

**UNIVERSITE BADJI MOKHTAR**  
**FACULTE DE MEDECINE**  
**DEPARTEMENT DE MEDECINE**

**DR.S. MAAYOUFI**

**TRANSMISION DES MALADIES MONOGENIQUES ET**  
**MONOFACTOIRELLES**

**Année universitaire :2019/2020**

## LES MALADIES MONOFACTOIRIELLES

### Introduction

Il est utile, pour commencer de faire quelques distinctions:

- Une **maladie congénitale** est présente à la naissance.
- Une **maladie acquise** résulte de l'action d'une cause extérieure comme une infection (bactérie, virus, parasite), un empoisonnement ou un accident.
- Une **maladie génétique** résulte du dysfonctionnement d'un ou plusieurs gènes. Quand une maladie résulte du dysfonctionnement d'un seul gène, elle est dite **monofactorielle** ou **monogénique**.

Une **maladie génétique peut ne pas être héréditaire** : par exemple, la plupart des cancers qui résultent de mutations affectant des gènes dans les cellules tumorales, cellules somatiques qui ne participent pas à la reproduction sexuée.

Le terme de **maladie héréditaire** est aujourd'hui réservé aux maladies génétiques et on préfère utiliser le terme de **maladie transmissible** quand la cause n'est pas génétique, par exemple les maladies sexuellement transmissibles ou liées à un facteur constant du milieu (insuffisance en iode conduisant au crétinisme).

Ces définitions ne sont pas obligatoirement contradictoires : certaines maladies génétiques sont congénitales et d'autres ne le sont pas, certaines maladies génétiques sont héréditaires et d'autres ne le sont pas.

### I- Etablissement d'un arbre généalogique

La généalogie ou pedigree est l'histoire génétique d'une famille.

Le premier membre de la famille qui attire l'attention sur une maladie génétique est appelé : Propositus, Proband, Indicateur ou Index.

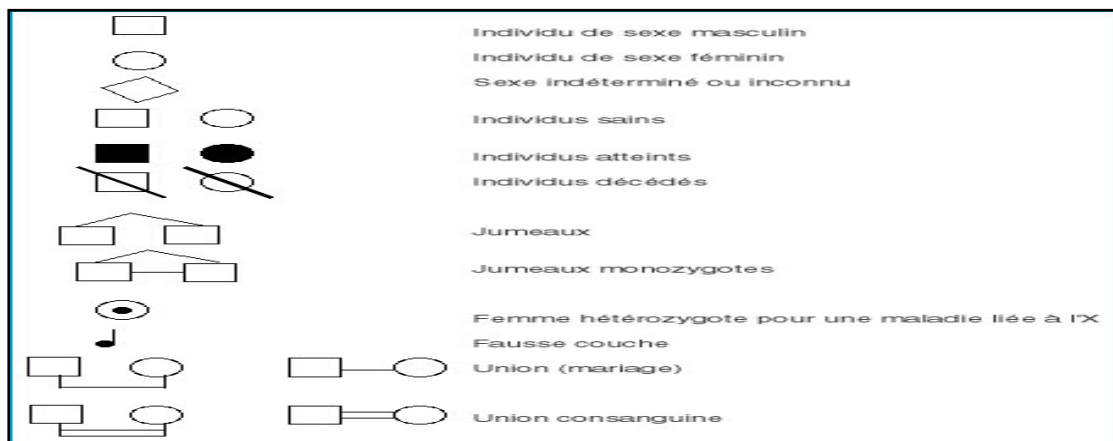
En génétique expérimentale intéressant les plantes et les animaux, la génération des parents est désignée par P1, et G1 celle de la suivante.

#### \* **Généalogie humaine**

En généalogie humaine, les observations peuvent être retracées sur un seul schéma portant différents symboles: **Arbre généalogique**. (Fig.1)

Les générations occupent une ligne horizontale et successive numérotées de haut en bas, en chiffres romains de I à IV ou V. La génération I représente les ancêtres les plus anciens. Les individus sont numérotés en chiffres arabes en continu en commençant par la gauche.

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



## II- Modes de transmission des caractères (ou maladies) chez l'homme

Il existe différents types de maladies :

- Mendéliennes, monogéniques ou monofactorielles
- Les maladies maternelles :
  - Incompatibilité fœto-maternelles.
  - Liés au phénotype maternel.
  - Mitochondriales.
- Polyfactorielles : gènes + milieu.
- Anomalies chromosomiques.

### II.1- Hérité mendélienne

Le mode de transmission d'une maladie génétique monofactorielle, ou monogénique, suit les lois de Mendel, ce qui explique l'usage du terme « **maladie mendélienne** ».

Les modes de transmission d'une maladie mendélienne se distinguent par des probabilités de risque très caractéristiques.

On définit pour les maladies mendéliennes **quatre modes de transmission**, autosomique ou lié à l'X, selon que le gène impliqué est localisé sur un autosome ou sur le chromosome X ; dominant ou récessif, selon que la maladie est dominante ou récessive.

**Cas particuliers** : on dit qu'une maladie mendélienne présente :

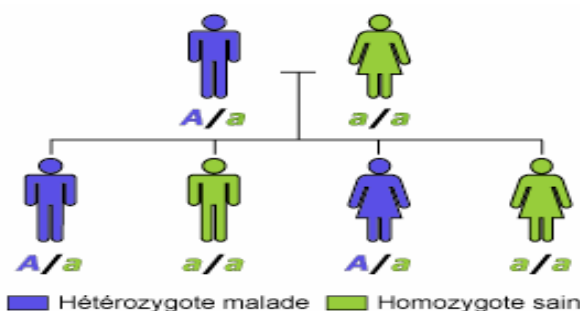
- une **pénétrance incomplète** quand on peut avoir le génotype à risque sans être atteint de la maladie,
- une **expressivité variable** quand, pour un même génotype à risque, la maladie peut prendre différentes formes,
- une **empreinte parentale** quand la maladie dépend du fait que la mutation responsable a été transmise par le père ou par la mère.

#### II.1.1- Maladies autosomiques dominantes

##### II.1.1.1- Cas général

###### a. Définition

Une maladie est transmise selon le **mode autosomique dominant** si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence d'un seul allèle muté suffit pour que la maladie se manifeste. Les individus hétérozygotes ( $A/a$ ) pour le gène en cause sont malades. Généralement, les individus homozygotes ( $A/A$ ), s'ils sont viables, sont plus sévèrement atteints par la maladie ; **ils sont si rares qu'on peut considérer que tous les atteints sont, sauf exception, hétérozygotes.**



## b. Caractéristiques

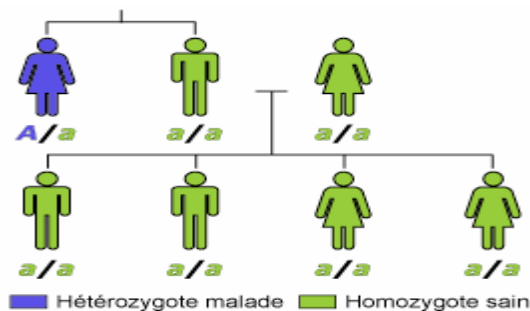
- Il y a autant de filles que de garçons atteints parce que le gène impliqué est sur un autosome qui peut aussi bien se trouver chez un garçon que chez une fille.
- Une personne malade a un de ses deux parents atteint.
- Une personne malade a un risque de 50% de « transmettre » la maladie à chacun de ses enfants. Le fait d'avoir un premier enfant sain ne signifie pas que le deuxième enfant sera malade.
- A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50%, parce qu'à chaque fois, l'individu atteint a un risque sur deux de transmettre l'allèle muté ( $A$ ) et une chance sur deux de transmettre l'allèle normal ( $a$ ).
- La transmission des maladies autosomiques dominantes s'effectue sans saut de génération (transmission verticale), si la pénétrance est complète.
- Une personne qui n'a pas l'allèle pathologique ne peut pas « transmettre » la maladie à ses enfants.

*NB : En toute rigueur, un individu atteint ne « transmet » pas sa maladie mais seulement le gène muté qui en est responsable, et l'enfant atteint ne l'est qu'en raison du fait que l'allèle transmis par l'autre parent ne peut contrecarrer l'effet de l'allèle muté.*

## c. Risques de transmission :

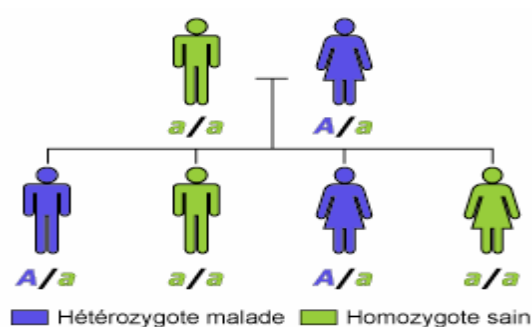
### \* Frères et sœurs non atteints

Pour les frères et sœurs sains d'un individu malade ...



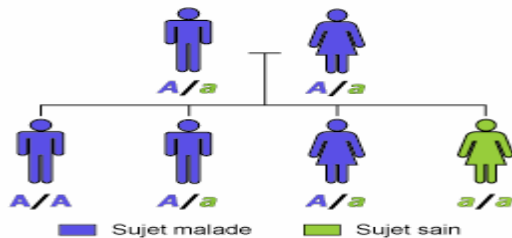
### \* Malade avec conjoint sain

Pour les individus malades ayant un conjoint sain ...  
(Ce qui est quasi général)



### \*Malade avec conjoint malade

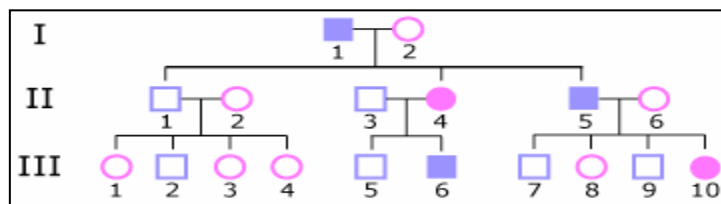
Situation très rare mais possible, par exemple dans les maladies relativement fréquentes comme les hypercholestérolémies familiales, si les deux conjoints malades ont une mutation dans le même gène ...



Un sujet homozygote pour le caractère dominant ( $A/A$ ) peut avoir une atteinte plus sévère, plus précoce ou plus rapidement évolutive.

### II.1.1.2- Exemple : Diabète familial du jeune adulte (MODY)

Le MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) est une forme de diabète familial, à transmission autosomique dominante et à début précoce, associé à des anomalies primaires de l'insulinosécrétion.



### \*Analyse de l'arbre

- Un des deux parents d'un individu malade est atteint.
- La transmission est verticale (pas de saut de génération).
- Hommes et femmes sont malades.
- La transmission est identique quel que soit le sexe du parent atteint.
- Une personne saine ne peut pas "transmettre" la maladie.

*Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant.*

### \* Risques pour la descendance

- Chacun des individus malades a un risque de 50% de "transmettre" la maladie à chaque nouvelle grossesse.
- Chacun des individus sains a un risque de 0% de "transmettre" la maladie à chaque nouvelle grossesse.

### II.1.1.3- Particularité :

#### A. Mutation de novo

##### Définition

Il peut arriver qu'une mutation récente, mutation *de novo* ou **néomutation**, se produise dans une cellule sexuelle d'un des deux parents. Si cette mutation est à l'origine d'un allèle pathologique dominant, bien qu'aucun des parents ne soit atteint, un ou plusieurs de leurs enfants peuvent être malades et transmettre la mutation à leur descendance.

## B. Pénétrance incomplète

### B.a. Définition

La pénétrance c'est la probabilité d'être atteint par la maladie quand on a le génotype à risque.

La pénétrance d'une maladie est complète (égale à 1) quand tous les individus porteurs de l'allèle muté (génotype à risque) sont malades. On parle de pénétrance incomplète ( $< 1$ ) lorsque tous les porteurs du génotype à risque ne sont pas malades.

La pénétrance peut être incomplète si la maladie dépend de l'environnement, de l'expression d'un autre gène, ou d'une expression inégale des deux copies du gène.

Les syndromes de prédisposition au cancer présentent fréquemment une pénétrance incomplète.

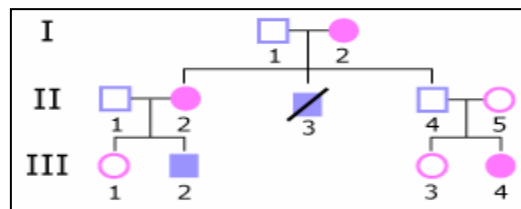
Dans certaines maladies, la pénétrance incomplète est due à l'expression tardive de la maladie. L'âge d'apparition des premiers symptômes est variable d'un malade à l'autre, et parfois des personnes décèdent avant d'avoir eu des manifestations cliniques.

### B.b. Caractéristiques

- Dans une maladie à pénétrance incomplète, il peut y avoir **des sauts de génération**.
- La transmission peut ressembler à une transmission autosomique récessive dans certaines familles.

### B.c. Exemple 1 : Rétinoblastome

Plusieurs membres de la famille ci-dessous ont développé un rétinoblastome (**tumeur embryonnaire de la rétine**). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante dont la pénétrance est de 90%.



#### \*Analyse de l'arbre

Jérôme (II-3) est décédé de la maladie. Sa sœur est atteinte et a eu un fils malade. Son frère est sain mais a eu une fille atteinte; il est donc porteur obligatoire de l'allèle pathologique.

On note un saut de génération bien que l'allèle pathologique soit présent à toutes les générations.

Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète.

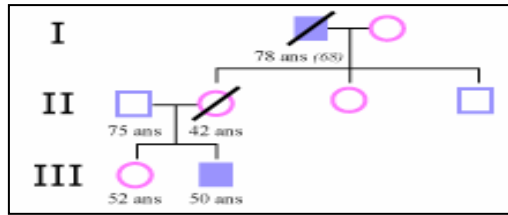
#### \*Risques pour la descendance

- Chaque individu porteur de l'allèle pathologique (malade ou non) a un risque de 50% de transmettre cet allèle à chaque nouvelle grossesse.
- Mais seuls 90% des porteurs de l'allèle muté seront malades.

### B.d. Exemple 2 : Maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une maladie neuro-dégénérative dont la pénétrance dépend de l'âge des hétérozygotes.

A la naissance, la pénétrance est nulle; elle est de 50% environ à 40 ans, et est totale à 70 ans.



**\*Analyse de l'arbre**

Dans cette famille, le père (I-1) est mort à 78 ans après avoir débuté sa maladie à 68 ans. Son petit-fils (III-2) est atteint à l'âge de 50 ans. Sa fille (II-2) est décédée accidentellement à l'âge de 42 ans. Du fait de l'apparition tardive de la maladie elle n'a pas développé de signes cliniques, mais elle portait l'allèle muté puisqu'elle l'a transmis à son fils.

Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète.

**\*Risques pour la descendance**

Chaque individu porteur de l'allèle pathologique a un risque de 50% de le transmettre à un enfant, et la maladie en même temps.

**C. Expressivité variable**

**C.a. Définition**

Dans une même famille, des personnes ayant hérité de la même mutation peuvent parfois présenter des symptômes cliniques différents, touchant éventuellement des organes ou des tissus différents. On dit alors que la maladie a **une expressivité variable**. Ce phénomène est surtout observable dans les maladies dominantes.

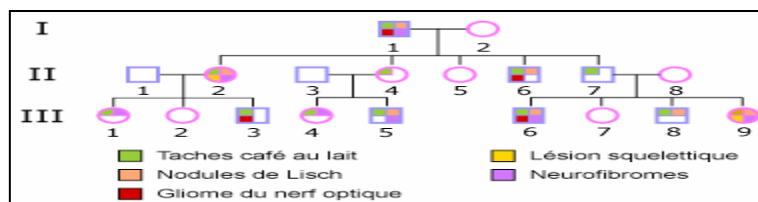
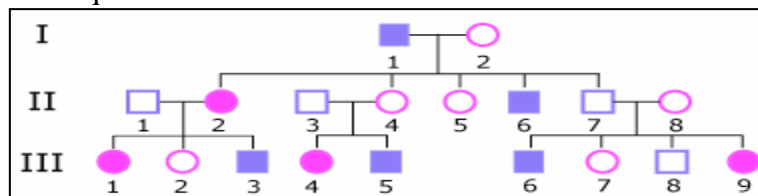
La pénétrance incomplète est une des formes possibles de l'expressivité variable, correspondant à un génotype à risque où la maladie serait sans signes cliniques observables.

**C.b. Caractéristiques**

Certains porteurs de l'allèle muté peuvent n'avoir que des signes bénins. Ils ne sont pas considérés comme cliniquement malades et la transmission semble alors sauter une génération.

**C.c. Exemple 1 : Neurofibromatose**

La neurofibromatose est une maladie dont les signes cliniques sont de nature et de gravité variables. Presque tous les patients présentent des taches cutanées café au lait. Associées à ces taches, les patients présentent selon les cas des tumeurs de la peau bénignes, des tumeurs des nerfs (neurofibromes, gliome du nerf optique) et des malformations du squelette.



### \*Analyse de l'arbre

Dans cette famille, le père (I-1) a transmis l'allèle muté à 4 de ses 5 enfants alors que deux seulement semblent atteints. Sa fille (II-4) et son fils (II-7) ont "transmis" la maladie à leur descendance bien qu'ils ne présentent que des symptômes bénins. La maladie semble ainsi sauter une génération.

**Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant avec expressivité variable de la maladie.**

### \*Risques pour la descendance

Chaque individu porteur de l'allèle pathologique a un risque de 50% de le transmettre et avec lui de "transmettre" la maladie quelle que soit la gravité de ses signes cliniques.

## D. Exemples de maladie AD

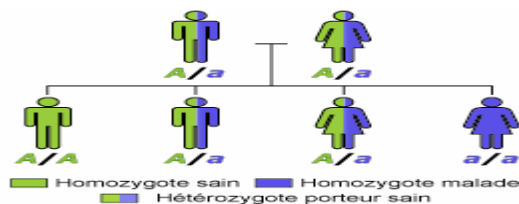
- **Hypercholestérolémie familiale** : maladie due à une anomalie du gène du récepteur pour le LDL cholestérol.
- **Achondroplasie** : nanisme présent à la naissance dû à une mutation dans le gène FGFR3.
- **Maladie de Marfan** : affection touchant notamment le squelette, l'oeil, les gros vaisseaux et due à des mutations dans le gène d'une fibrilline.
- **Chorée de Huntington** : maladie neurologique dégénérative de l'adulte.
- **Ostéogénèse imparfaite non létales** : maladie avec fragilité osseuse due à une anomalie du collagène de type I.
- **Neurofibromatose de type I (NF1 ou maladie de Recklinghausen)** : maladie pouvant associer de façon très variable des signes cutanés, un retard des acquisitions, des tumeurs nerveuses, des signes osseux...
- **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.1.2- Maladies autosomiques récessives

### II.1.2.1- Cas général

#### a. Définition

Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence de deux allèles mutés du gène est nécessaire pour que la maladie se manifeste. Les malades sont homozygotes pour le gène en cause.



#### b. Caractéristiques

- Il y a autant de filles que de garçons atteints parce que le gène impliqué est sur un autosome.
- Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations, car la plupart du temps, les sujets atteints naissent de parents hétérozygotes, porteurs sains (A/a).

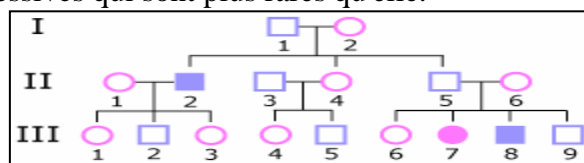


- Un couple à risque est formé par deux conjoints porteurs sains hétérozygotes (A/a). Il a, à chaque grossesse :
  - un risque de 25% d'avoir un enfant atteint (homozygote a/a).
  - une probabilité de 50% d'avoir un enfant porteur sain (hétérozygote A/a) qui peut avoir un enfant atteint si, et seulement si, son conjoint est lui-même porteur sain (avec un risque de 1/4).
  - une probabilité de 25% de donner naissance à un enfant sain (homozygote A/A) qui ne peut pas avoir d'enfant atteint.
  - Un sujet malade qui se marie à un sujet normal donne habituellement naissance à des enfants normaux car les porteurs sains (A/a) sont beaucoup plus rares que les individus sains homozygotes (A/A).
  - La maladie, du fait de la faible dimension des familles humaines, peut ne toucher qu'une personne dans une famille.
  - Le cas isolé ne signifie donc pas nécessairement cas *de novo* (mutation survenue dans la lignée germinale de l'un des parents).

### II.1.2.2- Exemple : Mucoviscidose

Dans la famille ci-dessous, III-7 et III-8 sont atteints de mucoviscidose, la maladie autosomique récessive la plus fréquente en Europe (un nouveau-né sur 3 000 environ). Ils sont porteurs de deux allèles pathologiques, et leurs parents II-5 et II-6 sont hétérozygotes porteurs sains.

Dans la plupart des cas, on observe très rarement d'autres individus atteints parmi les ascendants (comme ici II-2), aussi bien pour la mucoviscidose que pour toutes les autres maladies récessives qui sont plus rares qu'elle.



#### \*Analyse de l'arbre

- Aucun des parents d'un malade n'est atteint par la maladie.
- Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations.
- Les hommes et les femmes sont également atteints.

*Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif.*

#### \*Risques pour la descendance

Le risque de "transmettre" la maladie pour une personne homozygote malade (a/a) ou pour une personne apparenté sain hétérozygote (A/a) dépend du statut de son conjoint. Le risque de "transmettre" la maladie pour une personne homozygote saine (A/A) est nul.

### II.1.2.3- Exemples de maladies AR

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

## II.1.3- Maladies dominantes liées à l'X

### II.1.3.1- Cas général

#### A. Particularités de l'hérédité liée au chromosome X

Les individus de sexe masculin n'ont qu'un seul chromosome X : ils sont hémizygotés et ne possèdent qu'un seul exemplaire des gènes du chromosome X.

Par contre, les femmes possèdent deux chromosomes X et deux exemplaires de chacun des gènes localisés sur le chromosome X.

#### B. Conséquence pour les maladies liées à un gène du chromosome X

\*La question de la dominance ou de la récessivité ne se pose pas chez les individus de sexe masculin :

- Soit le gène est muté : ils sont atteints,
- Soit le gène est normal : ils sont sains.

\*La question de la dominance ou de la récessivité ne se pose que chez les individus de sexe féminin :

- Si la maladie survient quand un seul gène est muté, elle est dominante,
- Si la maladie survient seulement quand les deux exemplaires sont mutés, elle est récessive.

#### C. Caractéristiques

- Les deux sexes peuvent être touchés par la maladie. Mais en général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons hémizygotés.
- Il y a plus de femmes atteintes que d'hommes.
- La transmission est verticale (si la maladie est compatible avec la fécondité, il y a des malades à toutes les générations).
- Elle diffère de l'hérédité autosomique dominante car il n'y a **jamais de transmission père-fils**.
- *Comme pour l'hérédité autosomique dominante, la pénétrance peut être incomplète et l'expressivité peut être variable*

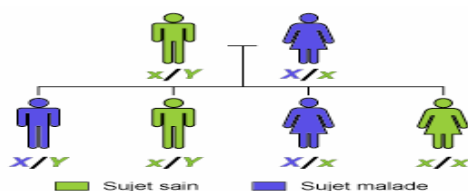
#### D. Risques de transmission

La transmission des maladies dominantes liées à l'X est différente suivant que le parent atteint est le père ou la mère:

##### \*Cas d'une mère malade et d'un père sain

Chacun des enfants d'une femme malade, garçon ou fille, a un risque de 1/2 de recevoir le chromosome X muté de sa mère et d'être atteint puisque la maladie est dominante. Le père en donnant, soit X, soit Y, déterminera le sexe de l'enfant.

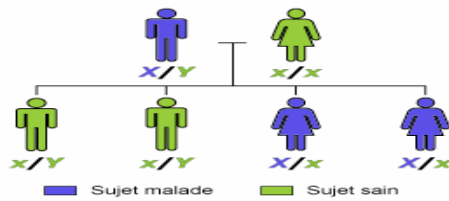
La moitié des filles et la moitié des garçons seront donc malades.



##### \*Cas d'un père malade et d'une mère saine

Toutes les filles d'un homme malade reçoivent de leur père le chromosome X qui porte l'allèle pathologique. Etant hétérozygotes elles seront donc malades et pourront "transmettre" la maladie à leurs enfants.

Aucun des fils d'un homme malade n'est atteint car ils reçoivent de leur père le chromosome Y qui n'est pas impliqué dans la maladie. Ces garçons n'auront donc aucun risque de "transmettre" la maladie à leur descendance.



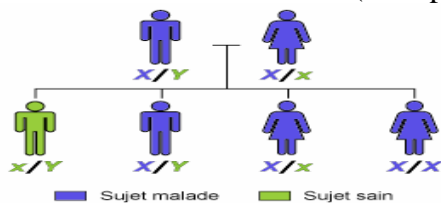
**\*Cas d'un père malade et d'une mère malade**

Chacun des enfants d'une femme malade, garçon ou fille, a un risque de 1/2 de recevoir le chromosome X muté de sa mère.

Chacun des enfants d'un homme malade, garçon ou fille, a un risque de 1/2 de recevoir le chromosome X muté de son père.

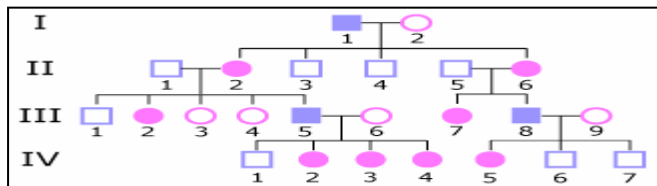
Toutes les filles auront donc obligatoirement un chromosome X défectueux et seront malades.

Celles qui auront reçu deux exemplaires du chromosome muté "transmettront" la maladie à tous leurs enfants (en supposant que l'homozygotie n'est pas létale).



**II.1.3.2- Exemple : Rachitisme vitamino-dépendant**

Dans la famille suivante, plusieurs personnes sont atteintes de rachitisme vitamino-résistant, une maladie qui se traduit par un déficit en phosphate à l'origine de fragilités osseuses.



**\*Analyse de l'arbre**

On constate que toutes les filles d'un homme atteint sont atteintes, mais qu'il n'y a pas de transmission père-fils.

Par contre, tous les enfants d'une femme atteinte ne sont pas malades. Il y a plus de femmes atteintes que d'hommes atteints.

Ces observations sont conformes au mode dominant lié à l'X.

**\*Risques pour la descendance**

Les hommes atteints "transmettront" la maladie à toutes leurs filles mais à aucun de leurs garçons.

A chaque grossesse d'une mère atteinte, le risque que l'enfant, fille ou garçon, soit malade est de 50%.

Les enfants sains ne "transmettent" pas la maladie.

### II.1.3.3- Exemples de maladie DLX

- **Syndrome de l'X fragile**, responsable de retard mental. Il s'agit d'une mutation dite instable au sein du gène FMR1 (Xq27.3).
- **Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique** : anomalie du récepteur de la vitamine D (Xq22).
- **Déficit en ornithine transcarbamylase (OTC)** : Déficit enzymatique sur le cycle de l'urée (Xp11).

## II.1.4- Maladies récessives liées à l'X

### II.1.4.1- Cas général

#### a. Caractéristiques

Les homozygotes pour l'allèle pathologique étant très rares dans le sexe féminin, les individus atteints sont essentiellement, voire exclusivement des hommes.

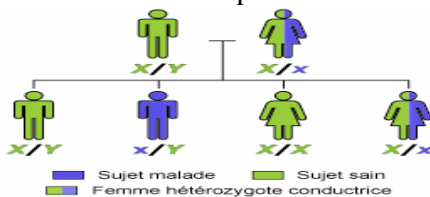
#### b. Risques de transmission

La transmission des maladies liées à l'X est différente suivant que le parent atteint est le père ou la mère :

#### c. Transmission par la mère

Une femme hétérozygote conductrice a un risque de 50% de transmettre son chromosome X portant l'allèle qui cause la maladie à chacun de ses enfants.

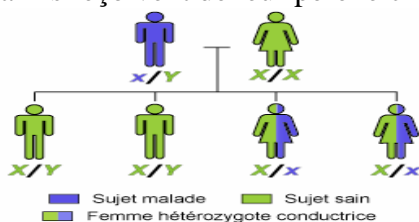
- Ses filles ont un risque de 50% d'être conductrices.
- Ses fils ont un risque de 50% d'être atteints.



#### d. Transmission par le père

Toutes les filles d'un homme malade sont conductrices car elles reçoivent de leur père le chromosome X qui porte l'allèle responsable de la maladie.

Aucun des fils d'un homme malade n'est malade, ni ne peut "transmettre" la maladie, car ils reçoivent de leur père le chromosome Y qui n'est pas impliqué dans la maladie.



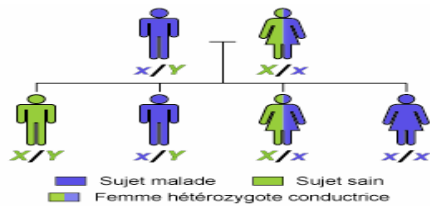
#### e. Cas d'un père malade et d'une mère conductrice

Chacune des filles d'un homme malade recevra obligatoirement le chromosome X muté de son père. Elle aura un risque 1/2 de recevoir le chromosome X muté de sa mère hétérozygote.

Toutes les filles auront donc obligatoirement un chromosome X muté.

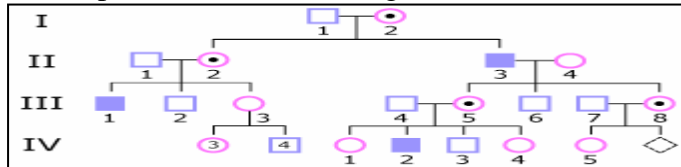
Celles qui auront reçu deux exemplaires du chromosome muté seront malades (souvent très atteintes).

Tous les garçons auront un risque 1/2 d'être atteints en recevant le chromosome X muté de leur mère hétérozygote.



### II.1.4.2- Exemple : Hémophilie

Quatre membres de la famille suivante sont atteints d'hémophilie, une maladie caractérisée par une absence de coagulation sanguine due à la mutation d'un gène codant pour un facteur de coagulation.



#### \*Analyse de l'arbre

Dans cette famille, on constate que seuls les hommes sont atteints. Il n'y a aucune transmission père-fils. Toutes les filles d'un homme malade sont conductrices.

La moitié environ des fils d'une femme conductrice sont malades. Toutes les filles d'une femme conductrice ne sont pas conductrices.

*Ces observations sont conformes au mode récessif lié à l'X.*

#### \*Risques pour la descendance

- Un père malade ne "transmettra" la maladie à aucun de ses fils mais toutes ses filles seront conductrices.
- Une femme hétérozygote conductrice a un risque de 50% de transmettre son chromosome X muté à chacun de ses enfants. Dans ce cas, la moitié des garçons seront malades et la moitié des filles seront conductrices.

### II.1.4.3- Exemples de maladie RLX

- **Dystrophie musculaire de Duchenne (Xp21)**: maladie musculaire débutant vers 2 ans et entraînant une atteinte progressive de pratiquement tous les muscles.
- **Hémophilie A (Xq27)** : maladie due à la diminution ou à l'absence du facteur VIII de la coagulation.
- **Hémophilie B (Xq27)** : diminution ou absence du facteur IX de la coagulation.
- **Daltonisme (Xq27)** : anomalie de la vision des couleurs.
- **Déficit en G6PD (Xq27)** : déficit enzymatique en glucose 6 phosphate déshydrogénase qui est une enzyme du globule rouge.

## II.2- Hérité mitochondriale

Les cellules possèdent, outre le génome nucléaire, un deuxième système génétique constitué par les génomes mitochondriaux.

Les mitochondries sont des petits compartiments cellulaires où la consommation d'oxygène permet à la cellule de trouver sa source d'énergie. Chaque cellule renferme, dans son cytoplasme, plusieurs dizaines ou centaines de mitochondries qui se divisent indépendamment du noyau et sont réparties au hasard lors des divisions cellulaires.

Lors de la fécondation, le spermatozoïde apporte un noyau d'origine paternelle qui va fusionner avec le noyau de l'ovule, d'origine maternelle, mais le cytoplasme de l'œuf ainsi réalisé est exclusivement d'origine maternelle.

Par conséquent les maladies mitochondriales sont des **maladies à transmission maternelle exclusive** (mode de transmission non mendélien).

## II.2.1. Cas général

### a. Définition

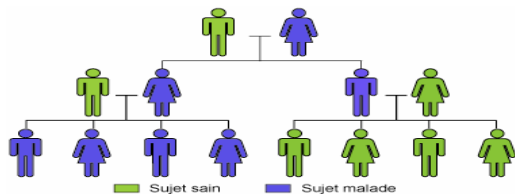
Les gènes localisés dans la mitochondrie sont peu nombreux, mais les mutations de ces gènes sont fréquentes.

Lors de la fécondation, seul le noyau du spermatozoïde rentre dans l'ovule. Le contenu du cytoplasme de la cellule œuf est donc le contenu cytoplasmique de l'ovule. C'est pourquoi toutes les mitochondries d'un individu lui viennent de sa mère.

La transmission des maladies dues à un gène mitochondrial obéit donc à un schéma particulier.

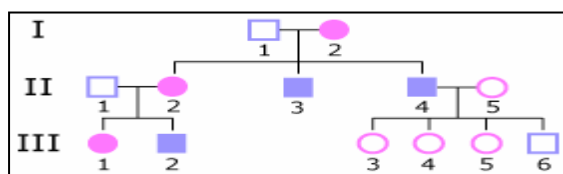
### b. Caractéristiques

- Les maladies d'origine mitochondriale touchent les hommes et les femmes de façon comparable.
- Une personne malade a sa mère malade.
- Les femmes malades transmettent la maladie à tous leurs enfants quel que soit leur sexe.
- Les hommes malades ne transmettent la maladie à aucun de leurs enfants.
- La maladie peut présenter des formes modérées ou graves.
- Les sujets atteints d'une forme grave n'ont que des enfants atteints d'une forme grave.
- Les sujets atteints d'une forme modérée peuvent avoir des enfants non atteints, atteints d'une forme modérée ou atteints d'une forme grave.



## II.2.2. Exemple : Atrophie optique de Leber

Dans la famille suivante, plusieurs personnes sont atteintes de l'atrophie optique de Leber, une maladie qui touche le nerf optique.



### \*Analyse de l'arbre

- Tous les enfants d'une femme atteinte sont malades.
- En revanche, les hommes ne transmettent pas du tout la maladie à leur descendance.
- Ces observations sont conformes au mode de transmission d'une maladie mitochondriale.

### \*Risques pour la descendance

- Tous les enfants d'une femme malade seront atteints.
- Tous les enfants d'un homme malade seront sains.

## II.3- Hérité multifactorielle

Des maladies communes (le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle, les allergies, les malformations congénitales et certains cancers) sont plus fréquemment observées dans certaines familles que dans d'autres. Mais la transmission de ces maladies n'est compatible avec aucune ségrégation mendélienne. On explique cette concentration familiale par un déterminisme multifactoriel de la maladie avec une contribution de facteurs génétiques et environnementaux.

Une maladie multifactorielle n'est pas mendélienne parce qu'elle **dépend à la fois de plusieurs gènes simultanément et de facteurs de l'environnement.**

### \*Exemple : Le diabète insulino-dépendant DID

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules B. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules B fonctionnelles. Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète). Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchants et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps.

Il s'agit d'une susceptibilité plurigénique avec au moins 10 gènes en cause :

- Le 1<sup>er</sup> et le principal se situe sur le **chromosome 6** au niveau des gènes ou du système HLA de classe II avec un risque relatif de 3 à 5, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4. Le risque relatif atteint 20 à 40 lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés, ce qui veut dire que l'association DR3-DR4 est fréquente dans la population diabétique alors qu'elle est exceptionnelle dans la population non-diabétique.
- Le 2<sup>ème</sup> gène repéré se situe dans la région du gène de l'insuline mais d'autres régions du génome sont impliquées.

## II.4- Conseil génétique

### II.4.1- Définition

Le conseil génétique est une consultation spécialisée de médecine préventive. C'est un acte médical particulier qui consiste à évaluer la probabilité pour qu'un enfant à naître soit atteint d'une affection qui est déjà survenue dans la famille ou qui a un risque plus élevé d'y survenir du fait d'une situation particulière.

### II.4.2- Méthode : il repose sur :

- Le diagnostic précis de l'affection
- L'enquête génétique : aboutit à un arbre généalogique le plus complet possible.
- Des connaissances actualisées sur la maladie : Son mode de transmission, sa pénétrance et son expression clinique.

### II.4.3- Les indications du conseil génétique

Le conseil génétique intéresse tout couple supposé à risque ou qui s'interroge sur l'avenir de leur enfant à naître.

- Les couples ayant déjà eu un enfant malade. C'est la situation la plus fréquente,
- Un conjoint ou un apparenté atteint,
- Des antécédents de fausses couches et de mort-nés,
- Les mariages à risque (consanguinité),
- Les incidents en début de grossesse (infections, prise de médicaments et irradiations),
- Des circonstances particulières (âge maternel, procréation médicalement assistée).

#### **II.4.4- Buts**

- Etablir un diagnostic, en expliquant les causes, l'histoire naturelle et la prise en charge.
- Évaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une maladie ou d'une malformation.
- Mettre en œuvre une stratégie de prévention dans le respect :
  - des souhaits des parents
  - et de leurs considérations personnelles, éthiques ou philosophiques.
- Non-directif: information, pas « conseil »

#### **II.4.5- Démarche médicale originale**

- Un couple et non un individu.
- Concerne un enfant à venir.
- Le plus souvent : aucune thérapeutique.
- La prévention repose sur :
  - interruption de grossesse,
  - modes alternatifs de reproduction.