

**Licence Sciences en santé : génétique**

# HÉRÉDITÉ MENDÉLIENNE CALCUL DE RISQUE

Pr Damien Sanlaville  
CHU de Lyon, CBPE / HFME

21/10/2024

# Programme du module génétique

2

- 21/10 : Hérités mendéliennes, Damien Sanlaville
- 25/10 Dépistage néonatal / prénatal. William Dufour et Nicolas Chatron
- 5/11 Hérité chromosomique et mitochondriale, Pauline Monin
- 8/11 Introduction aux techniques de génétique + Génétique et éthique, Nicolas Chatron
- ED : 12/11, 14/11 et 15/11 en fonction des groupes

# Objectifs

3

1. Savoir dessiner un arbre généalogique
2. Connaître les lois de Mendel
3. Connaître les modes d'hérédité mendélienne
4. Connaître les caractéristiques des modes héréditaires mendéliens
5. Connaître les modes héréditaires des maladies génétiques les plus fréquentes
6. Savoir faire un calcul de risque

# Définitions

4

## □ Constitutionnel

- On naît avec la maladie
- Elle fait partie de notre constitution

## □ Acquis

- On acquiert la maladie au cours de notre vie

# Définitions

5

- **Phénotype**

- Manifestation apparente du patrimoine héréditaire

- **Génotype**

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

# Définitions

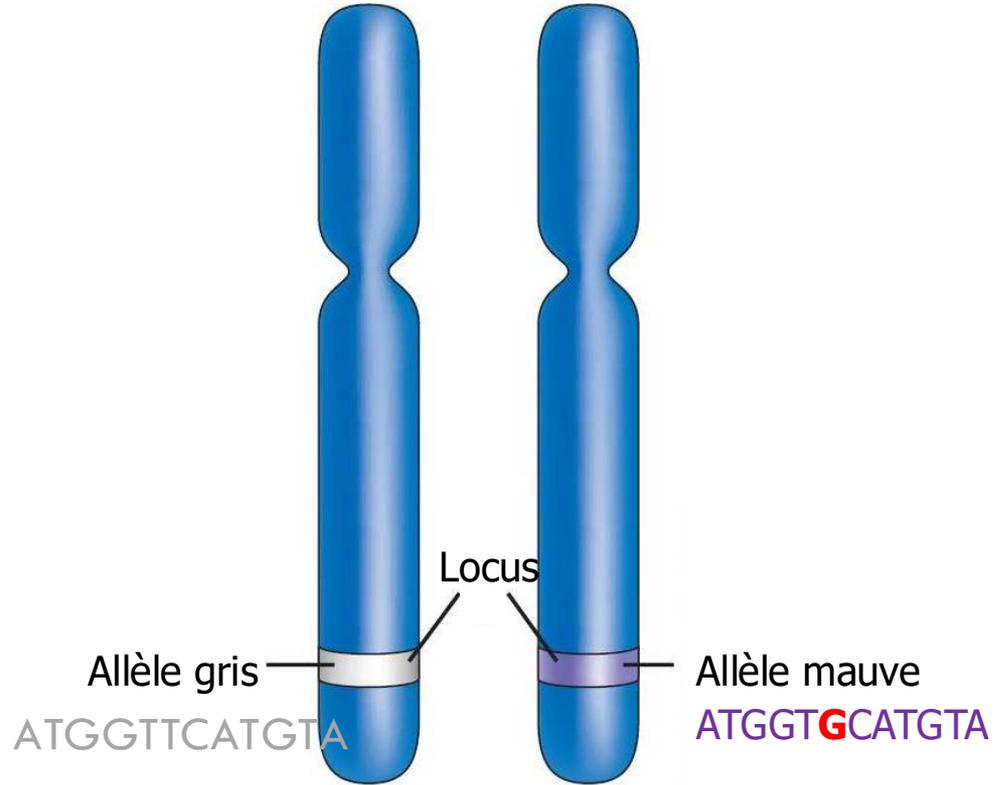
6

- 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



gène

Paire de chromosome



# Définitions

8

## □ **Hérédité**

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

## □ **Génétique**

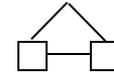
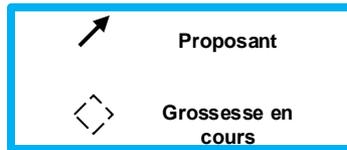
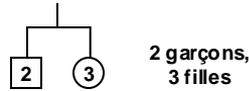
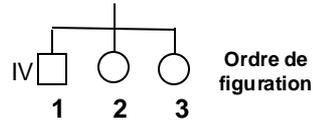
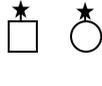
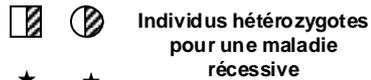
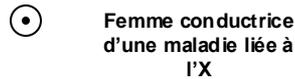
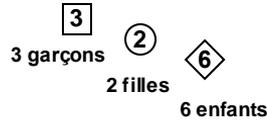
- Qui a rapport aux fonctions de génération ou aux gènes (étudie l'hérédité et les gènes)

# Notion d'hérédité

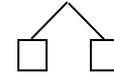
9

- 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

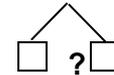
# Réalisation d'un arbre généalogique : Symboles utilisés



Jumeaux monozygotes



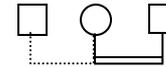
Jumeaux dizygotes



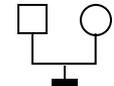
Zygotisme incertain



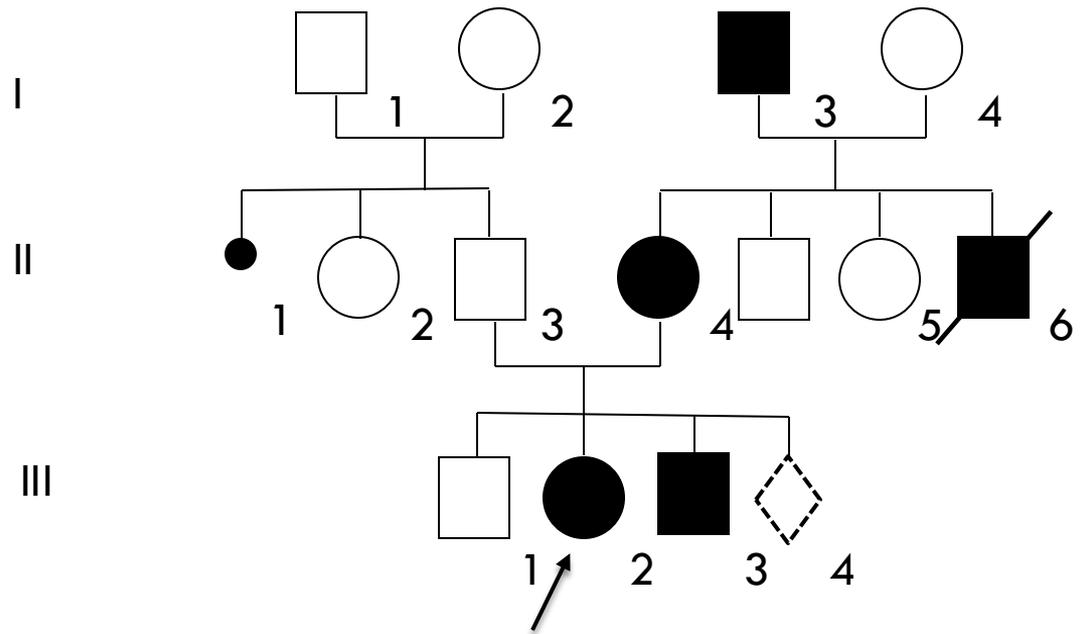
Mariage



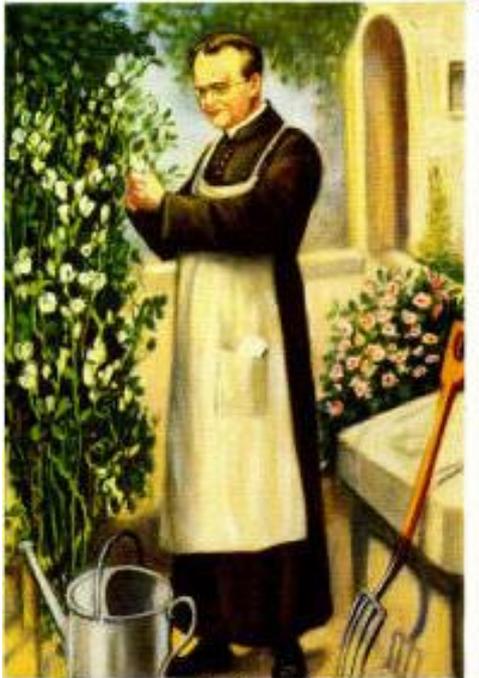
Union illégitime puis mariage consanguin



Couple sans descendants

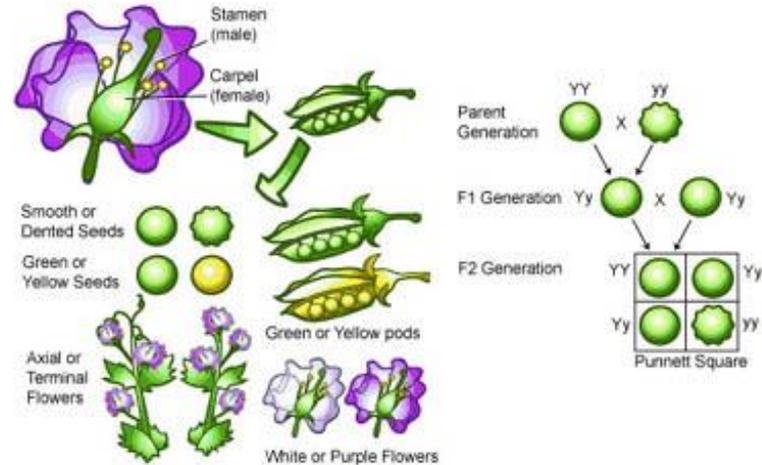


# Mendel : 1866



**Gregor Mendel**

## Travail sur le pois cultivé *Pisum sativum* (petit pois)



Notion de mono et di-hybridisme

# Monohybridisme

13

Notion de dominance  
Caractère en F1 dominant

<b>Croisement effectué (P)</b>	<b>Résultat obtenu (F1)</b>
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<sup>o</sup> loi de Mendel

14

- 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

15

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

16

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

17

- 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 Punnet

- 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

19

		Gamètes ♂	
		J	v
♀ Gamètes	J	J / J 	J / v 
	v	J / v 	v / v 

 3/4

 1/4

# Dihybridisme

20

Les lignées parentales se distinguent par 2 caractères

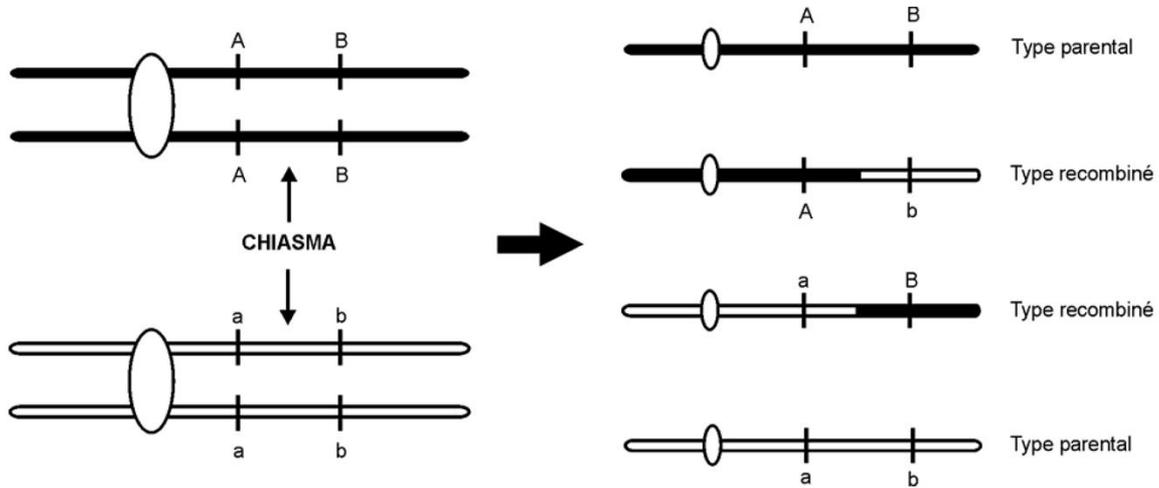
**Génotype (J/J ; r/r) x (v/v ; L/L) → Génotype J/v ; L/r**  
**Phénotype (J ; r) x (v ; L) → Phénotype J ; L**

		Gamètes ♂					
		J ; L	J ; r	v ; L	v ; r		
♀ Gamètes	J ; L	J/J ; L/L 	J/J ; L/r 	J/v ; L/L 	J/v ; L/r 	 9/16	
	J ; r	J/J ; L/r 	J/J ; r/r 	J/v ; L/r 	J/v ; r/r 	 3/16	
	v ; L	J/v ; L/L 	J/v ; L/r 	v/v ; L/L 	v/v ; L/r 	 3/16	
	v ; r	J/v ; L/r 	J/v ; r/r 	v/v ; L/r 	v/v ; r/r 	 1/16	

# Crossing over

22

Liaison génétique (linkage)



# Cas particulier des gonosomes

23

- Autosomes : les deux chromosomes sont identiques (paires)
- Gonosomes : les deux chromosomes sont différents (hétérochromosome)
- Notion de caractère lié au sexe

# HÉRÉDITÉ MENDÉLIENNE

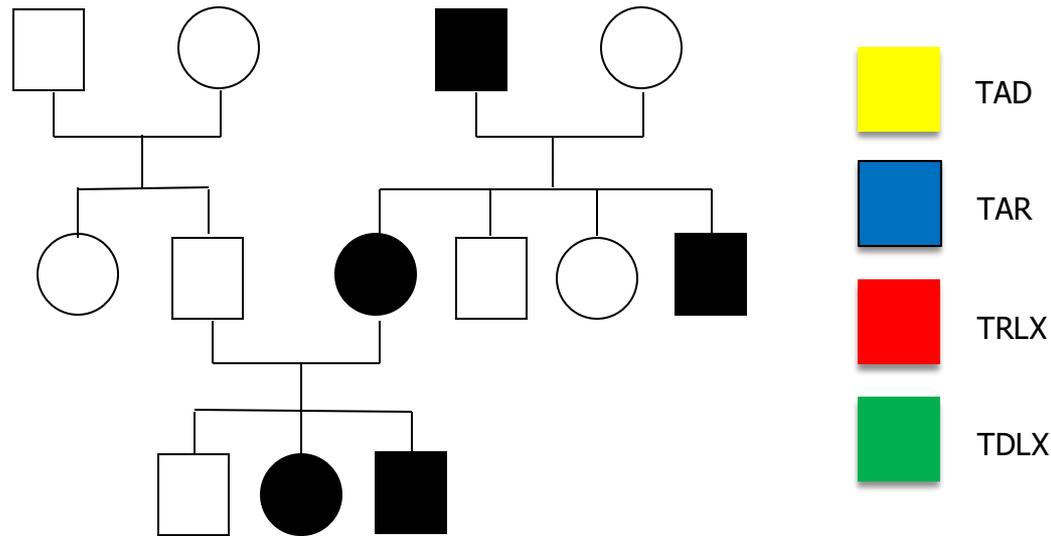


# Affections mendéliennes

25

- 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 / 160 000
- Atteinte du SNC dans plus de 40%

# Quel est le mode de transmission le plus probable ?



TAD : Transmission autosomique dominante  
TRLX : Transmission récessive liée à l'X

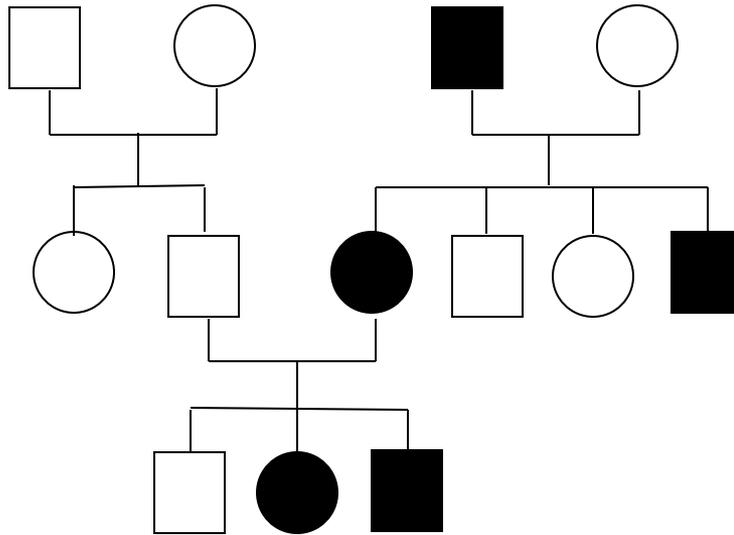
TAR autosomique récessive  
TDLX : dominant lié à lié

# TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE

Autosomique  
Dominante

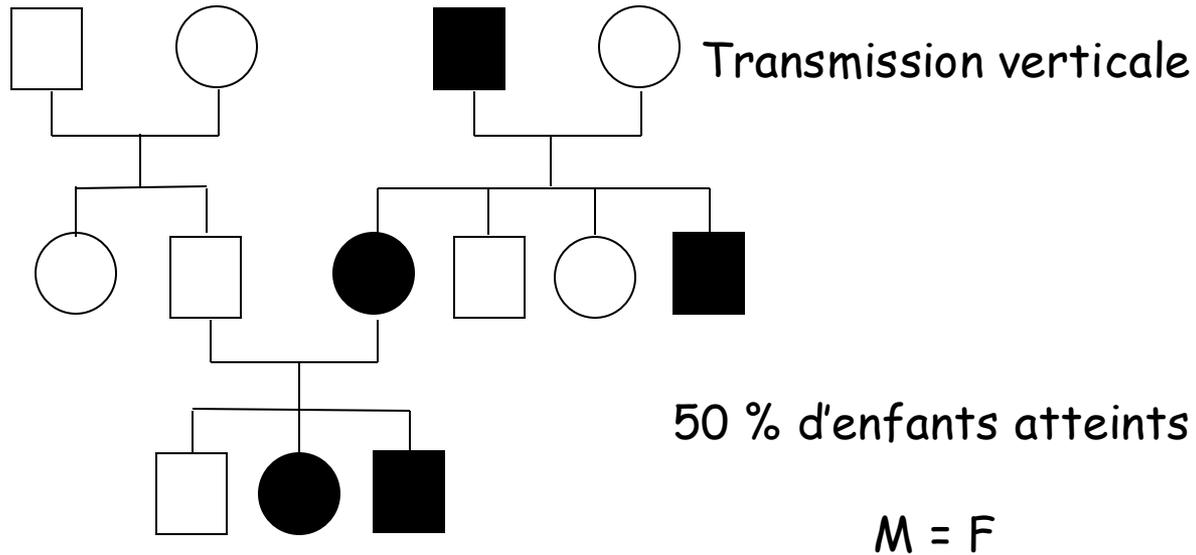
# Autosomique dominant

28



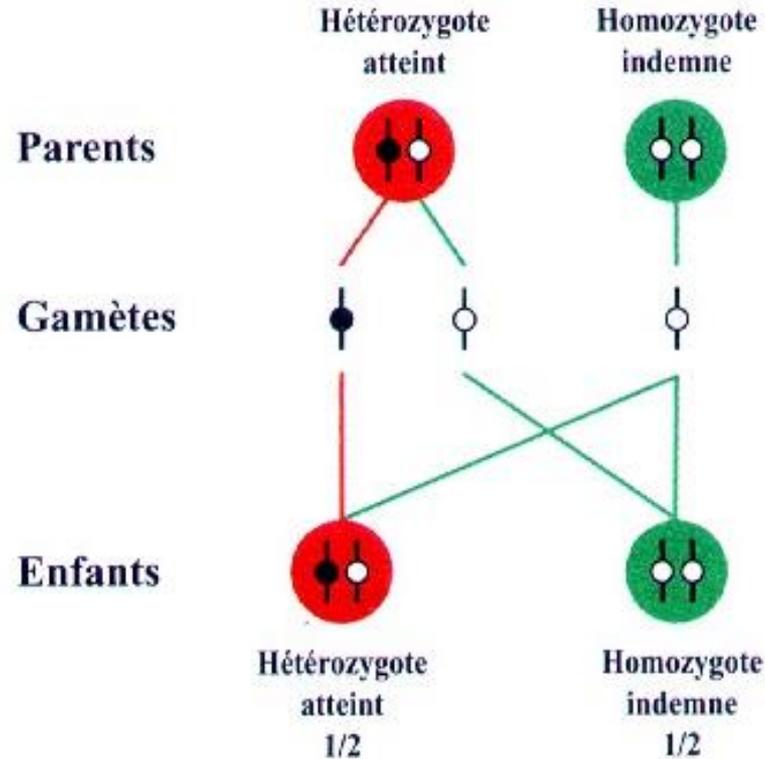
# Autosomique dominant

29



# Autosomique dominant

30



# Qu'est-ce que la pénétrance ?

---

# Notion de pénétrance

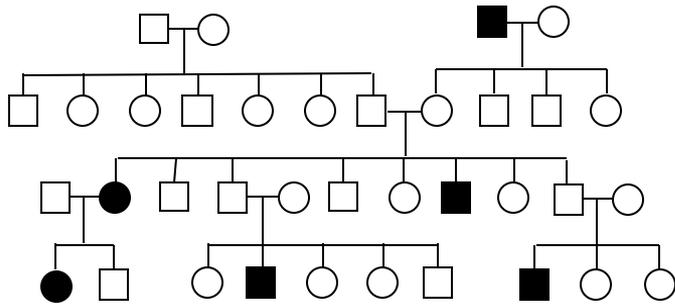
32

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

- 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 ?

33

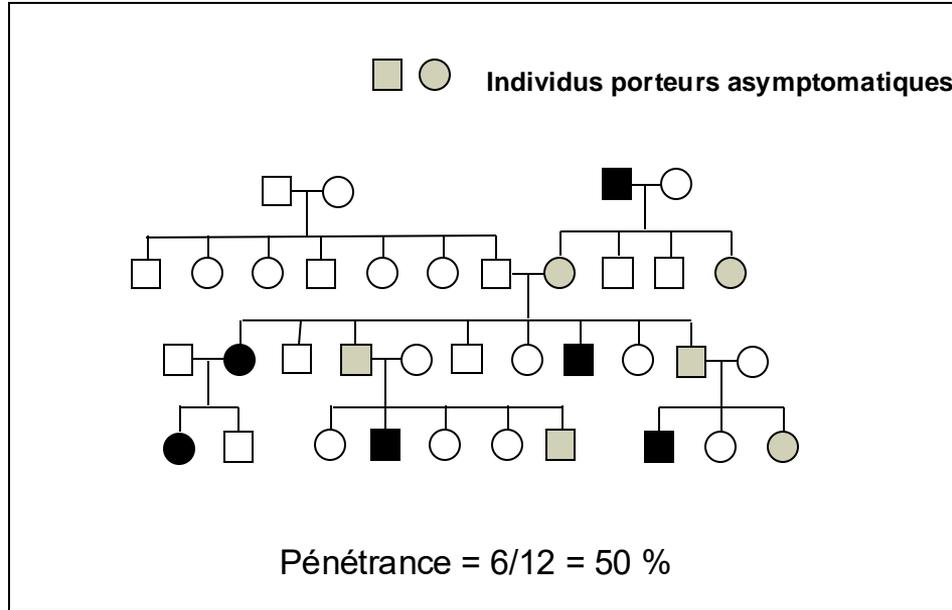


Défaut de pénétrance ?

Comment la calculer dans cette famille ?

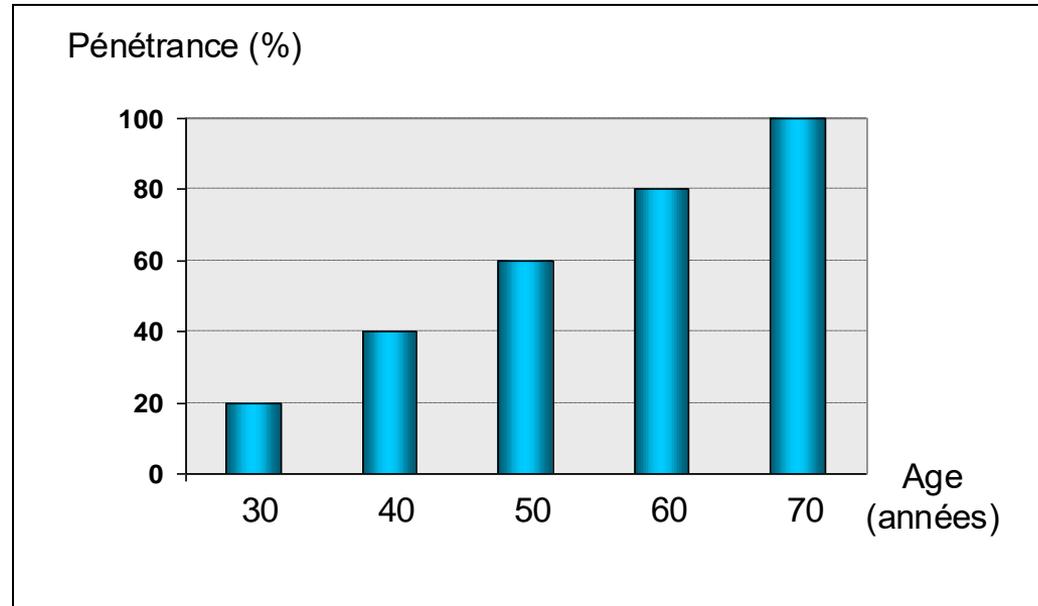
# Pénétrance ?

34



# Fonction de l'âge : Huntington

35



# Qu'est-ce que l'expressivité ?

---

# Expressivité variable

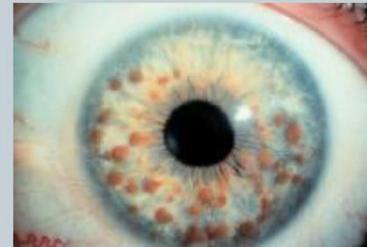
37

- **Formes différentes de la maladie**

- Frustré 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%



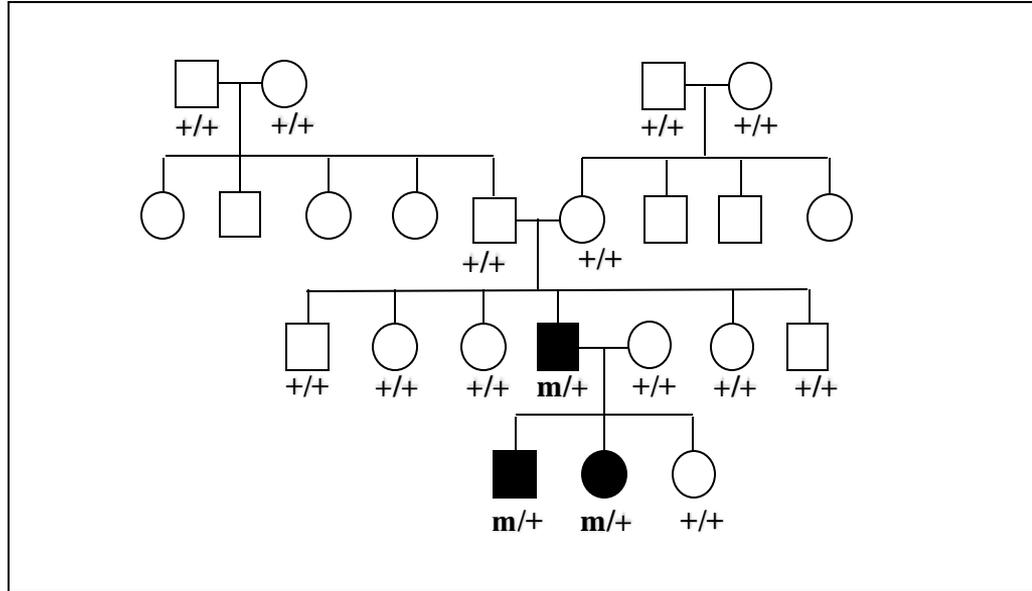
# Mutation (variant pathogène)

38

- Héritée
- *de novo*
  - ▣ Accidentelle : néomutation
  
- Mosaïque germinale : ATTENTION
  - ▣ Deux populations cellulaires
    - Une mutée
    - Une non mutée

# Néomutation

39



Taux de néomutation

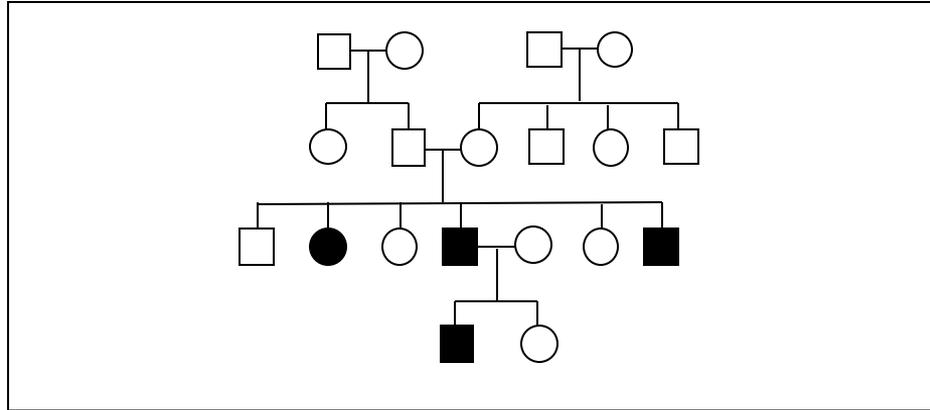
Achondroplasie (80%)

Neurofibromatose de type 1 (50%)

Maladie de Marfan (50%)

# Transmission ?

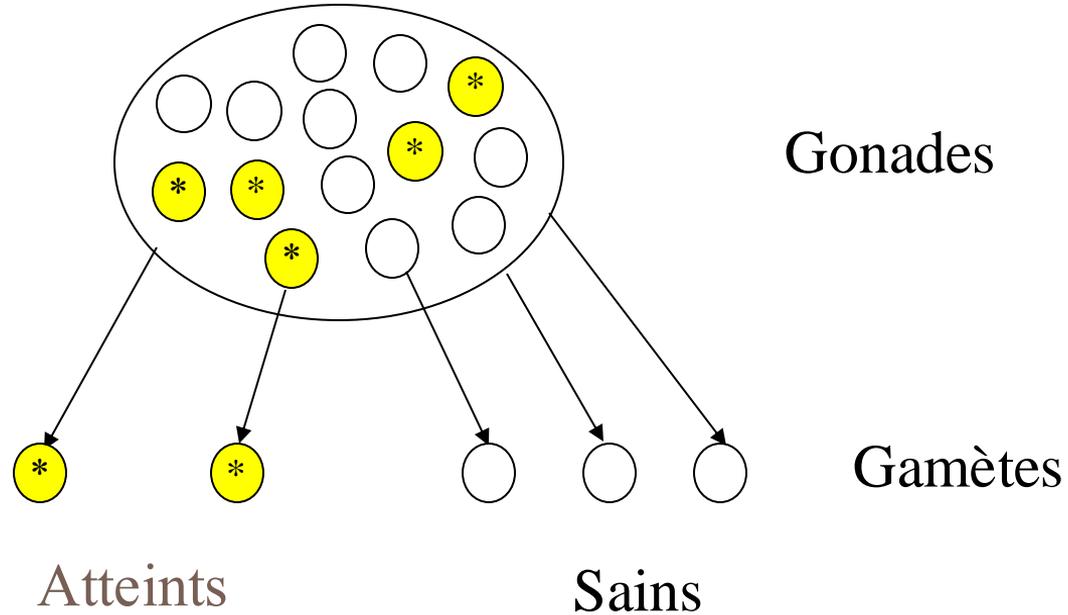
40





# Mosaïques germinales

42



# 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
  - ▣ dans une maladie grave qui ne modifie pas cette capacité, le taux de mutation est faible

# Effet fondateur

44

- 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 couples d'anglais arrivés en Nouvelle Angleterre en 1630 sont à l'origine de plus de 1000 cas de maladie de Huntington tracés sur 12 générations

# Exemple de maladies autosomiques dominantes

45

- 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

46

- 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  $\sim$  **50% d'enfants malades**
- Un sujet homozygote malade ne peut provenir que de deux parents atteints

# Quelles sont les mécanismes de la dominance ?

# Mécanismes de la dominance

48

- Mutations 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

49

- Mutation avec **gain de fonction**
  - ▣ Dans ce type de mutation, 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

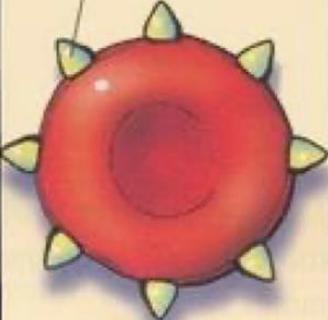
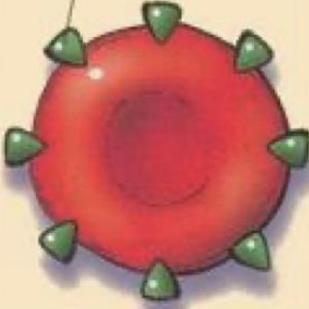
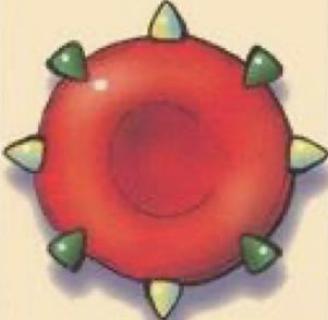
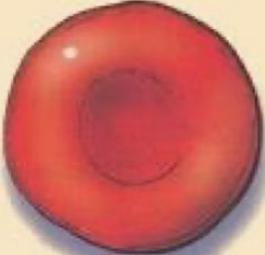
50

- Mutation **dominante négative**
  - Dans ce type de mutation, 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 multimérique (assemblage de 3 molécules de collagène), est fragilisée par la présence d'une molécule de collagène anormale.

# Co-dominance

- Fleur Mauve x blanche
- Fleur Mauve claire
  
- Existe chez l'homme ? Exemple



groupes	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>AB</b>	<b>O</b>
hématies	<p data-bbox="465 405 649 432">molécule A</p> 	<p data-bbox="807 405 991 432">molécule B</p> 		

# Co dominance incomplète

53



# Couleur des yeux : au moins 3 locus

54

- 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

PARENT A		PARENT B	=	COULEUR DES YEUX DU BÉBÉ		
	+		=	 75%	 18.75%	 6.25%
	+		=	 50%	 37.5%	 12.5%
	+		=	 50%	 <1%	 50%
	+		=	 <1%	 75%	 25%
	+		=	 <1%	 50%	 50%
	+		=	 <1%	 1%	 99%

# Diagnostic ?

56



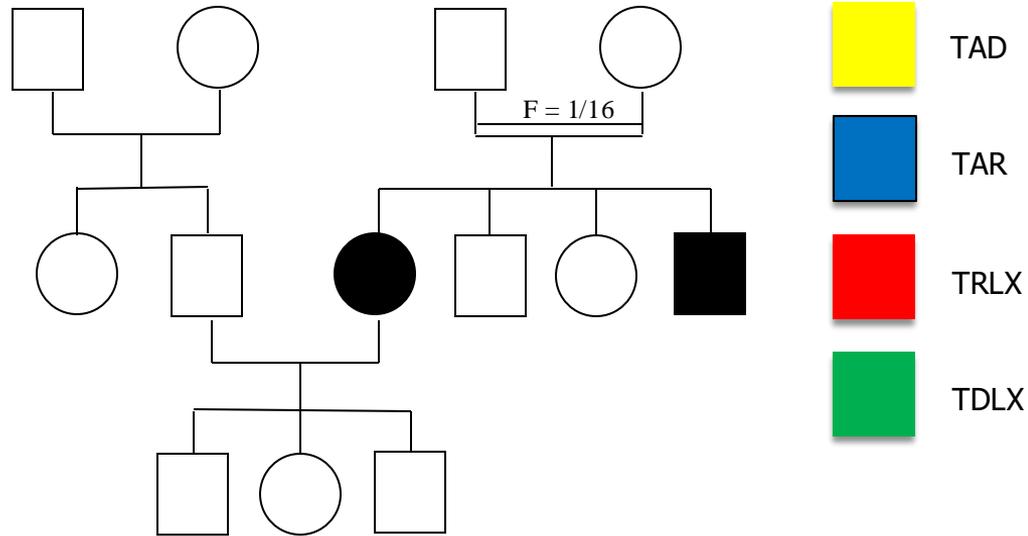
# Diagnostic ?

57



Mutation dans *OAC2* : albinisme oculo-cutané

# Quel est le mode de transmission le plus probable ?



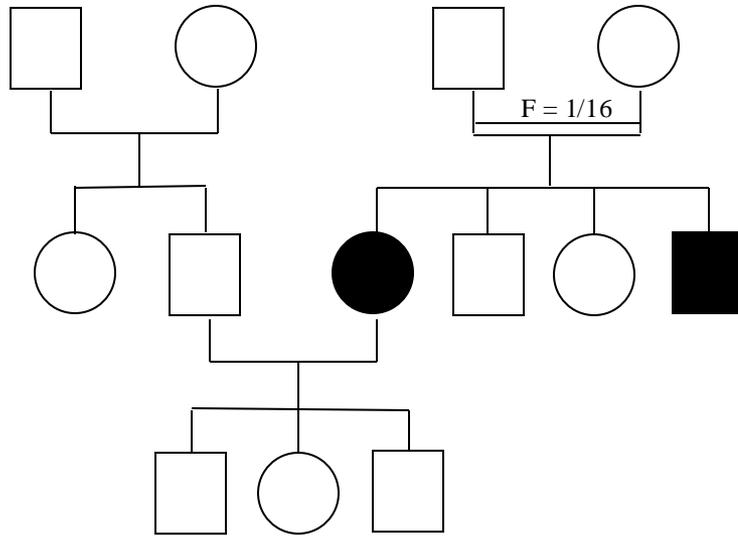
# TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

Autosomique

Récessive

# Autosomique récessif

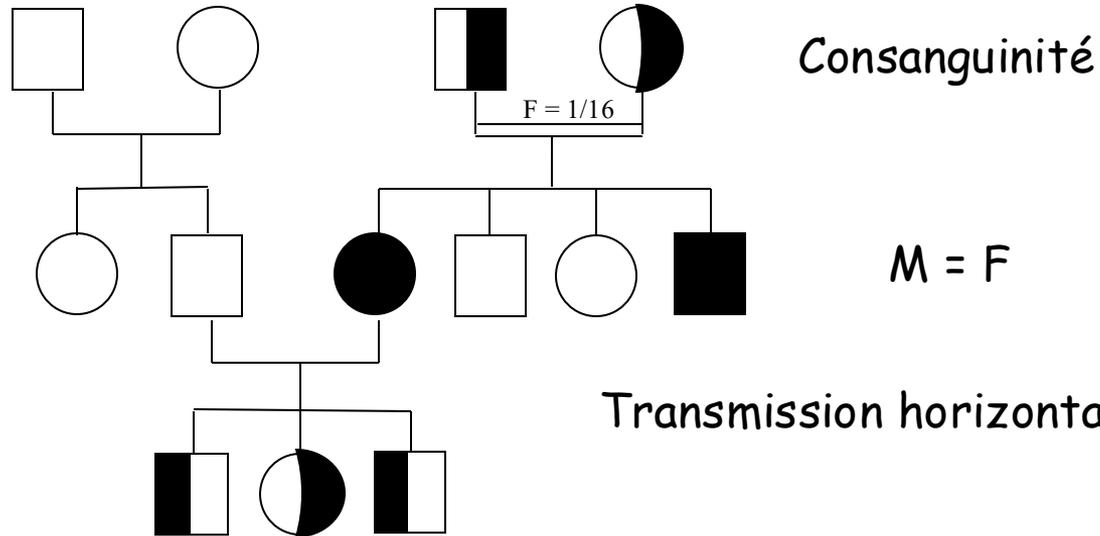
60



# Autosomique récessif

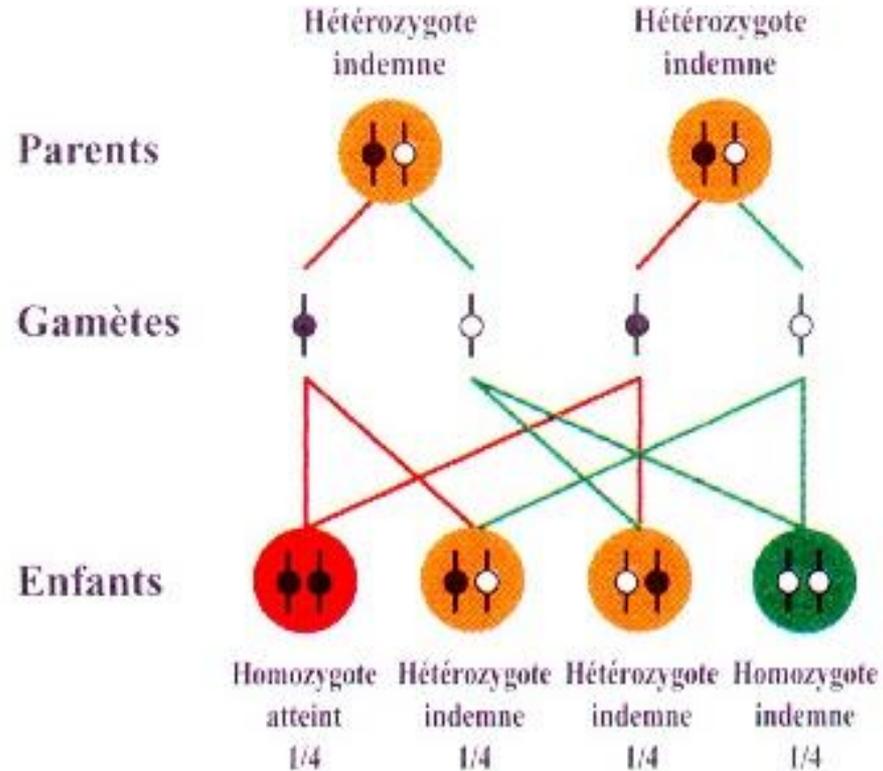
61

Les parents sont hétérozygotes



# Autosomique récessif

62



# Notion de consanguinité

63

- Parents apparentés
- Enfant consanguin
- % du génome hérité commun augmente
- 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

# Coefficient de parenté et de consanguinité

64

- Coefficient de **parenté** de deux individus D et E = probabilité qu'un exemplaire d'un gène tiré au hasard chez D soit identique, par ascendance chez E
- Coefficient de **consanguinité** d'un individu A;  $f(A)$  est défini comme la probabilité que deux exemplaires d'un gène quelconque soit identique par ascendance

# Calcul

65

□ Coefficient de parenté :

□  $f = (1/2)^{m+p+1}$

- $m$  = nombre de chaînons reliant la mère à l'ancêtre commun
- $p$  = nombre de chaînons reliant le père à l'ancêtre commun
- $+1$  = probabilité que l'ancêtre commun transmette le même allèle

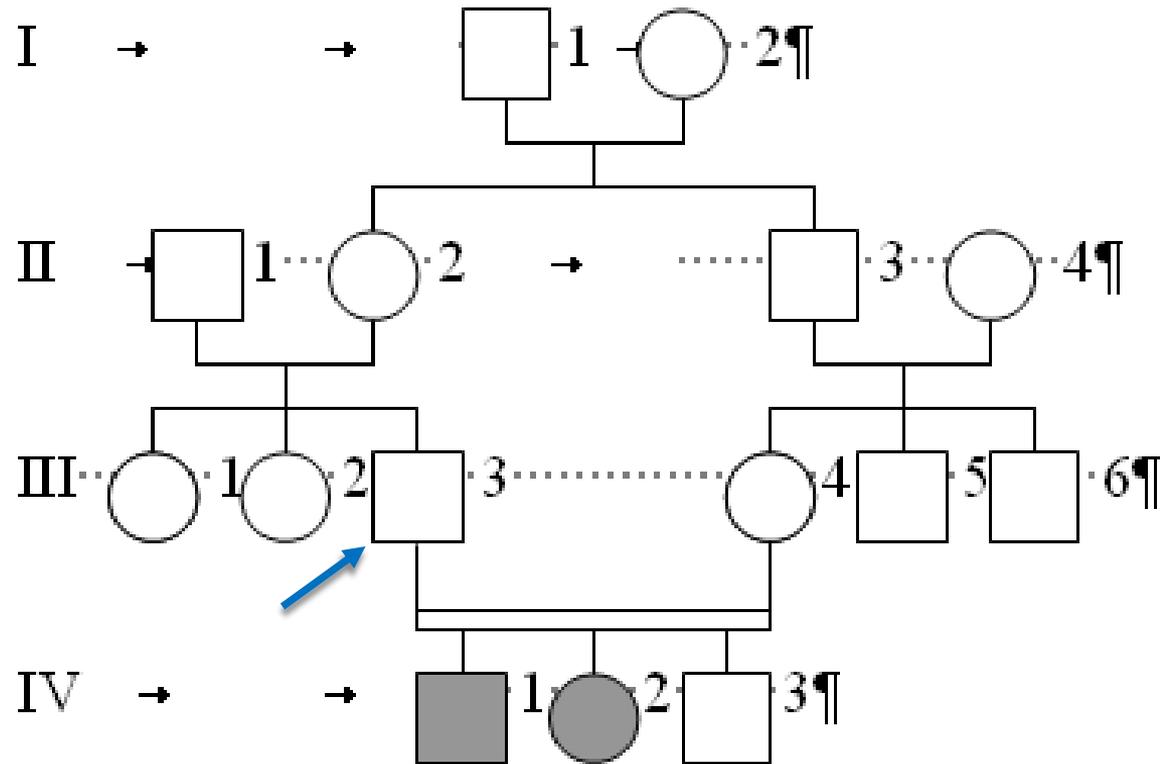
# Calcul

66

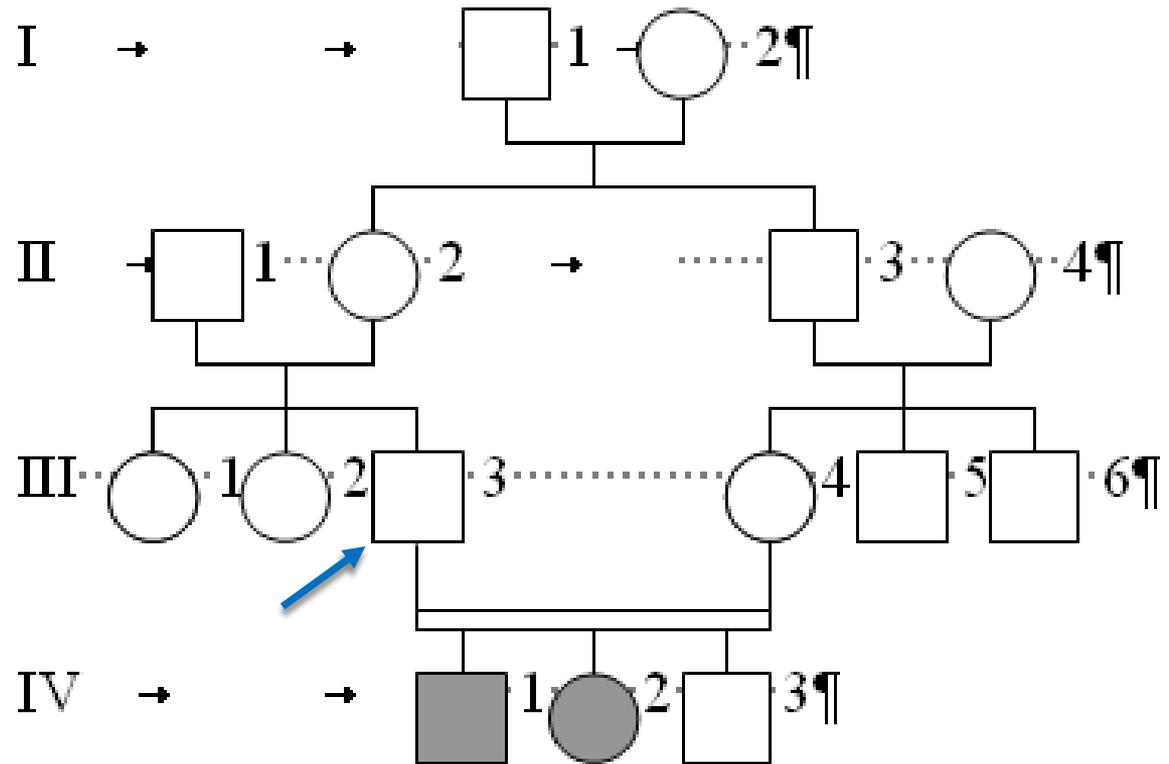
## □ Coefficient de consanguinité

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

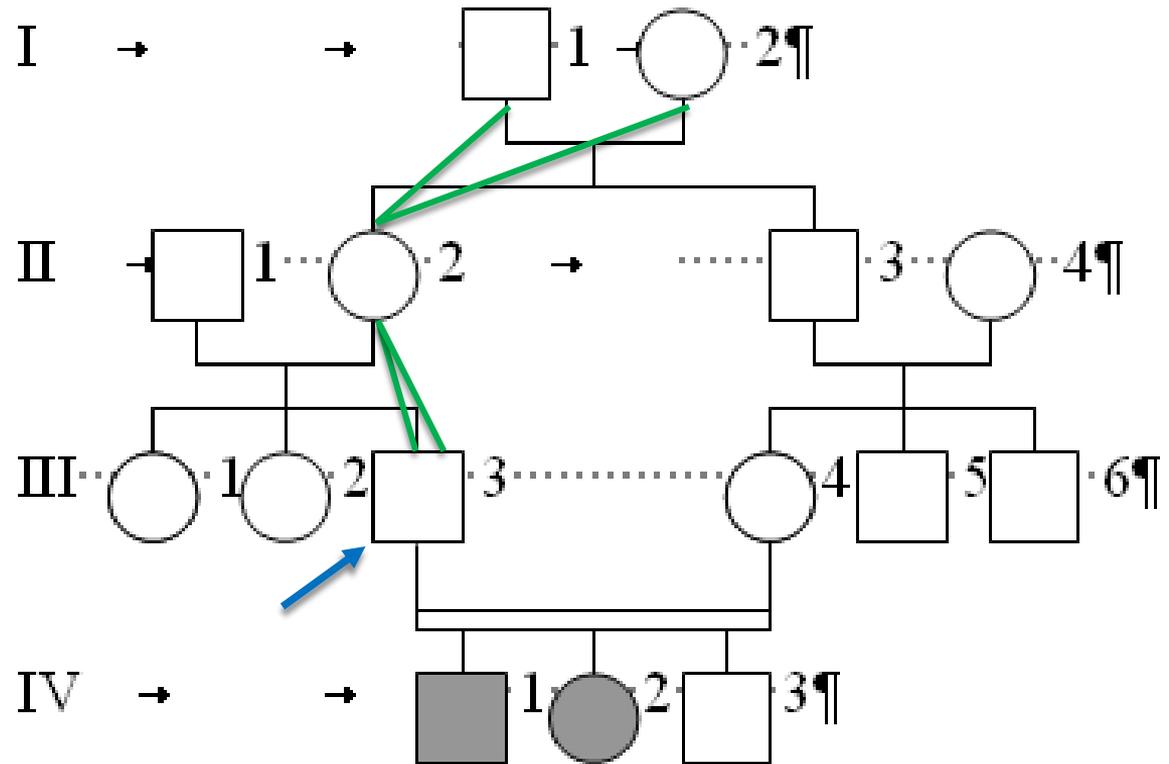
- $m$  = nombre de chaînons reliant la mère à l'ancêtre commun
- $p$  = nombre de chaînons reliant le père à l'ancêtre commun
- $+1$  = probabilité que l'ancêtre commun transmette le même allèle



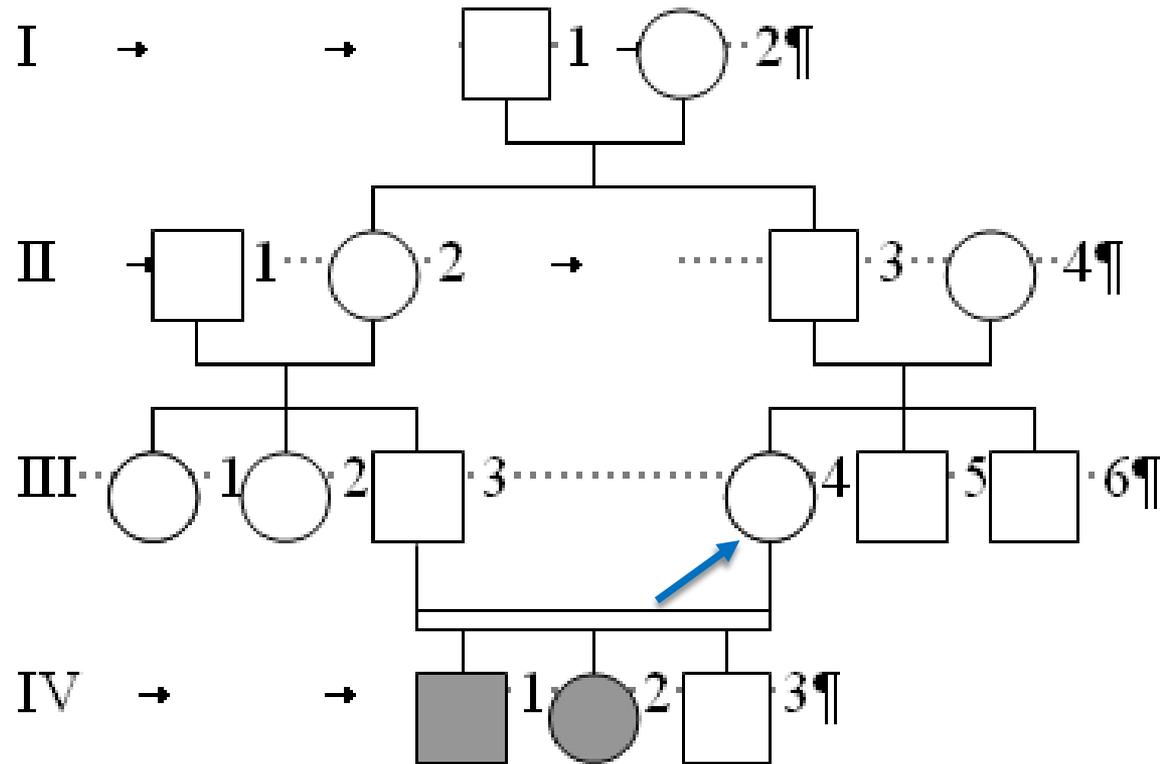
Calculer le coefficient de parenté (CC) de III3



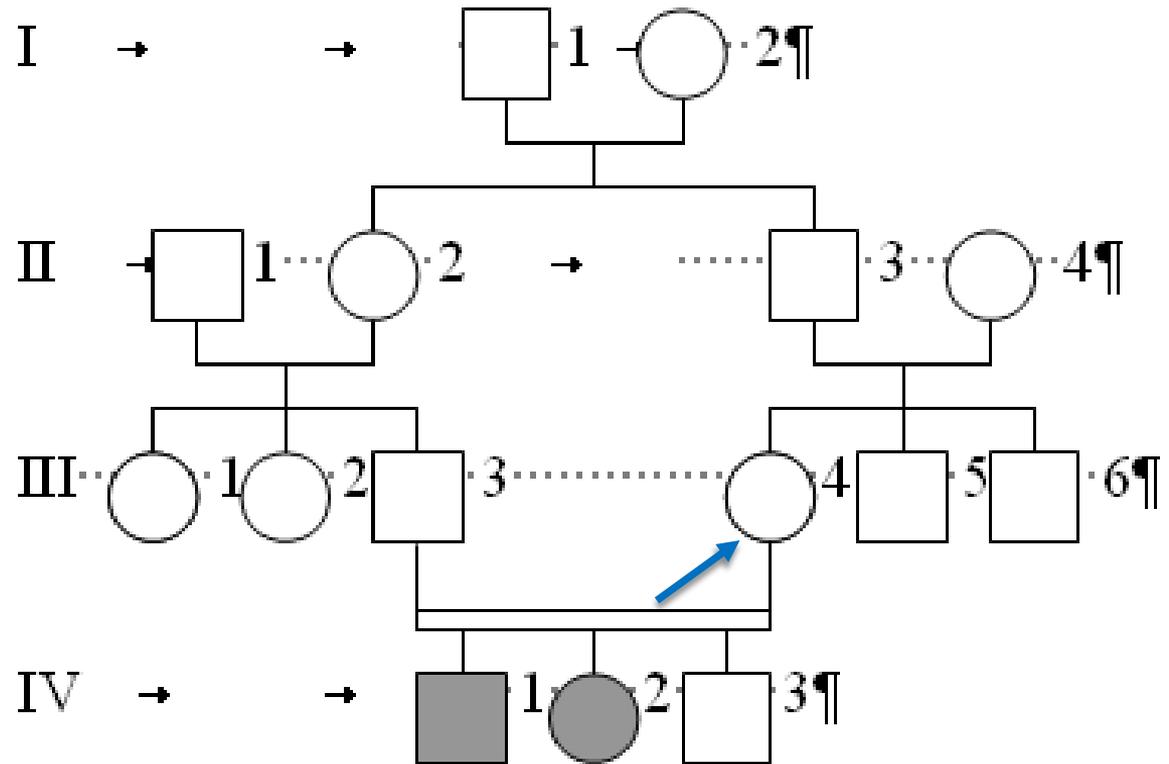
Calculer le coefficient de parenté (CC) de III3  
 $f = (1/2)^{2+2+1} = 1/32$



Calculer le coefficient de parenté (CC) de III3  
 $f = (1/2)^{2+2+1} = 1/32$

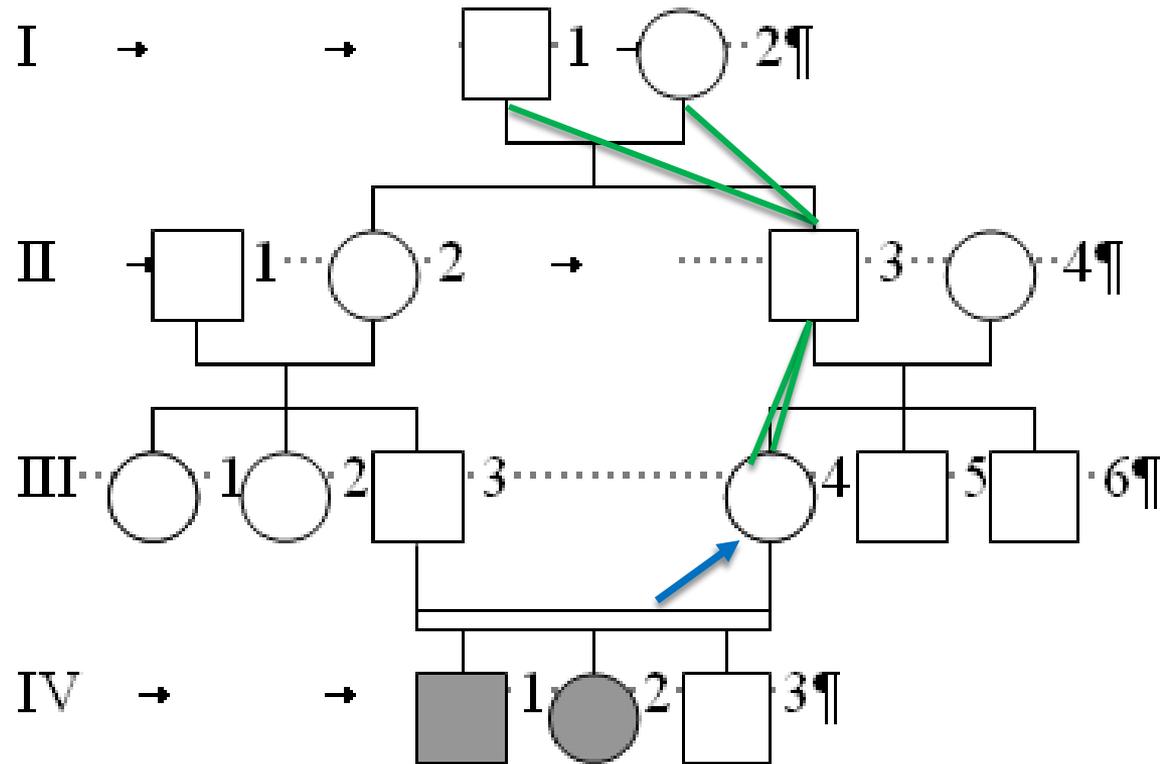


Calculer le coefficient de parenté (CC) de III4

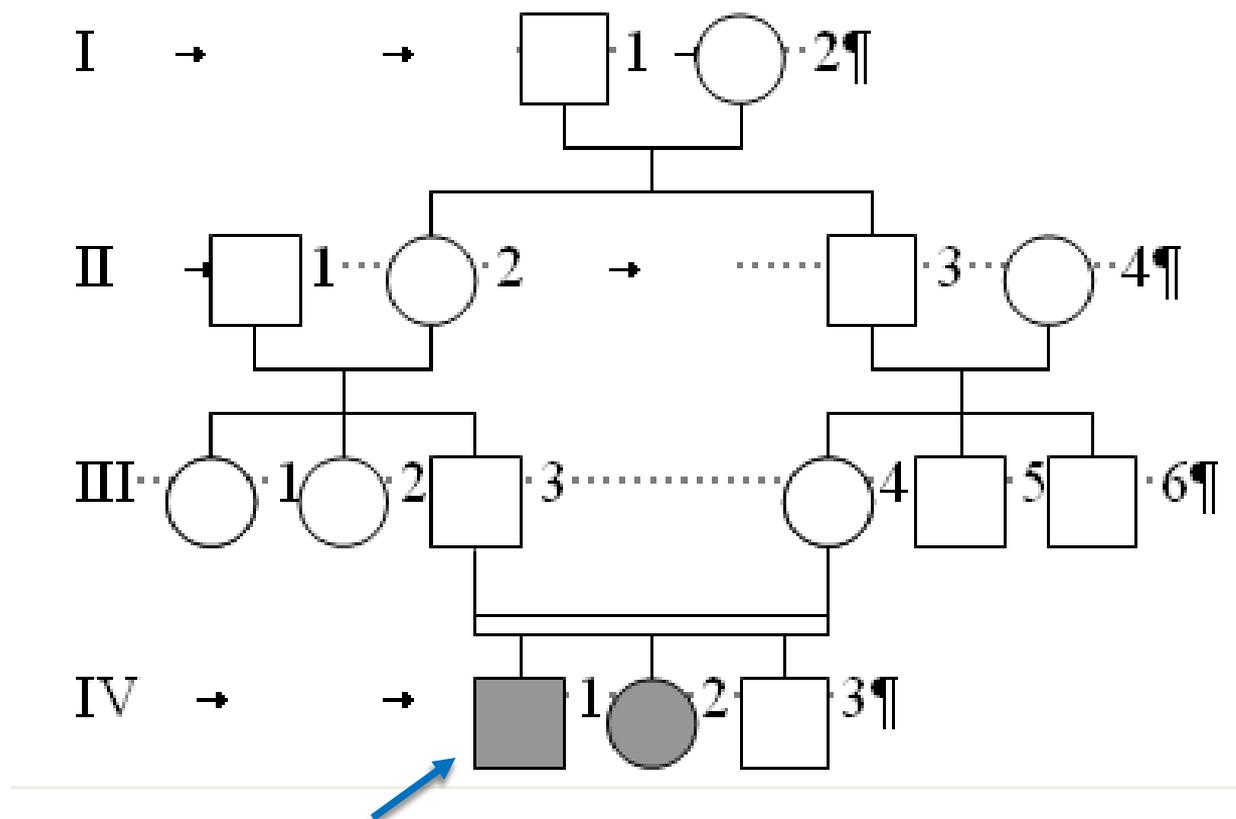


Calculer le coefficient de parenté (CC) de III4

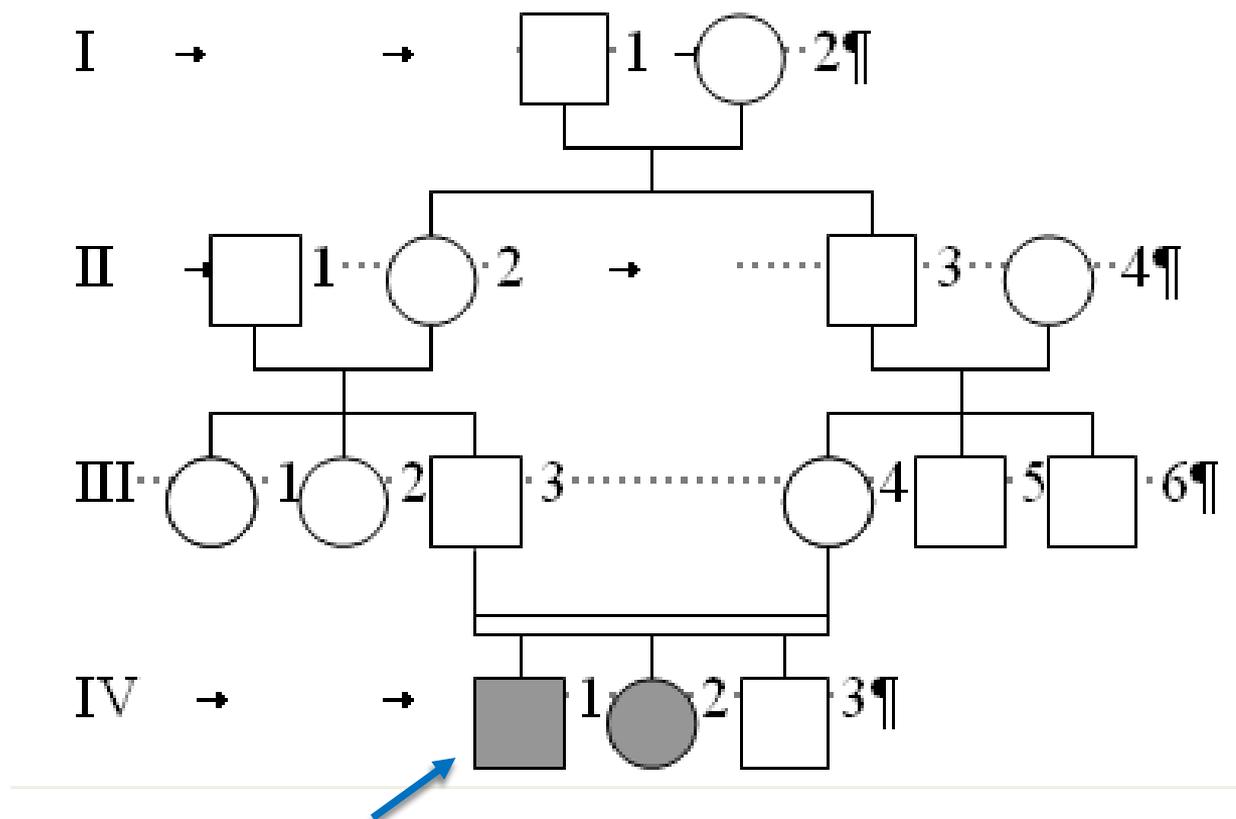
$$f = (1/2)^{2+2+1} = 1/32$$



Calculer le coefficient de parenté (CC) de III4  
 $f = (1/2)^{2+2+1} = 1/32$



Calculer le coefficient de consanguinité de IV1



Calculer le coefficient de consanguinité de IV1  
 $CC = (1/2)^{2+2+1} + (1/2)^{2+2+1}$  (coefficient parenté père + mère) = 1/16

# Degré de parenté

76

<b>Degrés de parenté par rapport à moi</b>	<b>Pourcentage d'ADN partagé</b>
Vrai jumeau ou vrai jumelle	100%
Mère, père, fils, filles, frères, soeurs, frères et soeurs, faux jumeau, fausse jumelle	approx. 50%
Grands-pères, grands-mères, oncles, tantes, nièce, neveux, demi-frères, demi-soeurs, petites filles, petits fils	approx. 25%
Arrière-grands-pères, arrière-grands-mères, grands-oncles, grands-tantes, Petit-neveux, cousins germains	approx. 12.5%
Arrière-Arrière-grands-pères, Arrière-arrière-grands-mères, Arrière-grands-oncles, Arrière-grands-tantes, cousins germains éloignés au 1er degré	approx. 6.25%
cousins germains éloignés au 2ème degré	approx. 3.125%

# Loi de Hardy – Weinberg (H-W)

77

- 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

79

## □ Mutation

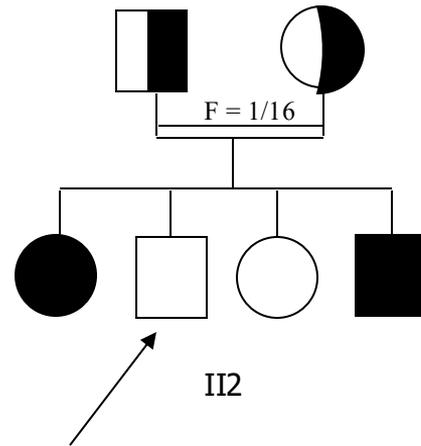
- Récurrente : pression de mutation
- Non récurrente : disparation probable

## □ Sélection

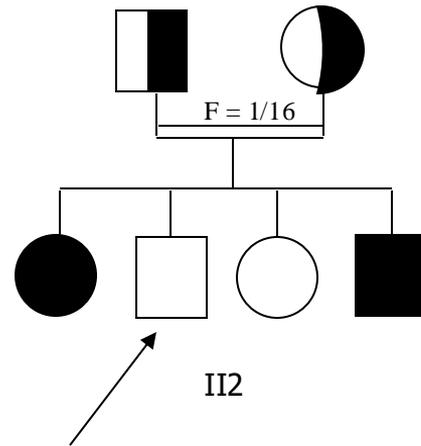
- Génotype pas viable
- Coefficient de sélection ( $s$ )
  - Si maladie létale :  $s = 1$
  - Valeur adaptative ( $f$ ) : capacité à produire une descendance
  - $s = 1 - f$

## □ Dérive génétique

- Dépend de la taille de la population
- isolats



Risque hétérozygote ?

**2/3**

Risque hétérozygote ?

# Calcul

82

M/P	A	a
A	AA	Aa
a	aA	aa

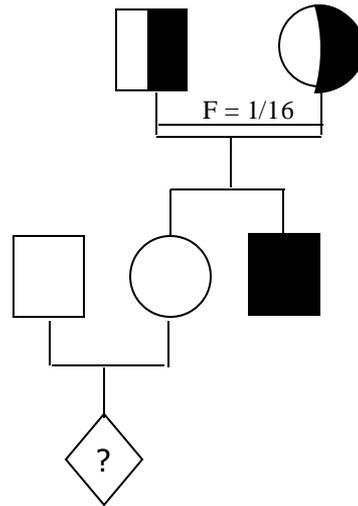
A : allèle sain

a : allèle pathogène

**2/3**

# Calcul

83



Risque que le fœtus  
soit malade ?

Fréquence de la mucoviscidose  $1/2\ 500$

# Loi d'Hardy Weinberg

84

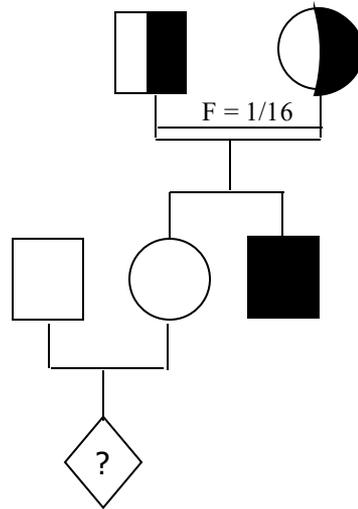
- $p+q = 1$
- $(p+q)^2 = 1^2$
- $(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$
- $p^2$  : fréquence sain
- $q^2$  : fréquence maladie
- $2pq =$  fréquence des hétérozygotes

p : allèle sain  
q : allèle muté

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

# Calcul mucoviscidose 1 / 2 500

86



$$1/25 \times 2/3 \times 1/4 = 1/150$$

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

87

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

## Influence révélatrice d'un coefficient (1/16) sur des pathologies de fréquence variable

88

Exemple de maladie	Fréquence de la maladie dans la population	Probabilité enfant homozygote si parents cousins germains	Coefficient multiplicatif
Surdité récessive	1/225	1/125	1,8
Mucoviscidose	1/1.764	1/495	3,56
Phénylcétonurie	1/10.000	1/1.391	7,2
<b>Galactosémie (en France)</b>	<b>1/19.600</b>	<b>1/2.023</b>	<b>9,7</b>
Galactosémie (autre estimation)	1/40.000	1/2.976	13,4
Glycogénoses	1/90.000	1/4.569	19,7
Syndrome de Roberts (t�traphocom�lie)	1/500.000	1/11.065	45,00
Syndrome de Laurence Moon Bardet Biedl	1/1.000.000	1/15.765	63,4

Plus la maladie est rare plus le risque est augmenté en cas de consanguinité. Pourquoi ?

# Exemples maladies TAR

89

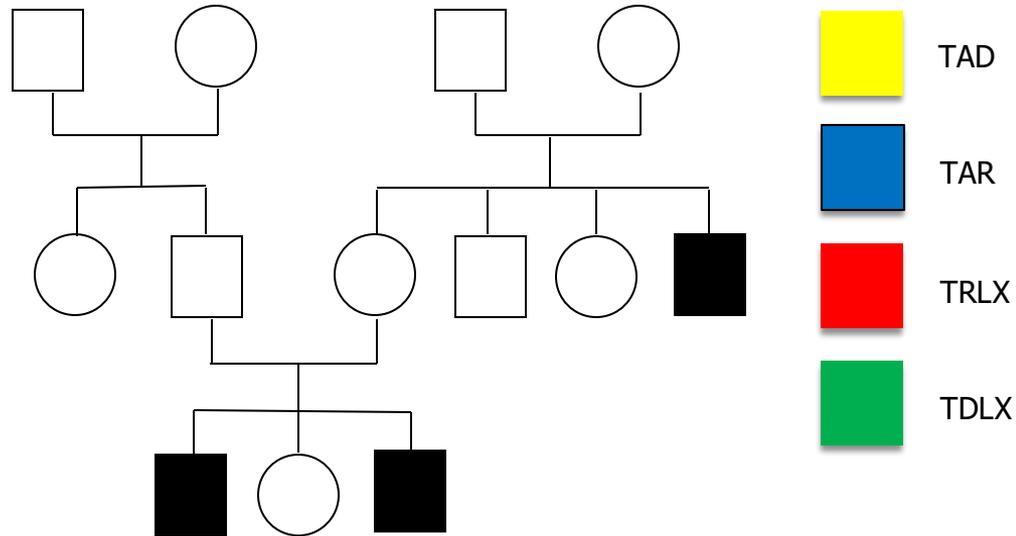
- Mucoviscidose (CFTR)
- Drépanocytose (gène  $\beta$  globine)
- Thalassémies (gènes  $\alpha$  ou  $\beta$  globines)
- Hémochromatose (HFE)
- Maladie de Tay-Sachs (TSD=HexA)
- Maladie de Gaucher (glucocérébrosidase)
- Maladie de Wilson (ATP7B)
- Amyotrophie spinale progressive (SMN1, SMN2)
- Ataxie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

# Lois TAR

90

- L'union de deux hétérozygotes entraîne la naissance d'un sujet atteint pour **4** naissances
- La transmission est **horizontale** (n'atteint 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

# Quel est le mode de transmission le plus probable ?

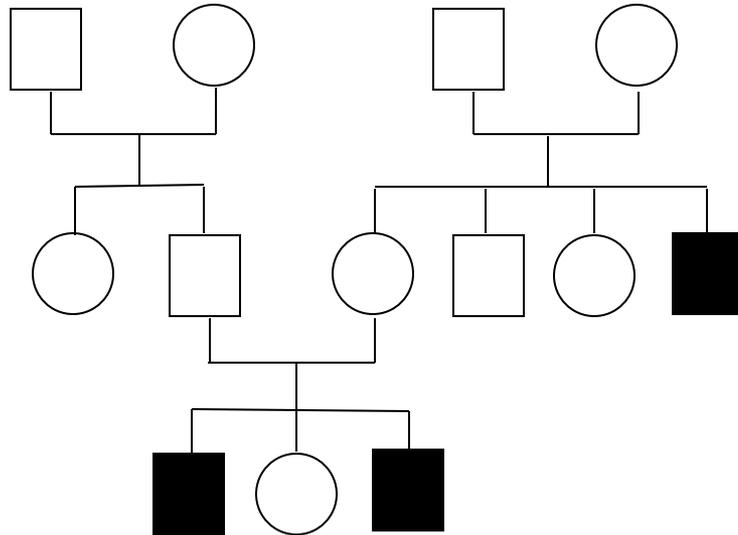


# TRANSMISSION RÉCESSIVE LIÉE À L'X

Récessive  
Chromosome X

# Récessif lié à l'X

93

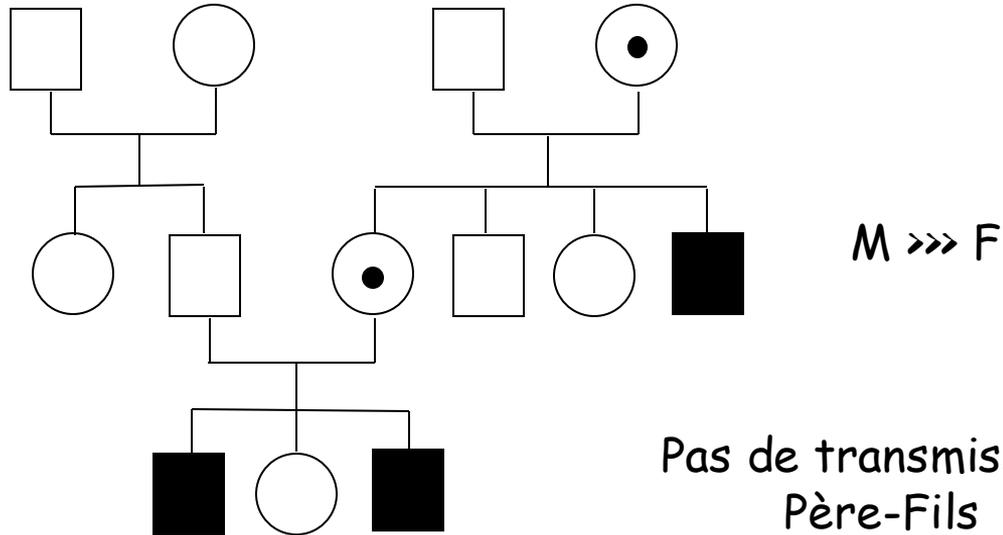


# Récessif lié à l'X

94

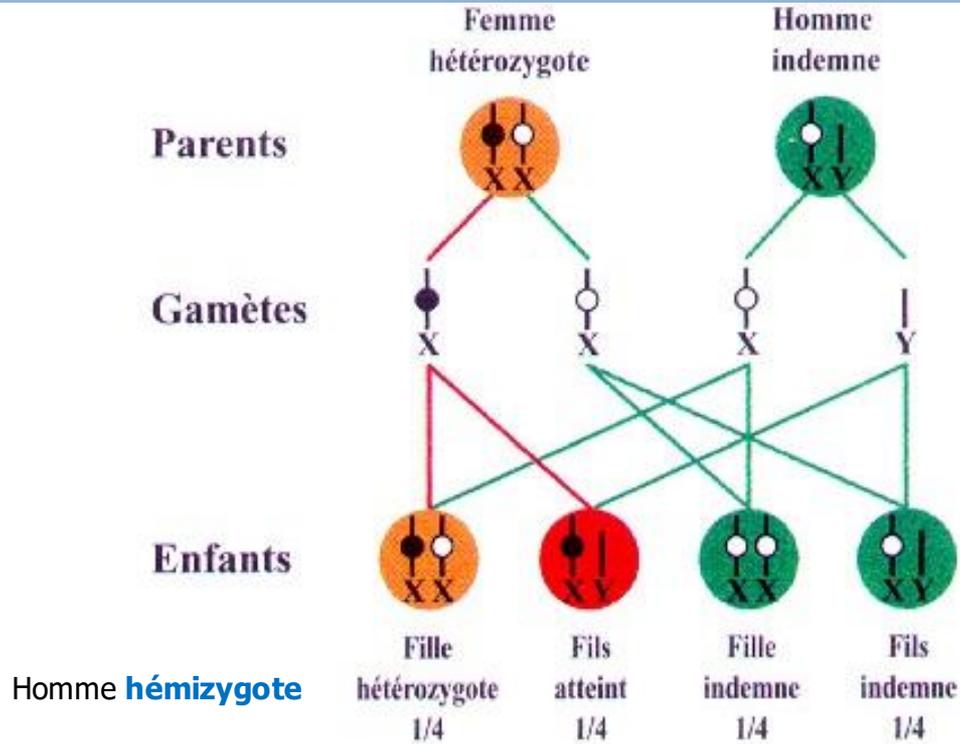
Notion de conductrice  
obligatoire

Transmission verticale



# Récessif lié à l'X

95



# Notion de conductrice

96

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

# Expression chez une fille ?

# Expression chez une fille ?

98

- 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

100

- 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

101

- 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

102

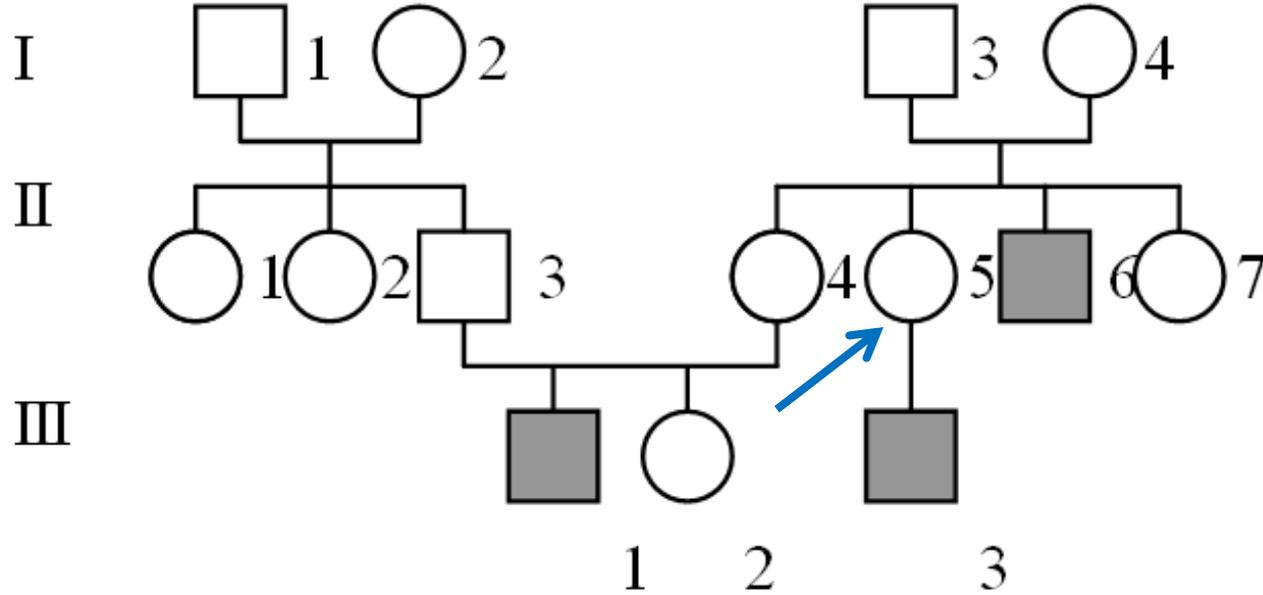
- Myopathies de Duchenne et Becker (gène de la dystrophine)
- Hémophilies A et B (gène de la facteurs VIII et IX de la coagulation)
- Maladie de Lesh-Nyhan (*HPRT1*)
- Déficit en *G6PD* (gène de la *G6PD*)
- Adrénoleucodystrophie (*ABCD1*)
- Dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfuss (*Emerin, LMNA*)
- Daltonisme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

# Probabilités conditionnelles

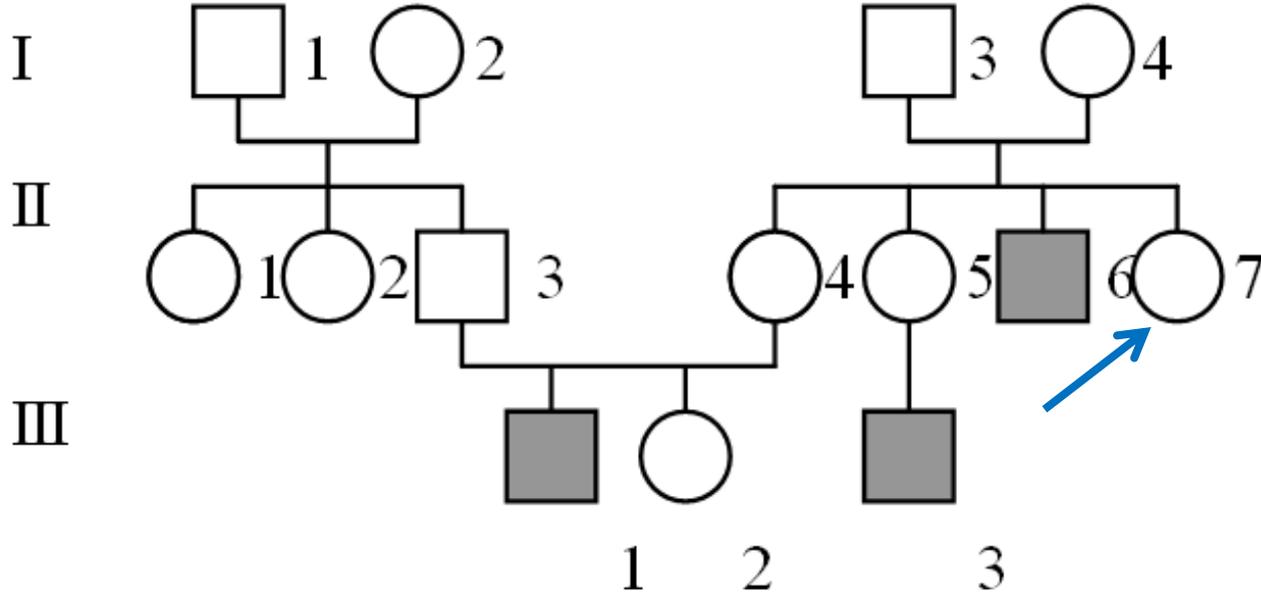
103

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

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

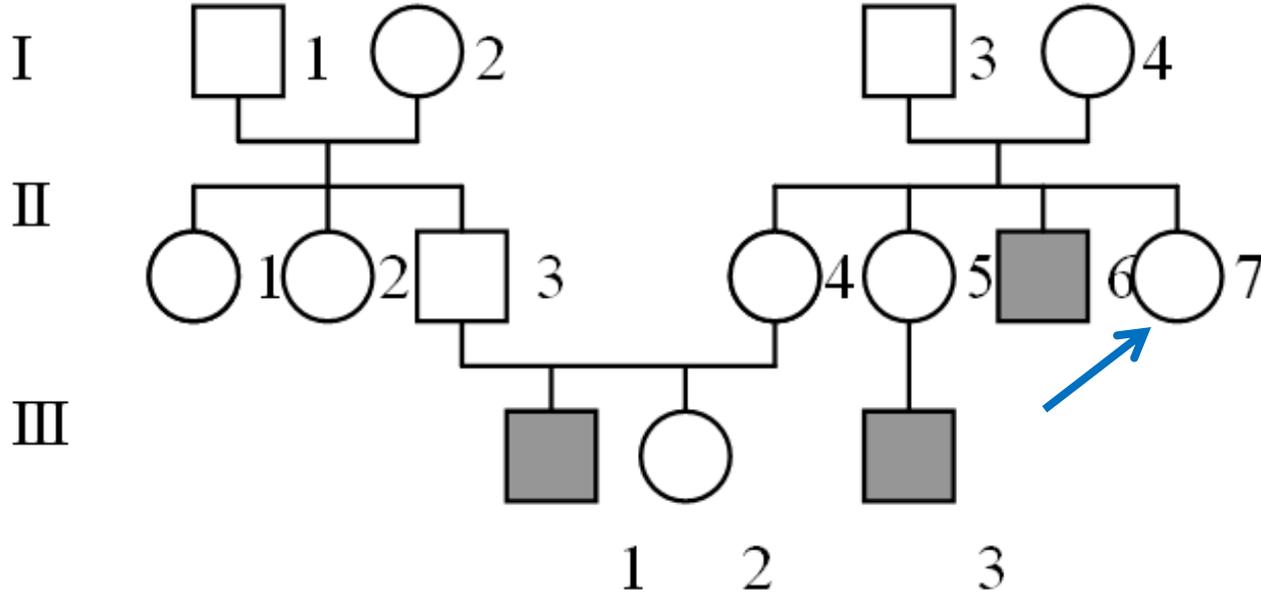


Myopathie de Duchenne  
 Probabilité que II5 soit conductrice ?



Myopathie de Duchenne

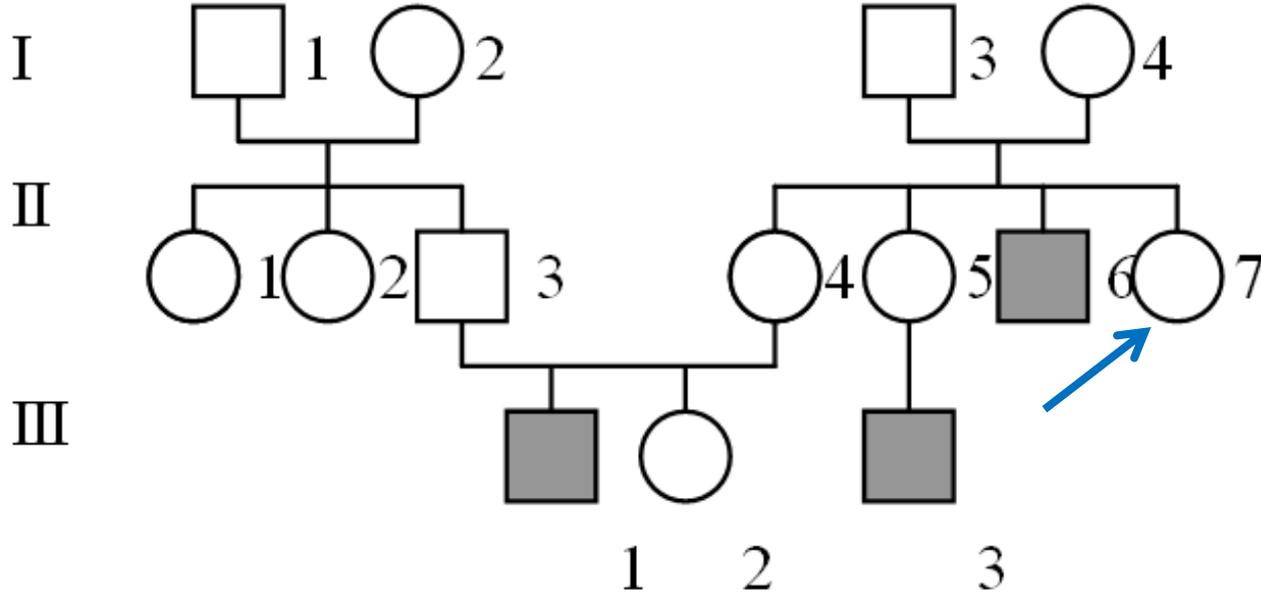
Probabilité que II7 soit conductrice sachant que la femme a des CK (créatine kinases) N ?



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

Myopathie de Duchenne

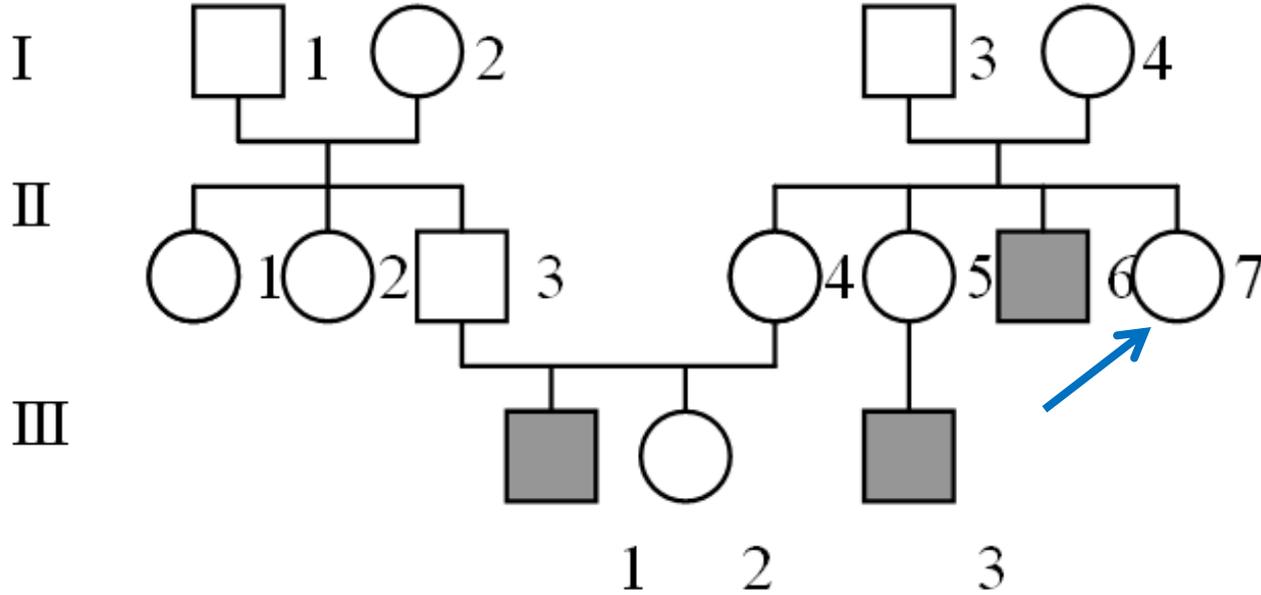
Probabilité que II7 soit conductrice sachant que la femme a des CK (créatine kinases) N ?



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

Myopathie de Duchenne

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



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

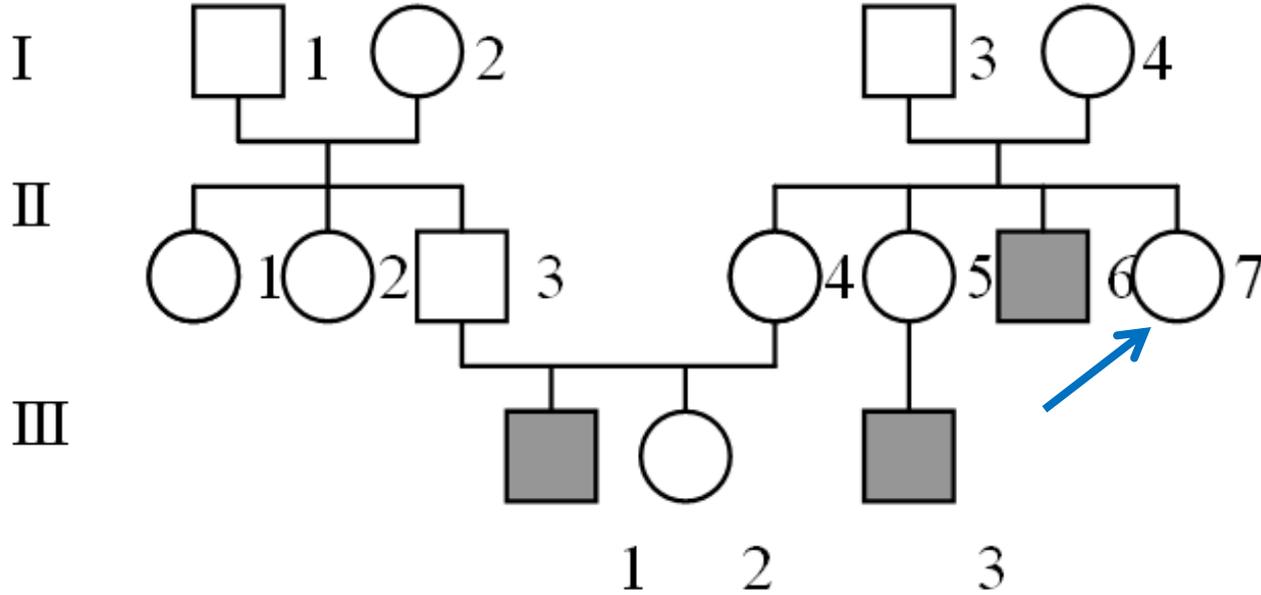
EC : Etre conductrice = ?

ENC : Etre non conductrice = ?

CK normales et être conductrice =  $\text{CKN}/\text{EC} = 1/3$

CK normales et ne pas être conductrice =  $\text{CKN}/\text{ENC} = ?$

### Myopathie de Duchenne



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

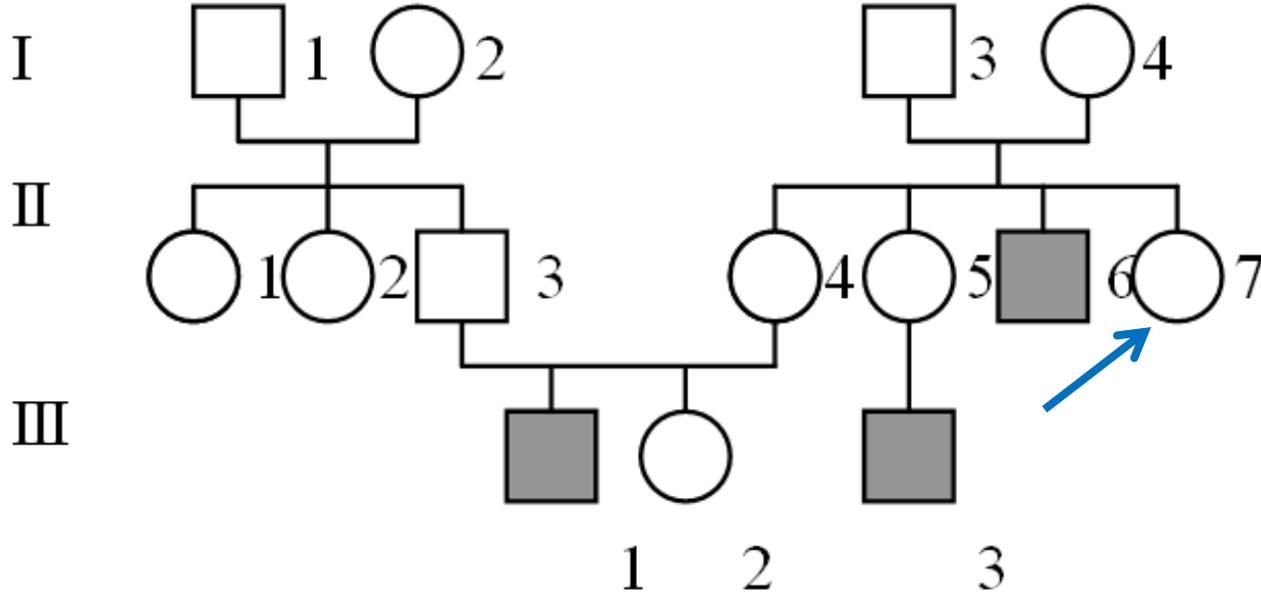
EC : Etre conductrice =  $1/2$

ENC : Etre non conductrice =  $1/2$

CK normales et être conductrice =  $\text{CKN}/\text{EC} = 1/3$

CK normales et ne pas être conductrice =  $\text{CKN}/\text{ENC} = 1$

### Myopathie de Duchenne



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

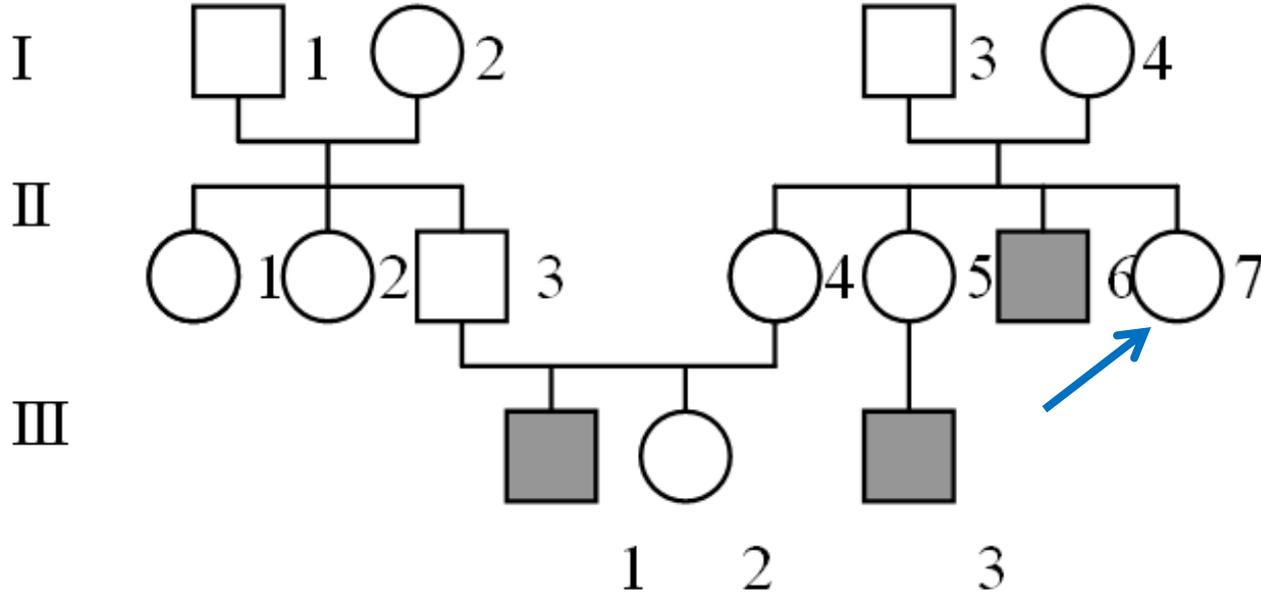
EC : Etre conductrice =  $1/2$

ENC : Etre non conductrice =  $1/2$

CK normales et être conductrice =  $\text{CKN}/\text{EC} = 1/3$

CK normales et ne pas être conductrice =  $\text{CKN}/\text{ENC} = 1$

### Myopathie de Duchenne



$$\text{Donc } P(\text{EC}/\text{CKN}) = \frac{(1/3 \times 1/2)}{(1/3 \times 1/2) + (1 \times 1/2)} = 1/4$$

EC : Etre conductrice =  $1/2$

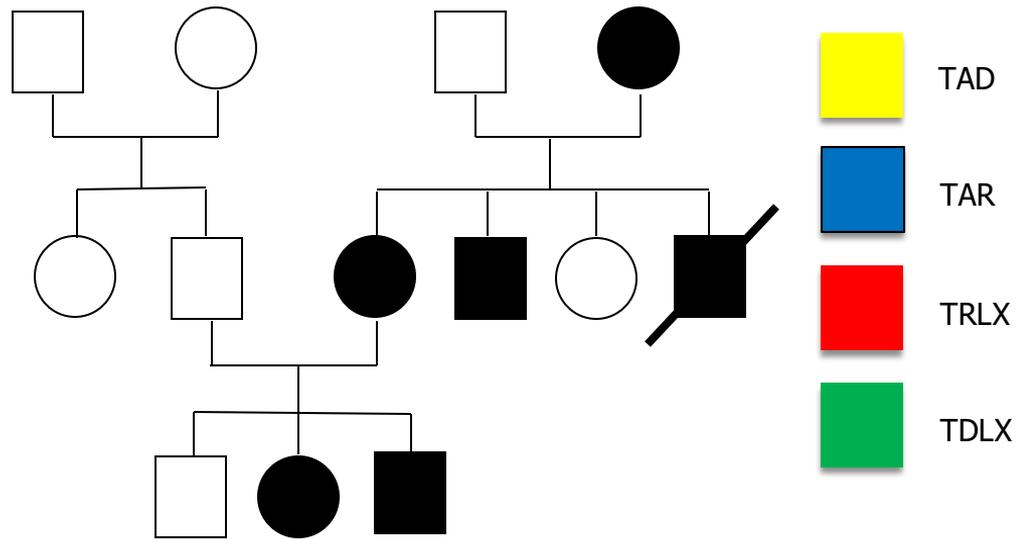
ENC : Etre non conductrice =  $1/2$

CK normales et être conductrice =  $\text{CKN}/\text{EC} = 1/3$

CK normales et ne pas être conductrice =  $\text{CKN}/\text{ENC} = 1$

### Myopathie de Duchenne

# Quel est le mode de transmission le plus probable ?

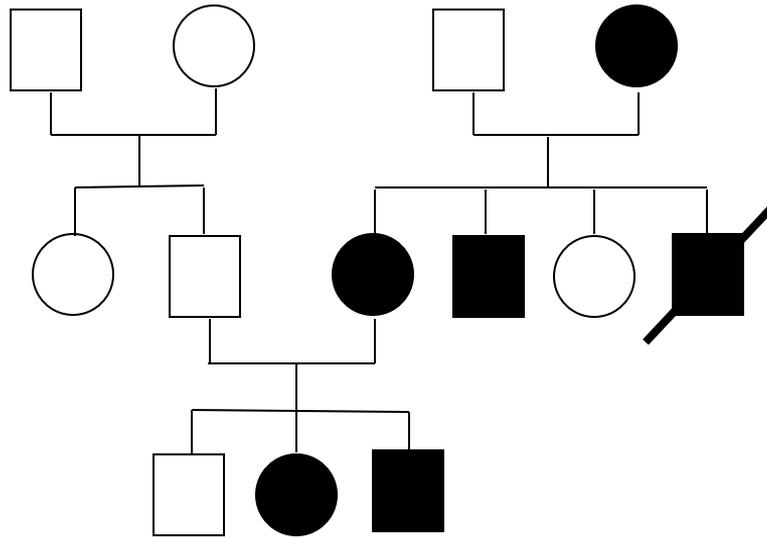


# TRANSMISSION DOMINANTE LIÉE L'X

Dominante  
Chromosome X

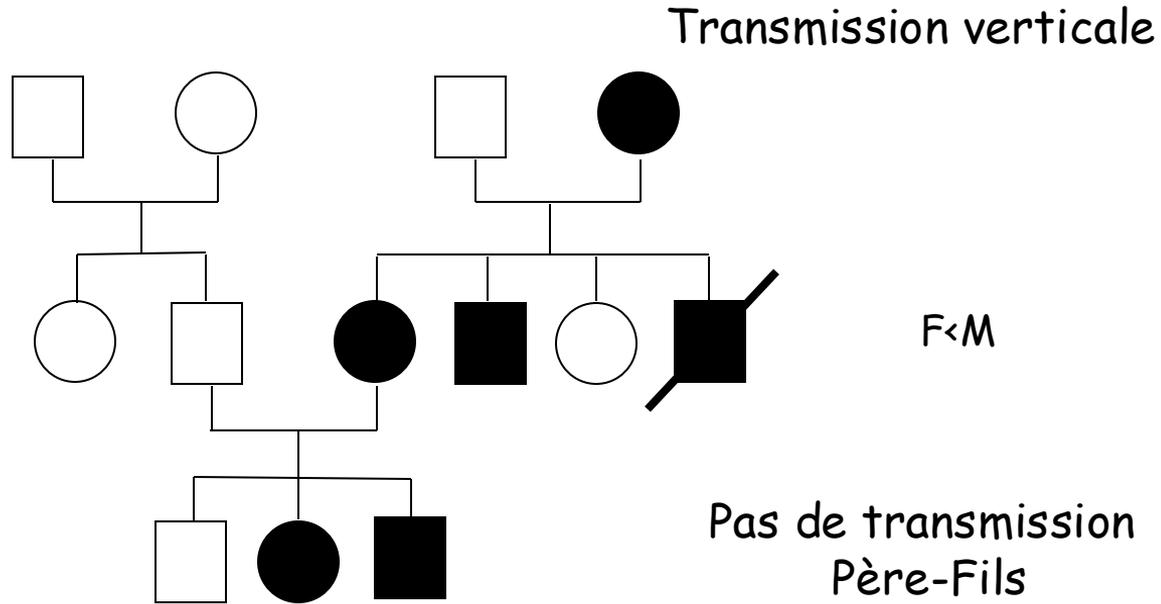
# Dominant lié à l'X

114



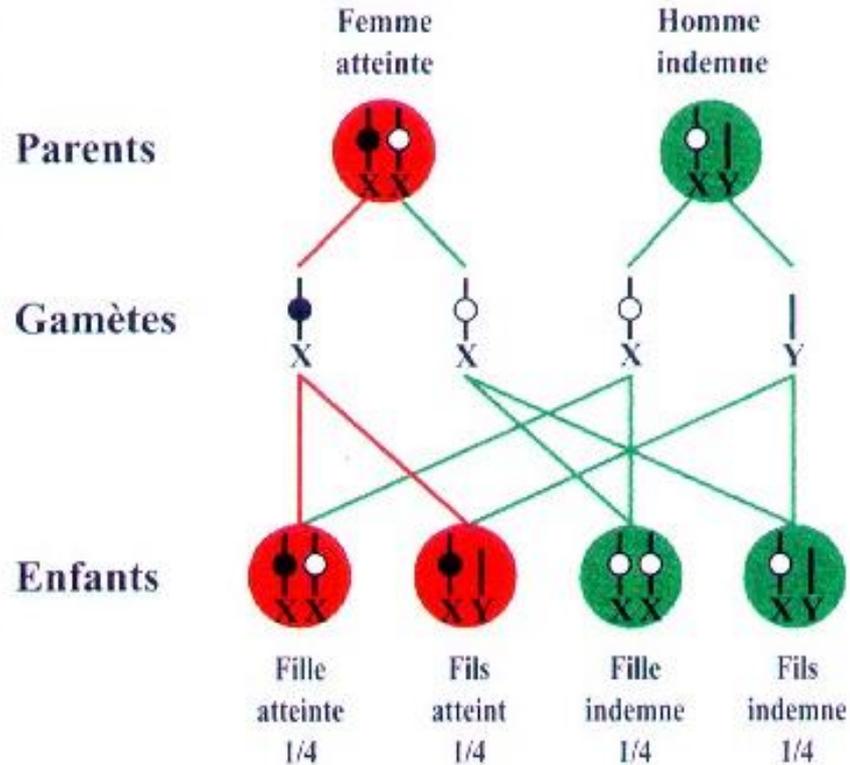
# Dominant lié à l'X

115



# Dominant lié à l'X

116



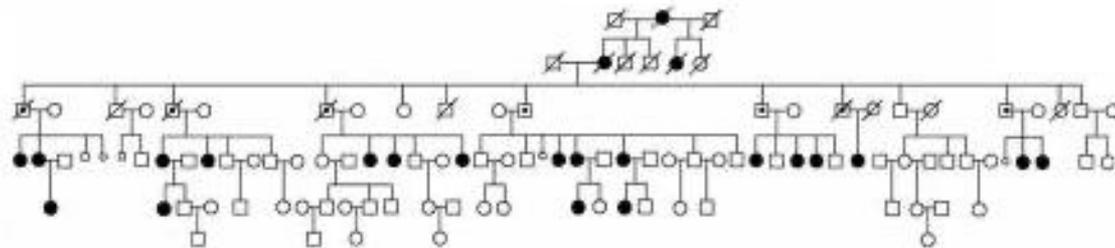
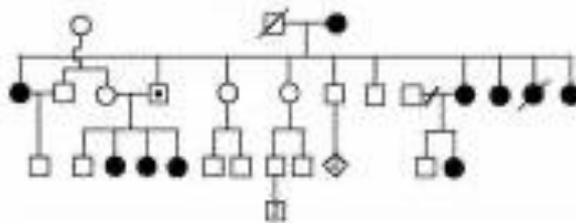
# TDLX

117

- Se manifeste aussi bien
  - ▣ chez les hommes hémizygotes que
  - ▣ chez les femmes hétérozygotes
- Exemple
  - ▣ Syndrome de l’X fragile
  - ▣ Rachitisme résistant à la vitamine D (gène récepteur de la vitD)
  - ▣ Déficit en Ornithine transcarbamylase (OTC)
- Parfois létal chez le garçon
  - ▣ Incontinentia pigmenti

# Exception

118



# Epilepsie liée à des mutations dans le gène *PCDH19*

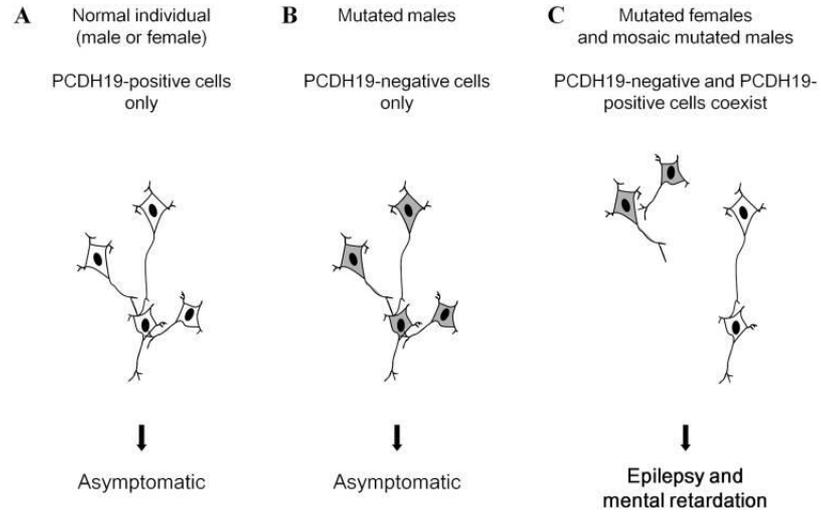
119

- 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

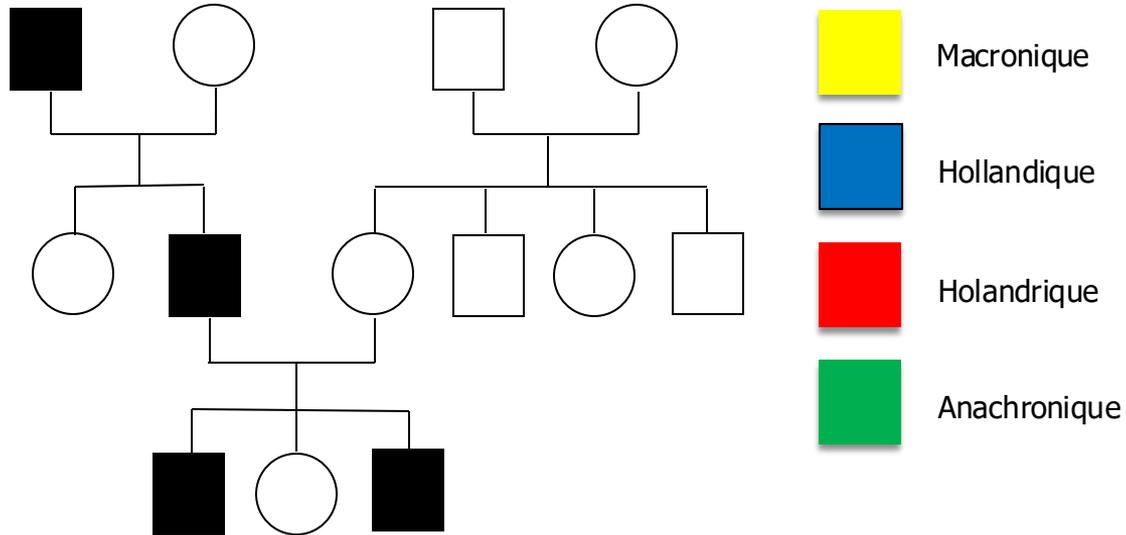
# Explication ?

120

## □ Phénomène d'interférence cellulaire



# Quel est le mode de transmission le plus probable ?

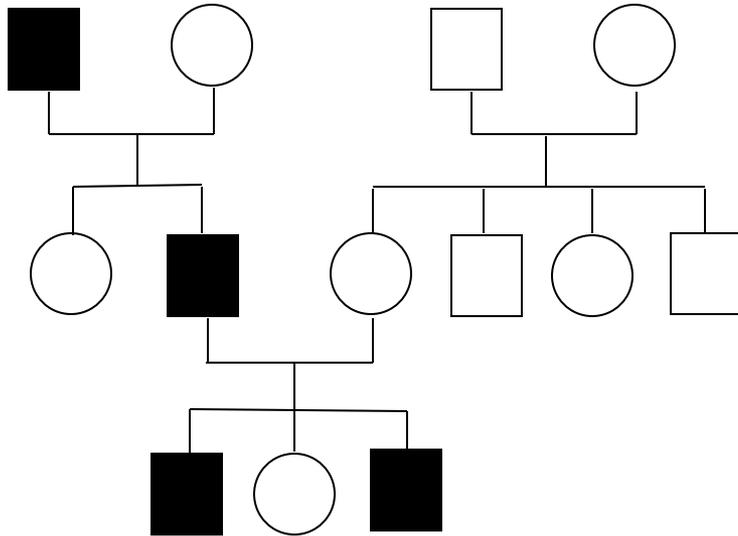


# HÉRÉDITÉ HOLLANDRIQUE

Liée au chromosome Y

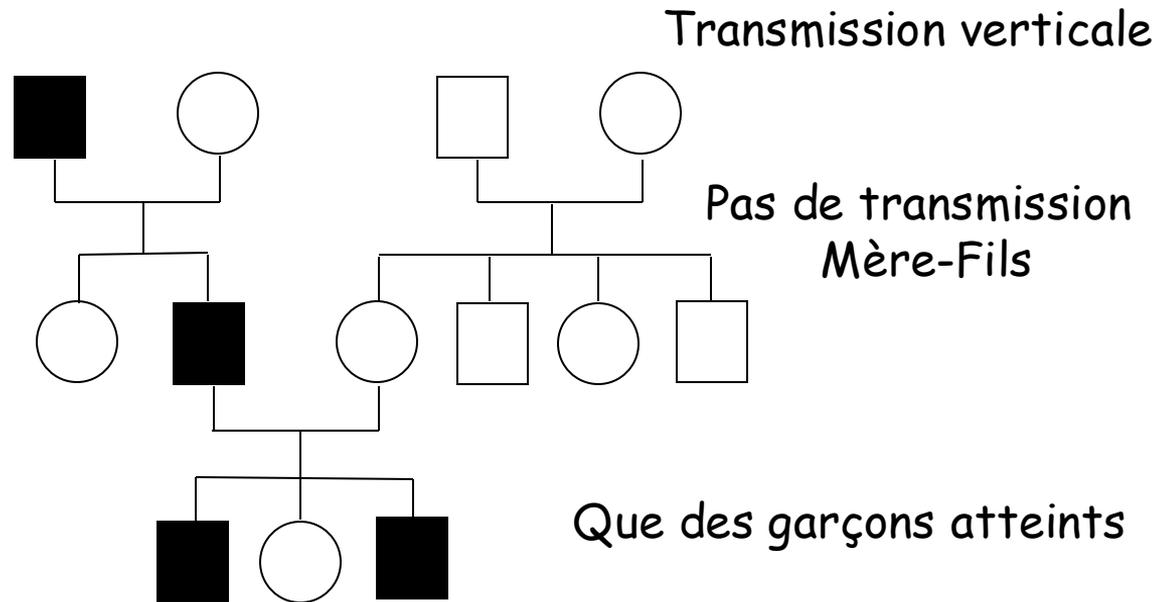
# Holandrique (lié à l'Y)

123



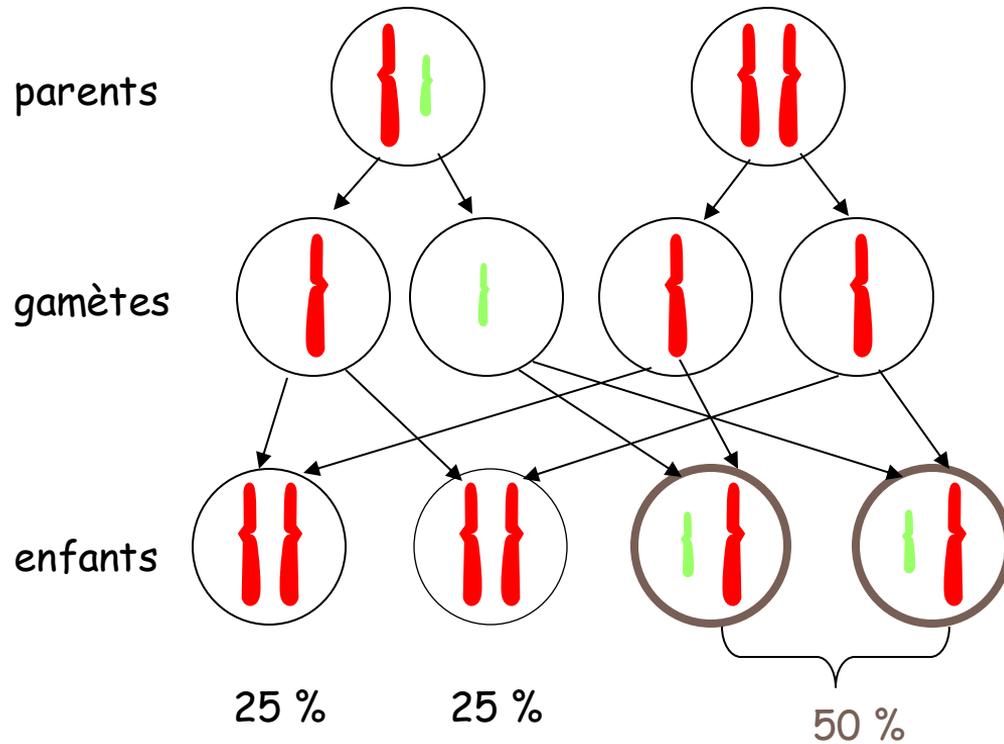
# Holandrique (lié à l'Y)

124



# Holandrique (lié à l'Y)

125



# Hérédité mendélienne et non mendélienne

126

- 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 de la maladie
- 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

ANNALES



# Quels sont les modes d'hérédité considérés comme mendéliens ?

128

- A. Autosomique dominante
- B. Mitochondriale
- C. Récessif liée au chromosome X
- D. Polygénique
- E. Autosomique récessive

Concernant le mode de transmission autosomique dominante, quelles sont les propositions vraies ?

129

- A. La transmission est horizontale
- B. Les enfants d'un parent atteint ont un risque sur 2 d'être malades
- C. Seuls les garçons seront malades
- D. La transmission est uniquement maternelle
- E. Un sujet homozygote malade ne peut provenir que de deux parents atteints

## Concernant le mode de transmission autosomique récessif, quelles sont les propositions vraies ?

130

- A. Les enfants ont un risque sur 2 d'être malades
- B. La transmission est horizontale
- C. La proportion d'unions consanguines est élevée dans l'ascendance des sujets atteints
- D. Seuls les garçons sont atteints
- E. La pénétrance peut être incomplète

Dans une famille, deux frères sont atteints d'une amyotrophie spinale infantile, pathologie autosomique récessive. Sachant que la fréquence de la maladie est de  $1/6400$  ?

- A. La fréquence des hétérozygotes dans la population est de  $1/80$
- B. La fréquence de la maladie est de  $1/40$
- C. Un enfant non atteint a une probabilité de  $2/3$  d'être hétérozygote
- D. Un enfant non atteint a une probabilité de  $1/4$  d'être hétérozygote
- E. Un enfant non atteint qui se marie avec une personne de la population générale a un risque sur 480 d'avoir un enfant atteint d'amyotrophie spinale

- $q^2 = 1/6400$
- $q = 80$
- $2pq = 1/40$
  
- $1/40 \times 2/3 \times 1/4 = 1/240$

QUESTIONS ?

