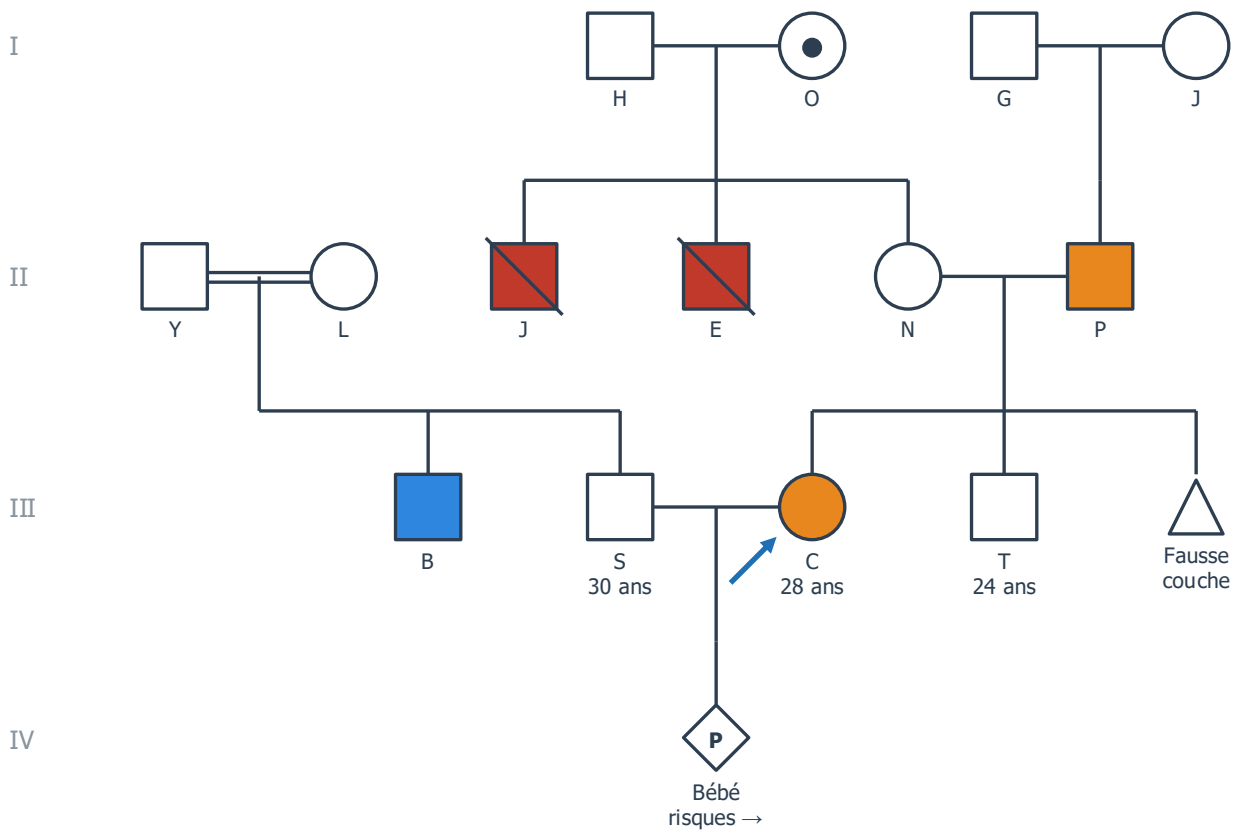
Holandrique (lié à l'Y)



Hérédité mendélienne et non mendélienne

- Hérédité mendélienne:
  - Transmission de maladies génétiques concernant un seul gène (monogénique), appartenant au génome nucléaire et dont l'anomalie est nécessaire et suffisante à l'apparition d'une maladie (sauf pénétrance incomplète)
- Hérédité non mendélienne:
  - Transmission de maladies génétiques ou à composante génétique ne répondant pas à la définition précédente
  - Inclus les maladies multifactorielles et polygéniques, l'hérédité mitochondriale, l'hérédité impliquant des facteurs épigénétiques
- Hérédité chromosomique:
  - Transmission d'anomalies chromosomiques équilibrées ou déséquilibrées

Bilan : les risques pour le bébé



Risques pour le bébé de C et S

- NF1 : 1/2, fille ou garçon
- Mucoviscidose : 2/3 × 1/25 × 1/4 = 1/150
- Duchenne, si c'est un garçon : 1/14 × 1/2 = 1/28
- NF1 + mucoviscidose : 1/2 × 1/150 = 1/300 (gènes sur des chromosomes différents)
- En pratique : on cherche d'abord le variant familial, ces calculs servent quand on ne peut pas le faire

NF1 Mucoviscidose Duchenne / décédé ● conductrice obligatoire ◆ grossesse ↗ consultante

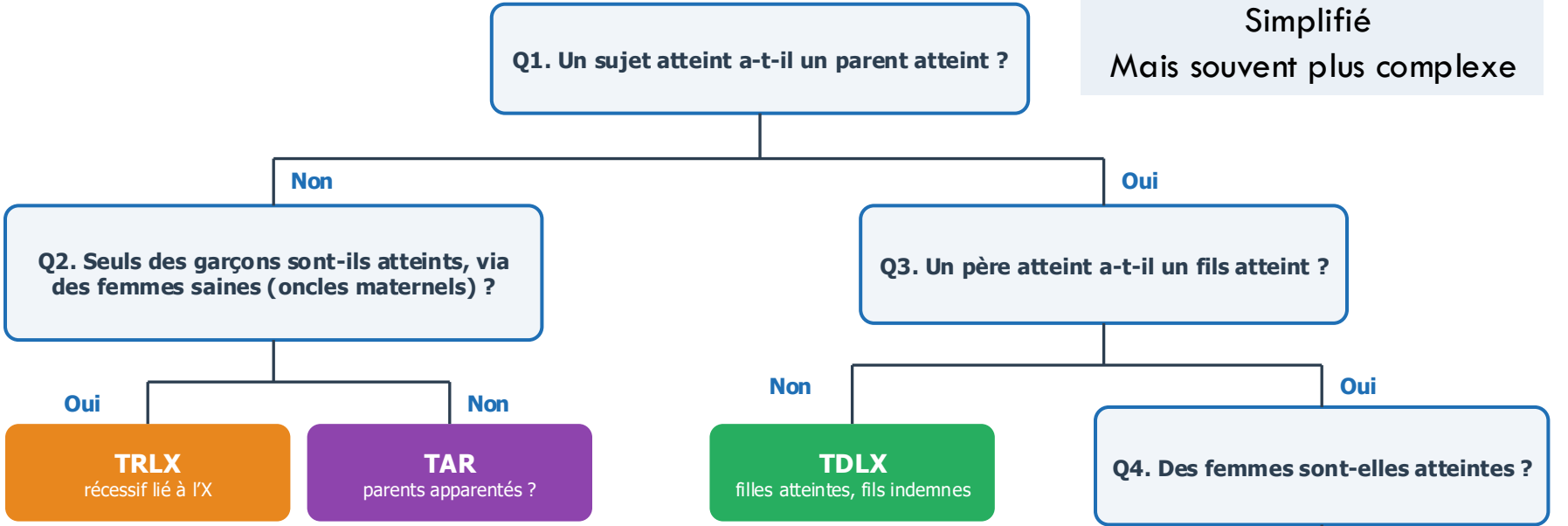
Synthèse : les 5 modes de transmission mendélienne

Mode	Transmission	Sexes, père → fils	Risque de récurrence	Exemples
TAD autosomique dominant (~1 600 maladies)	Verticale, à chaque génération (sauf pénétrance incomplète)	M = F Père → fils possible	Parent atteint (hétérozygote) : 1/2 par enfant	NF1, Marfan, Huntington, achondroplasie
TAR autosomique récessif (~1 600 maladies)	Horizontale (une seule fratrie), parents sains hétérozygotes ; consanguinité plus fréquente	M = F	2 parents hétérozygotes : 1/4 atteint, 1/2 hétérozygote	Mucoviscidose, drépanocytose, thalassémies, amyotrophie spinale
TRLX récessif lié à l'X (~500 maladies)	Sauts de génération, transmise par des conductrices saines	M ≫ F Pas de père → fils	Mère conductrice : 1/2 des fils atteints, 1/2 des filles conductrices Père atteint : filles conductrices, aucun fils atteint	Duchenne, hémophilies A et B, daltonisme, déficit en G6PD
TDLX dominant lié à l'X (~400 maladies)	Verticale	Femmes et hommes atteints (parfois létal chez le garçon) Pas de père → fils	Mère atteinte : 1/2 des enfants Père atteint : toutes ses filles, aucun fils	Incontinentia pigmenti, rachitisme hypophosphatémique (PHEX)
Holandrique lié au Y (~10 maladies)	Verticale, de père en fils uniquement	Que des hommes	Père atteint : 100 % des fils, aucune fille	Exceptionnel (ex. discuté : hypertrichose du pavillon)

Toujours vérifier : pénétrance incomplète, néomutation, mosaïque germinale (le risque n'est jamais strictement nul).

Arbre de décision : quel mode de transmission ?

Simplifié
Mais souvent plus complexe



Pièges

- Pénétrance incomplète : TAD peut sauter une génération
- Néomutation : Parents sains, et pourtant c'est un TAD
- Père sans fils : la Q3 est impossible, chercher une autre branche
- TAR en famille consanguine : un atteint peut avoir un parent atteint (pseudo-dominance)

QUESTIONS ?