

Hérédité monogénique

Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Dominique Bonneau

Département de Biochimie et Génétique, CHU d'Angers

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I	Généralités.....	4
I.1	Définition.....	4
I.2	Notions fondamentales.....	4
I.3	La dominance et la récessivité des allèles.....	5
I.4	L'arbre généalogique.....	5
II	Hérédité autosomique dominante.....	6
II.1	Définition.....	6
II.2	Caractéristiques généalogiques des maladies AD.....	7
II.3	Exemples de maladie AD.....	8
II.4	Particularités de l'hérédité AD.....	8
II.4.1	Pénétrance incomplète.....	8
II.4.2	Expressivité variable.....	8
II.4.3	Néomutations ou mutations de novo.....	9
II.4.4	Mosaïques germinales.....	9
II.5	Mécanismes de la dominance	9
III	Hérédité autosomique récessive.....	10
III.1	Définition.....	10
III.2	Caractéristiques généalogiques des maladies AR.....	10
III.3	Risque de récurrence.....	10
III.4	Exemples de maladie AR.....	11
III.5	Particularités de l'hérédité AR.....	11
IV	Hérédité liée au chromosome X.....	12
IV.1	Hérédité récessive liée à l'X (RLX).....	12
IV.1.1	Définition.....	12

IV.1.2	Caractéristiques généalogiques des maladies RLX	12
IV.1.3	Risques de récurrence (figure 4).....	12
IV.1.4	Exemples de maladie RLX.....	13
IV.1.5	Particularités de l'hérédité RLX.....	13
IV.2	Hérédité dominante liée à l'X (DLX).....	14
IV.2.1	Définition.....	14
IV.2.2	Caractéristiques généalogiques des maladies DLX et risque de récurrence (figure 5).....	14
IV.2.3	Exemples de maladies DLX.....	15

I GÉNÉRALITÉS

I.1 DÉFINITION

Les termes d'**hérédité monogénique, d'hérédité monofactorielle ou d'hérédité mendélienne** sont employés indifféremment pour caractériser la transmission des maladies génétiques occasionnées par des mutations dans un seul gène.

I.2 NOTIONS FONDAMENTALES

Le noyau des cellules somatiques humaines comporte 46 chromosomes (23 chromosomes d'origine paternelle et 23 d'origine maternelle).

- Les **autosomes gonosomes** ont les 22 paires de chromosomes identiques dans les deux sexes. Les chromosomes X et Y sont appelés **gonosomes** ou chromosomes sexuels.
- Le **gène** est l'unité d'information génétique. Le site physique où se situe un gène sur le chromosome est dénommé **locus**.
- Les **allèles** sont les différentes formes que peut prendre un même gène, à un locus donné.
- Les allèles diffèrent entre eux par variation de séquence. Certaines de ces variations entraînent un dysfonctionnement du gène : ce sont des **mutations**.
D'autres variations n'ont pas de conséquence sur le fonctionnement du gène : ce sont des **polymorphismes**.
Un allèle porteur d'une mutation est appelé **allèle morbide**.
Quand la mutation du gène entraîne une maladie, on parle d'**allèle morbide**.
- Un individu possédant deux allèles identiques à un locus donné est dit **homozygote**.
- Un individu possédant deux allèles différents à un locus est dit **hétérozygote**.
- Le **génotype** décrit, au sens strict, la constitution génétique de la cellule ou de l'individu. Par simplification, ce terme désigne la configuration des allèles à un locus donné.
- Le **phénotype** désigne les caractères observés en génétique humaine. Il peut s'agir aussi bien d'un caractère non pathologique (ex : groupes sanguins, groupes tissulaires HLA) que d'une maladie.
- Une maladie **congénitale** est présente à la naissance; elle peut être génétique ou non (ex : le virus de la rubéole peut être à l'origine d'anomalies congénitales). A

l'inverse, beaucoup de maladies génétiques ne sont pas congénitales et ne s'expriment qu'au cours de la vie; on estime, en effet, que 10% des maladies monogéniques ne sont découvertes qu'à l'âge adulte.

I.3 LA DOMINANCE ET LA RÉCESSIVITÉ DES ALLÈLES

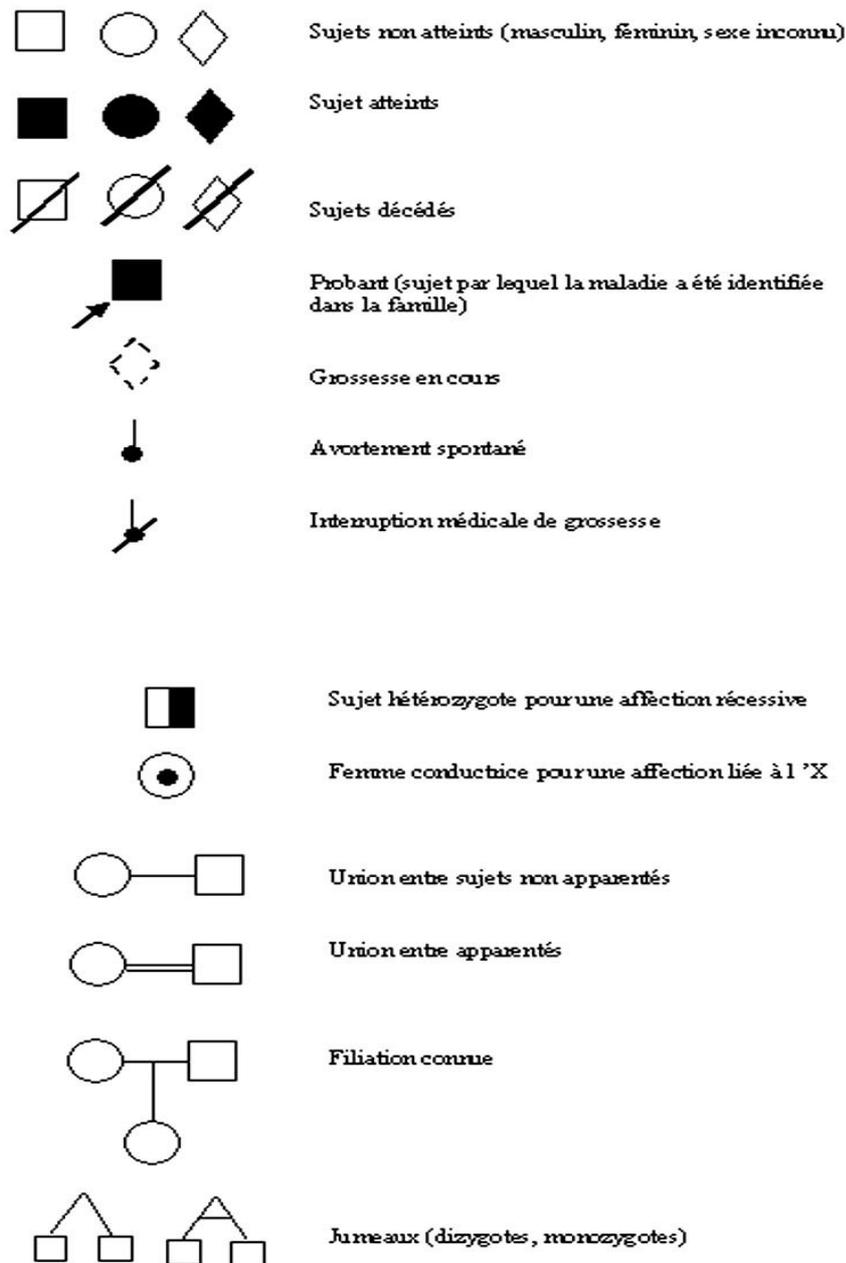
Les notions de dominance et de récessivité sont fondamentales pour comprendre l'hérédité monogénique; elles définissent les relations entre les deux allèles situés au même locus sur des chromosomes homologues.

- L'allèle A est dit **dominant** sur l'allèle B si les phénotypes associés au génotype homozygote AA et hétérozygote AB sont identiques; l'allèle B est dit alors **récessif**.
- Si le phénotype d'un sujet AB est intermédiaire entre ceux résultant de AA et de BB, les allèles A et B sont dits **semi-dominants**.
- Si le sujet AB exprime à la fois ce qui est observé pour le génotype AA et pour celui BB, les 2 allèles sont dits **co-dominants** (c'est le cas des groupes sanguins A et B).

I.4 L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE

La construction de l'arbre généalogique utilise les symboles internationaux représentés sur la **figure 1**.

Figure 1. Principaux symboles utilisés pour la réalisation d'un arbre généalogique



II HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE DOMINANTE

II.1 DÉFINITION

Les gènes responsables des maladies transmises sur le mode autosomique dominant (AD) sont localisés sur les autosomes.

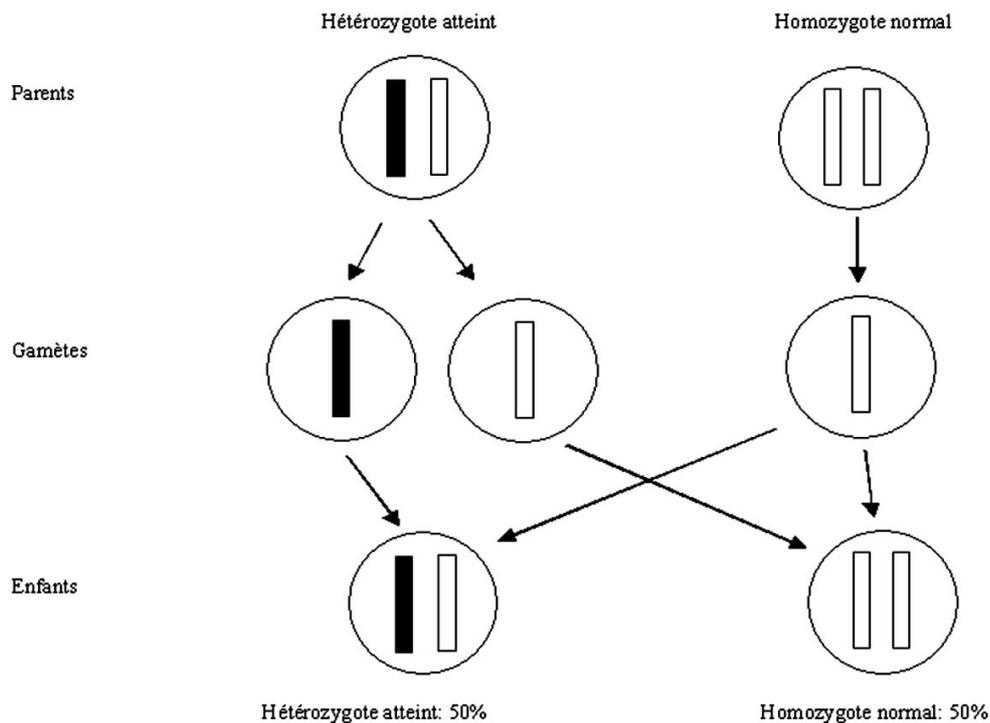
L'allèle muté responsable de la maladie est dominant sur l'allèle 'sauvage': la maladie s'exprime chez les hétérozygotes.

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

II.2 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉALOGIQUES DES MALADIES AD

- Les deux sexes sont atteints avec la même fréquence.
- La transmission de la maladie peut se faire par les deux sexes.
- Les transmissions père-fils sont pathognomoniques de l'hérédité AD.
- Tout sujet porteur d'un allèle morbide AD a un risque de 50% (1/2) de le transmettre à ses enfants quelque soit leur sexe. (**figure 2**)
- Les sujets atteints se retrouvent sur plusieurs générations et leur répartition apparaît verticale sur l'arbre généalogique.

Figure 2. Représentation schématique de la transmission d'une maladie autosomique dominante (l'allèle morbide est en noir)



II.3 EXEMPLES DE MALADIE AD

- Hypercholestérolémie familiale : maladie due à une anomalie du gène du récepteur pour le LDL cholestérol (19p13)
- Achondroplasie : nanisme dû à une mutation dans le gène FGFR3 (4p16.3).
- Maladie de Marfan: affection touchant notamment le squelette, l'oeil, les gros vaisseaux et due à des mutations dans le gène de la fibrilline 1 (15q21).
- Chorée de Huntington: maladie neurologique dégénérative de l'adulte (4p16).
- Ostéogénèse imparfaite: maladie avec fragilité osseuse due à une anomalie du collagène de type I.
- Neurofibromatose de type I (NF1): maladie pouvant associer de façon très variable des signes cutanés, des tumeurs nerveuses, des signes osseux, des difficultés d'apprentissage (17q11).
- Certaines prédispositions pour les cancers se transmettent comme des caractères dominants; c'est le cas, par exemple, de 10% des cancers du sein, de certains cancers du colon, des formes familiales de cancers médullaires de la thyroïde et des formes familiales de rétinoblastome (cancer de la rétine de l'enfant).

II.4 PARTICULARITÉS DE L'HÉRÉDITÉ AD

II.4.1 Pénétrance incomplète

- Dans certaines maladies, les individus porteurs de la mutation peuvent ne présenter aucun signe de l'affection ; on parle alors de pénétrance incomplète du gène morbide. Dans ce cas, un sujet apparemment sain peut être porteur du gène muté et transmettre la maladie à sa descendance.
- La pénétrance d'un allèle morbide est définie par le rapport suivant : nombre d'hétérozygotes malades / nombre total d'hétérozygotes.
- La pénétrance d'un gène peut aussi varier en fonction d'autres paramètres: l'âge (par ex: la pénétrance du gène responsable de la chorée de Huntington est de 0 à la naissance, de 50% vers 40 ans et de 100% vers 70 ans) ou le sexe.

II.4.2 Expressivité variable

Un allèle morbide peut s'exprimer par des signes cliniques différents d'un individu à l'autre. C'est le cas, par exemple, de la neurofibromatose de type I dont les signes peuvent varier chez les membres d'une même famille.

II.4.3 Néomutations ou mutations de novo

Il arrive qu'un sujet malade naisse de deux parents non porteurs de la mutation. Ce phénomène est expliqué par l'apparition de l'allèle muté dans l'un des gamètes parentaux; il s'agit d'une mutation *de novo* ou néomutation. Dans la descendance du sujet porteur de cette nouvelle mutation, on retrouve les caractéristiques de transmission de l'hérédité AD. Pour certaines maladies, la proportion de néomutations est très élevée; c'est le cas, par exemple, de l'achondroplasie (80%), de la NF1 (50%) et de la maladie de Marfan (50%). Ces néomutations sont favorisées par l'âge paternel élevé.

II.4.4 Mosaïques germinales

Le mosaïcisme germinale est défini par la présence d'une double population de gamètes, certains étant porteurs de l'allèle muté, d'autres de l'allèle sauvage.

Le parent porteur d'une mutation germinale en mosaïque peut la transmettre à sa descendance. Si cette mutation est absente de ses cellules somatiques, la maladie ne s'exprimera pas du tout chez lui.

Ce concept est d'une grande importance pour le conseil génétique puisqu'il signifie que des personnes, non porteuses en apparence de la mutation, peuvent avoir plusieurs enfants atteints.

Le mosaïcisme germinale a été décrit dans diverses affections dominantes (ex: la NF1 ou l'ostéogénèse imparfaite) ou liées au chromosome X (ex: la dystrophie musculaire de Duchenne).

II.5 MÉCANISMES DE LA DOMINANCE

- *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 ne suffit pas pour obtenir un taux circulant normal de LDL cholestérol.

- *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.

- *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'ostéogénèse imparfaite où la formation du collagène de type I qui est une protéine multimérique (assemblage de 3 molécules) est fragilisée par la présence d'une molécule anormale.

III HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

III.1 DÉFINITION

Les gènes responsables des maladies transmises sur le mode autosomique récessif (AR) sont localisés sur les autosomes.

L'allèle muté responsable de la maladie est récessif sur l'allèle sauvage; les hétérozygotes sont sains et la maladie ne s'exprime que chez les homozygotes.

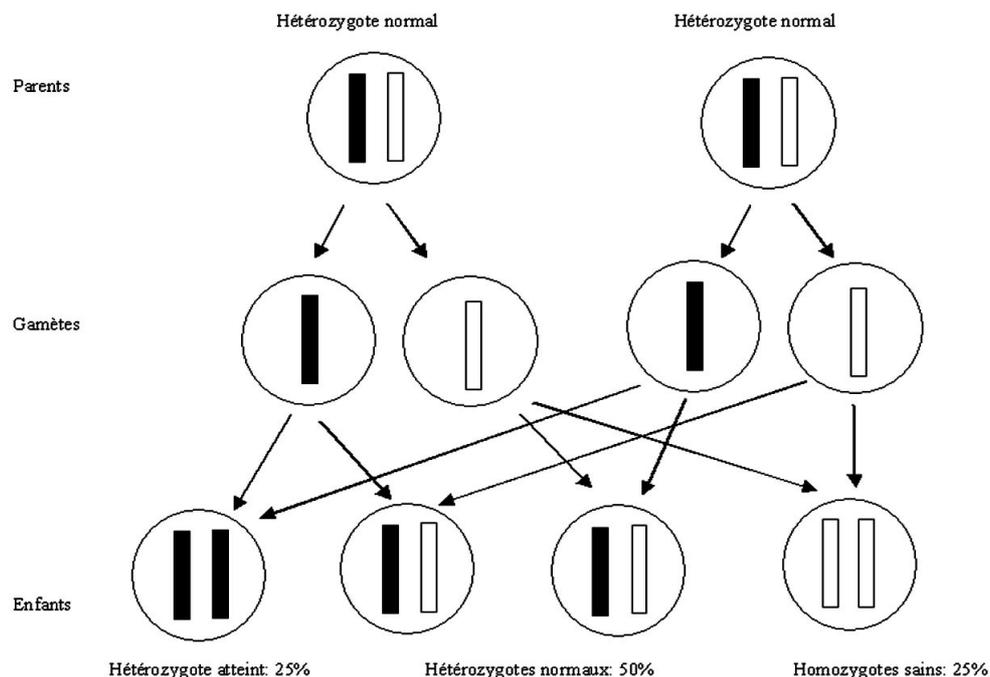
III.2 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉALOGIQUES DES MALADIES AR

- Les deux sexes sont atteints avec une fréquence égale.
- Les deux parents sont en général sains, mais sont obligatoirement hétérozygotes.
- Dans les familles, les sujets atteints se retrouvent le plus souvent dans la même fratrie donnant une répartition horizontale sur l'arbre généalogique.

III.3 RISQUE DE RÉCURRENCE

Un couple d'hétérozygotes a un risque de 25% (1/4) d'avoir un enfant atteint à chaque nouvelle conception (figure 3).

Figure 3. Représentation schématique de la transmission d'une maladie autosomique récessive (l'allèle morbide est en noir)



III.4 EXEMPLES DE MALADIE AR

- La mucoviscidose est la maladie AR la plus fréquente en Europe. Elle est due à des mutations dans le gène CFTR (7q31).
- La drépanocytose et les thalassémies sont des pathologies génétiques AR de l'hémoglobine.
- La plupart des maladies héréditaires du métabolisme dues à des anomalies enzymatiques sont AR. (ex: la phénylcétonurie (12q24)).

III.5 PARTICULARITÉS DE L'HÉRÉDITÉ AR

1. La consanguinité

La proportion d'unions consanguines est plus élevée dans l'ascendance des sujets atteints de maladies AR.

On parle d'union consanguine quand les deux membres d'un couple ont au moins un ancêtre commun. Dans cette situation, l'homme et la femme ont un risque plus grand d'avoir reçu de leur ancêtre commun un allèle identique à un locus donné et d'avoir des enfants homozygotes pour cet allèle.

Le coefficient de consanguinité définit la probabilité que les enfants de cette union soient homozygotes à un locus donné. Par exemple pour un couple de cousins germains, ce coefficient est de 1/16.

2. L'hétérogénéité génétique

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

On distingue :

- L'**hétérogénéité allélique ou intralocus** qui rend compte du fait qu'une maladie peut être due à des mutations différentes (alléliques) dans le même gène (Une maladie / plusieurs allèles morbides). C'est ainsi que l'on connaît actuellement plus de 1000 mutations différentes du gène CFTR responsable de la mucoviscidose. Un individu malade portant deux mutations différentes au même locus est appelé **hétérozygote composite**.
- L'**hétérogénéité interlocus** se traduit par le fait qu'un phénotype apparemment identique peut être produit par des mutations dans des gènes différents (une maladie / plusieurs gènes). Par exemple, on a actuellement identifié plus de 150 gènes impliqués dans les rétinites pigmentaires (AD, AR et RLX) qui sont des affections dégénératives de la rétine.

IV HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

Les maladies dont le gène est localisé sur le chromosome X se transmettent le plus souvent sur le mode récessif lié à l'X ; certaines sont transmises sur le mode dominant lié à l'X.

IV.1 HÉRÉDITÉ RÉCESSIVE LIÉE À L'X (RLX)

IV.1.1 Définition

Dans ce mode d'hérédité, l'allèle morbide se comporte comme un caractère récessif.

Les femmes hétérozygotes ne sont pas atteintes mais peuvent transmettre la maladie; elles sont dites **conductrices** de la maladie.

La maladie ne se manifeste que chez les sujets de sexe masculin (XY) ne possédant qu'une seule copie du gène (sujets **hémizygotés**).

IV.1.2 Caractéristiques généalogiques des maladies RLX

- Seuls les garçons sont atteints.
- Dans les formes familiales, les sujets mâles atteints se retrouvent uniquement dans la lignée maternelle.
- Il n'y a aucun sujet atteint dans la lignée paternelle et l'on n'observe jamais de transmission père-fils.

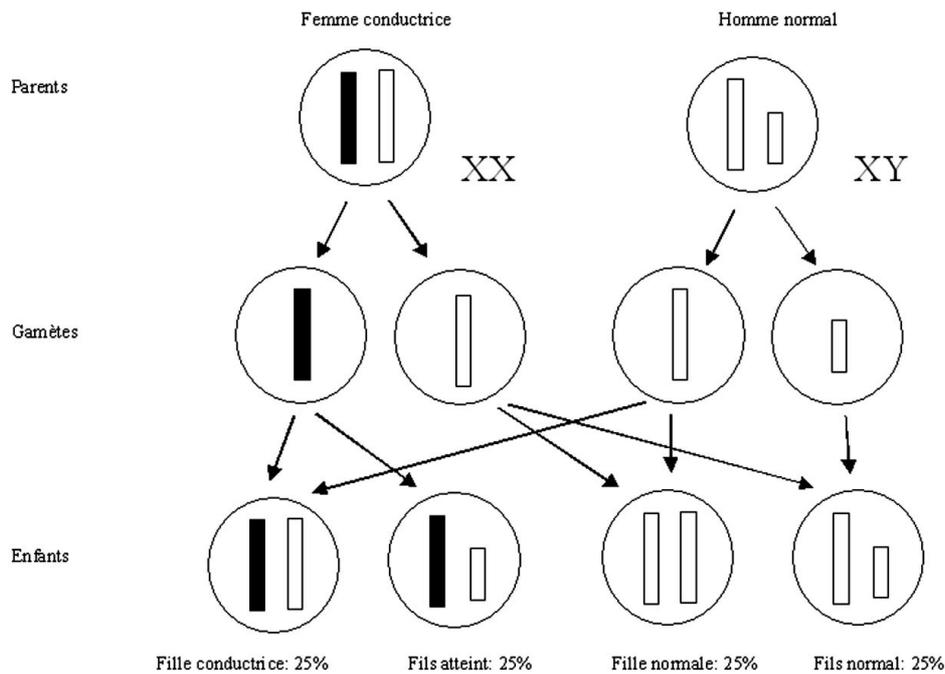
IV.1.3 Risques de récurrence (figure 4)

Les risques pour une femme conductrice sont les suivants :

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

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

Figure 4. Représentation schématique de la transmission d'une maladie récessive liée à l'X (le chromosome X portant l'allèle morbide est en noir)



IV.1.4 Exemples de maladie RLX

- Dystrophie musculaire de Duchenne : maladie musculaire entraînant une atteinte progressive de pratiquement tous les muscles (Xp21).
- Hémophilie A : maladie due à la diminution ou à l'absence du facteur VIII de la coagulation (Xq27).
- Hémophilie B : diminution ou absence du facteur IX de la coagulation (Xq27).
- Daltonisme : anomalie de la vision des couleurs (Xq27).
- Déficit en G6PD : déficit enzymatique en glucose 6 phosphate déshydrogénase qui est une enzyme du globule rouge (Xq27).

IV.1.5 Particularités de l'hérédité RLX

- *Inactivation de l'X*

Dans chacune des cellules somatiques féminines, les allèles d'un seul chromosome X sont fonctionnels; ceux portés par l'autre chromosome X sont pratiquement tous inactivés.

L'inactivation d'un des chromosomes X se fait au hasard, à un stade précoce de l'embryogenèse.

Chez une femme hétérozygote pour une maladie RLX, l'inactivation peut toucher soit le chromosome porteur de l'allèle muté soit celui porteur de l'allèle sain.

La répartition aléatoire des X actifs dans tous les tissus explique la variabilité d'expression

de l'allèle muté qui peut entraîner des anomalies biologiques voire cliniques, chez les conductrices.

- **Détection des femmes conductrices (hétérozygotes)**

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

Cette détection peut se faire:

- en recherchant des signes cliniques ou biologiques mineurs de l'affection en cause (ex dosage des enzymes musculaires dans la dystrophie musculaire de Duchenne ou dosage de l'activité du facteur VIII dans l'hémophilie A). Ce type de détection n'est possible que pour certaines maladies et toutes les conductrices n'expriment pas d'anomalie.
- par la biologie moléculaire quand le gène ou sa localisation sont connus.

- **Mutations de novo**

Comme pour les maladies dominantes, une mutation sur le chromosome X peut survenir au cours de la méiose d'un individu totalement sain et non porteur de la mutation.

Une mutation survenue au cours de la méiose masculine peut donner naissance à une fille conductrice.

Une mutation survenue au cours de la méiose féminine peut donner soit une fille conductrice soit un garçon atteint.

IV.2 HÉRÉDITÉ DOMINANTE LIÉE À L'X (DLX)

IV.2.1 Définition

Dans la transmission DLX l'allèle morbide se comporte comme un caractère dominant et se manifeste aussi bien chez les garçons hémizygotés que chez les filles hétérozygotes (souvent à un degré de gravité moindre).

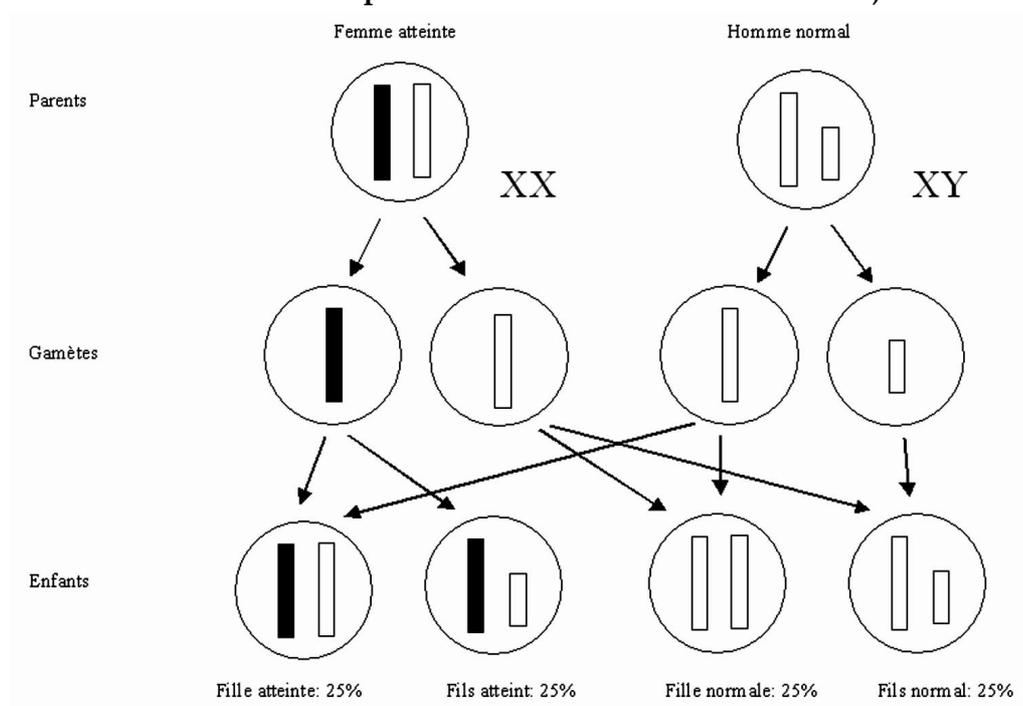
IV.2.2 Caractéristiques généalogiques des maladies DLX et risque de récurrence (figure 5)

Les deux sexes peuvent être touchés par la maladie

- En général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons.
- Les femmes atteintes peuvent transmettre leur maladie aux enfants des deux sexes avec un risque de 1/2.
- Dans la descendance d'un homme atteint, toutes les filles reçoivent le gène muté; en revanche, il n'y a jamais de garçon atteint (pas de transmission père-fils).

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

Figure 5. Représentation schématique de la transmission d'une maladie dominante liée à l'X (Le chromosome X porteur de l'allèle morbide est en noir)



IV.2.3 Exemples de maladies DLX

- Syndrome de l'X fragile : cause très fréquente de retard mental (gène FMR1, Xq27.3). Le type de mutation en cause dans cette maladie est très particulier : il s'agit d'une mutation par expansion de trinuécléotides.
- Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique par anomalie du récepteur de la vitamine D (Xq22).
- Déficit en ornithine transcarbamylyase (OTC) (Déficit enzymatique sur le cycle de l'urée) (Xp11).