

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

الوراثة عن طريق النمط المتنحي الجسمي

TD-Yousfi.L

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 1. DÉFINITION

- Transmission autosomique récessive .il faut que les 2 allèles soient mutés pour que la maladie se manifeste(La maladie ne se manifestera que si le malade possède les 2 allèles mutés.)
- Les **gènes** responsables des maladies transmises sur le mode **autosomique récessif (AR)** sont localisés sur les **autosomes**<sup>2</sup>
- **L'allèle muté** responsable de la maladie est **récessif** sur l'allèle Sauvage(non muté); les hétérozygotes sont sains et la **maladie ne s'exprime que chez les homozygotes**. Les malades sont homozygotes pour le gène en cause.

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 2. CARACTÉRISTIQUES GÉNÉALOGIQUES DES MALADIE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (MAR)

- **Les 2 sexes** sont atteints avec une **fréquence égale**.
- Les **2 parents** sont en général sains, mais sont **obligatoirement hétérozygotes**.
- Dans les familles, **les sujets atteints** se retrouvent le plus souvent **dans la même fratrie<sup>2</sup>**.

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 3. RISQUE DE RÉCURRENCE خطورة ظهور المرض من جديد

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

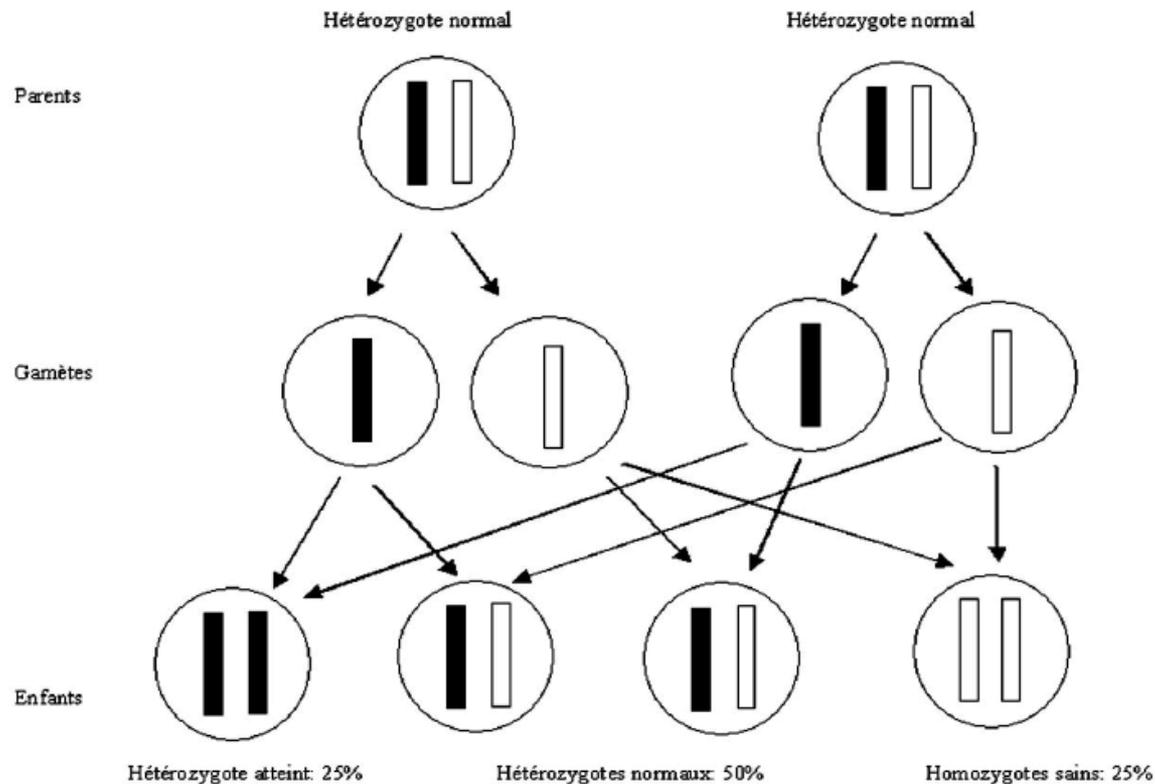
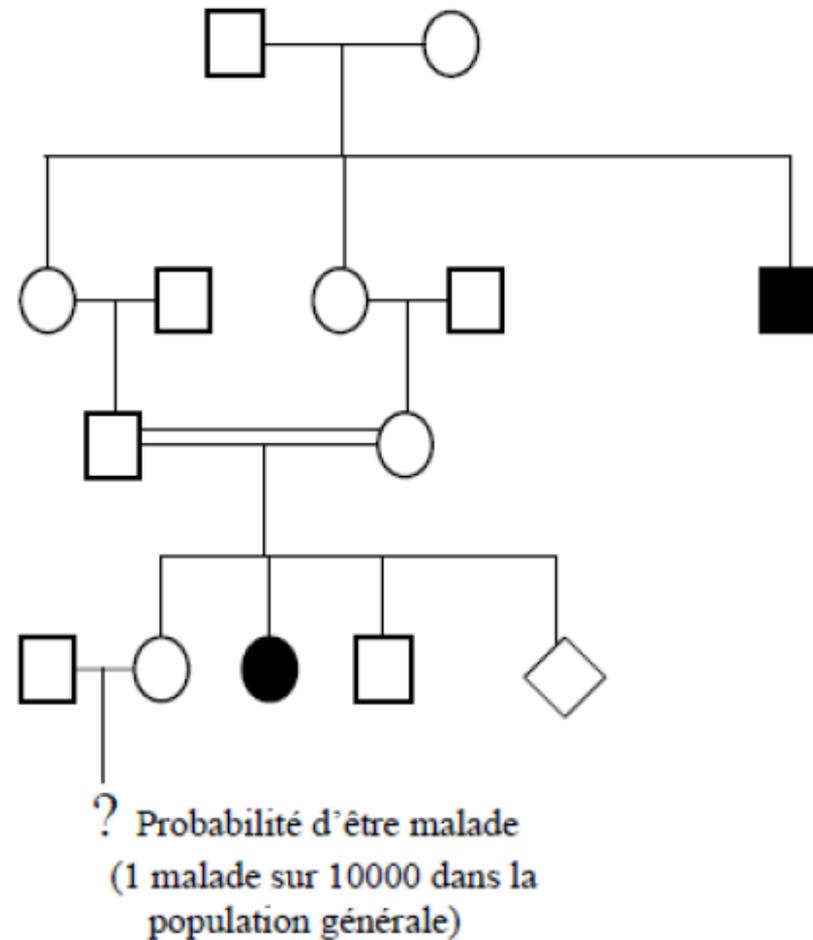


Figure : Transmission d'une maladie autosomique récessive (l'allèle morbide est en noir)

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 3. RISQUE DE RÉCURRENCE

- Autosomale récessive
  - Les individus homozygotes naissent de parents non atteints
  - Les parents sont des porteurs non-atteints
  - Les deux sexes sont atteints
  - Les malades sont homozygotes



## Exercice :

Calculez le risque de récurrence d'une maladie héréditaire du métabolisme se transmettant par mode autosome récessive :

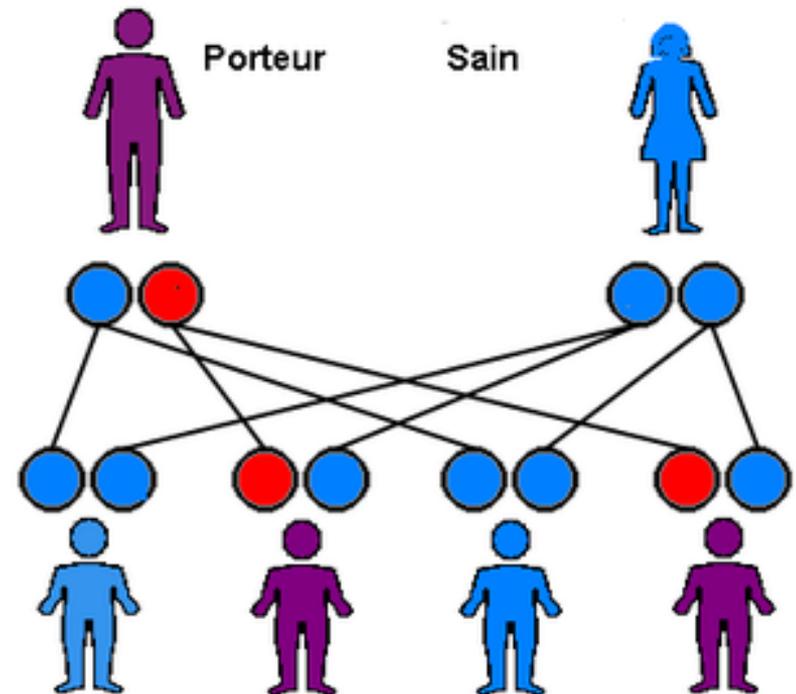
- a) *D'une union d'un porteur et d'un non porteur.*
  - b) *D'une union de 2 porteurs.*
  - c) *D'une union d'un non porteur (sain) et d'un malade*
  - d) *D'une union d'un porteur et d'un malade*
  - e) *D'une union de 2 malades*
- *Remarque :*
    - Préciser le taux des sujets Malades, Sains et Porteurs

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 3. RISQUE DE RÉCURRENCE

a) *Union d'un porteur et d'un non porteur.*

<b>F</b> \ <b>H</b>	A	a
A	AA	Aa
A	AA	Aa
	50% Sains	50% Porteurs



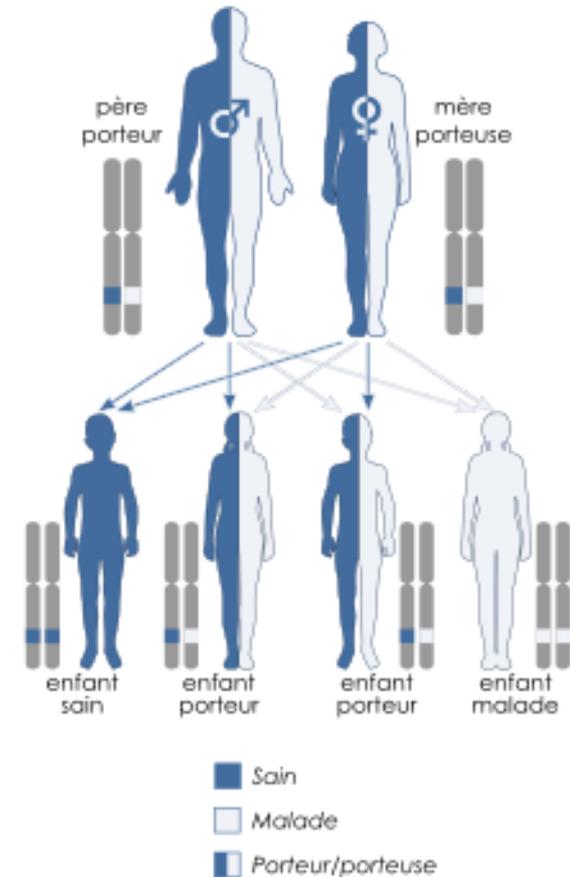
# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 3. RISQUE DE RÉCURRENCE

### b) Union de 2 porteurs.

<b>F</b> \ <b>H</b>	<b>A</b>	<b>a</b>
<b>A</b>	<b>AA</b>	<b>Aa</b>
<b>a</b>	<b>Aa</b>	<b>aa</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\frac{1}{4}</math> Malades</li><li>• <math>\frac{1}{4}</math> Sains</li><li>• <math>\frac{1}{2}</math> Porteurs</li></ul>		

Transmission autosomique récessive

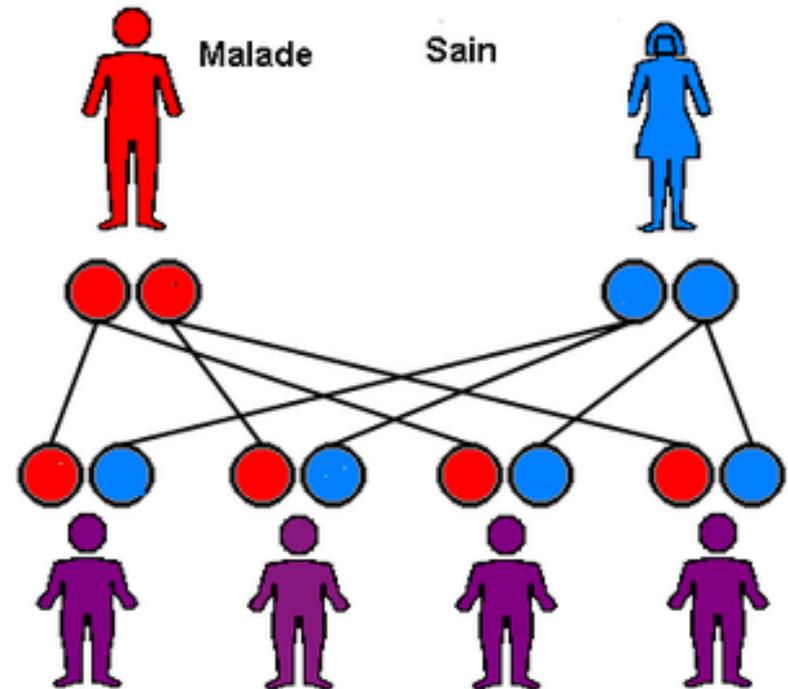


# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 3. RISQUE DE RÉCURRENCE

c) *Union d'un non porteur (sain) et d'un malade.*

F \ H	H	a	a
	A	Aa	Aa
A	Aa	Aa	
<b>100% Porteurs</b>			

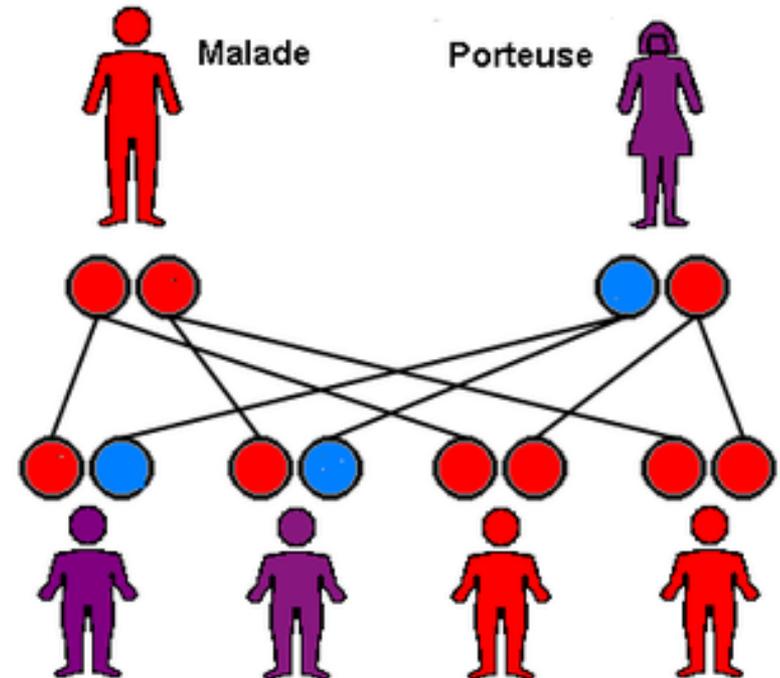


# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 3. RISQUE DE RÉCURRENCE

d) *Union d'un porteur et d'un malade.*

<b>F</b> \ <b>H</b>	a	a	
A	Aa	Aa	<b>50% porteurs</b>
a	aa	aa	<b>50% malades</b>

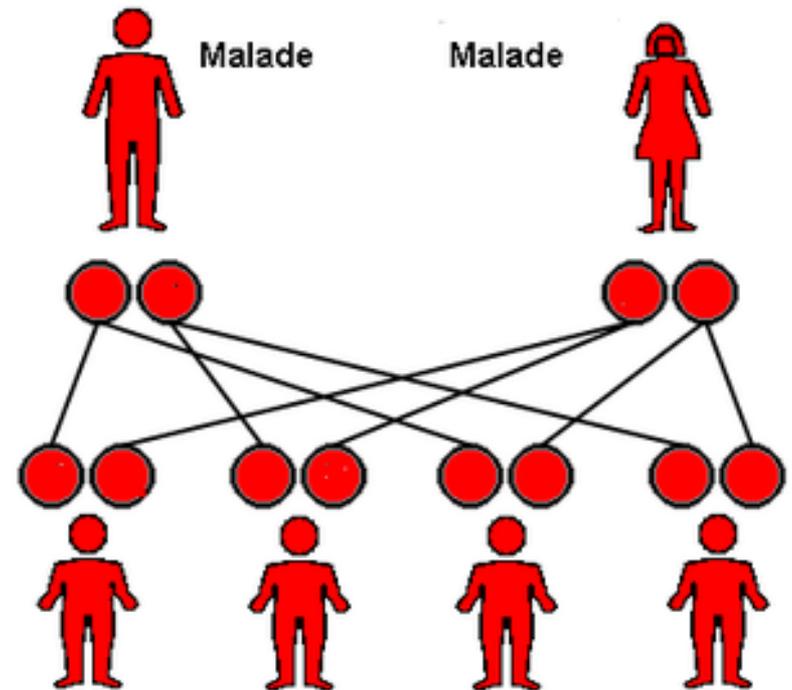


# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 3. RISQUE DE RÉCURRENCE

### e) Union de 2 malades

<b>F \ H</b>	<b>a</b>	<b>a</b>
<b>a</b>	aa	aa
<b>a</b>	aa	aa
100% malades		



# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 4. EXEMPLES DE MAR

- a. La mucoviscidose<sup>1</sup>:
  - fréquente en Europe.
  - mutations dans le gène CFTR (7q31).
- b. La drépanocytose<sup>2</sup> et les thalassémie<sup>3</sup>:
  - pathologies de l'hémoglobine.
- c. La plupart des maladies héréditaires du métabolisme dues à des anomalies enzymatiques: ex: la phénylcétonurie (12q24)
- d. hémochromatose<sup>4</sup> qui, en raison d'une surcharge en fer dans l'organisme, provoque de multiples symptômes

■ **mucoviscidose<sup>1</sup>** Maladie congénitale, caractérisée par la viscosité excessive des sécrétions, provoquant des troubles digestifs et respiratoires (لزوجة مفرطة لإفرازات المخاط).

■ **drépanocytose<sup>2</sup>**: Maladie due à une anomalie de l'hémoglobine provoquant l'arrêt de la circulation dans les capillaires, (مرض فقر الدم المنجلي)

■ **Thalassémie<sup>3</sup>**: Maladie caractérisée par la synthèse défectueuse de l'hémoglobine (داء ناشئ من خلل في بناء...)

■ **hémochromatose<sup>4</sup>**: Maladie due à la surcharge de fer de divers tissus et organes, entraînant des lésions dégénératives (داء تراكم الحديد)

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 5. PARTICULARITÉS DE L'HÉRÉDITÉ AR

### A. *La consanguinité* (قرابة)

- On observe une proportion d'unions consanguines plus élevée dans l'ascendance des sujets atteints de MAR
- On parle d'union consanguine quand les 2 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 (زوجين من أبناء العمومة), ce coefficient est de  $1/16$

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 5. PARTICULARITÉS DE L'HÉRÉDITÉ AR

### B. L'hétérogénéité génétique

L'hétérogénéité génétique est illustrée surtout par les MAR. On distingue :

- L'**hétérogénéité allélique ou intralocus**: une maladie peut être due à des mutations différentes (alléliques) dans le même gène (*Une maladie / plusieurs allèles morbides<sup>2</sup>*).

Ex: 1000 mutations différentes du gène CFTR responsable de la mucoviscidose. Un individu malade portant 2 mutations différentes au même locus est appelé **hétérozygote composite**.

# HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (AR)

## 5. PARTICULARITÉS DE L'HÉRÉDITÉ AR

### B. L'hétérogénéité génétique عدم التجانس الجيني

L'hétérogénéité génétique est illustrée surtout par les MAR. On distingue :

- L'hétérogénéité allélique ou intralocus
- L'**hétérogénéité interlocus<sup>2</sup>**: 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

<sup>2</sup>hétérogénéité intragénique (parfois nommée *intralocus*) qui correspond à l'existence pour un même gène, de plusieurs allèles mutés différents

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

## I. HÉRÉDITÉ RÉCESSIVE LIÉE À L'X (RLX)

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

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

#### A. Définition

- l'allèle anormal se comporte comme un caractère récessif (il faut que les 2 gènes soient mutés pour que la maladie se transmette).
- 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)

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

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

a) **Cas le plus fréquent** : Femme hétérozygote (Xx), donc bien portante et **conductrice**, épousant un homme normal (XY):

--> Gamètes (fréquence)

	F	X	x	
M		(1/2)	(1/2)	
X		XX (1/2)	Xx (1/4)	← <u>Phénotype porteuse</u>
Y		XY (1/4)	xY (1/4)	

Phénotype normal (1/1 filles; 1/2 garçons)

Phénotype malade (1/2 garçons)

- Les sujets atteints naissent généralement de parents normaux.
- Dans la parentèle du père, tous les sujets sont normaux.
- Dans la parentèle de la mère il existe souvent des frères ou des ascendants masculins atteints.
- Les sujets atteints sont pratiquement toujours des garçons.
- Dans la fratrie des atteints, un garçon sur deux est malade, et une fille sur deux est conductrice.

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

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

**b) Cas particulière** : mariage Femme normale (XX)\*(xY)Homme atteint

(xY) \ (XX)	X	X	
x	xX	xX	100% filles normales mais conductrices
Y	XY	XY	100% garçons normaux et indemnes de la mutation

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

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

c) **Cas particulière** : Mariage femme conductrice (Xx)/Homme atteint (xY)

(Xx) (xY)	X	x	
x	xX	xx	50% femmes normales mais conductrices <b>+50% des femmes affectées</b>
Y	XY	xY	50% des hommes normaux et indemnes de la mutation <b>+50% des hommes affectés</b>

Situation rare si la mutation est sévère.

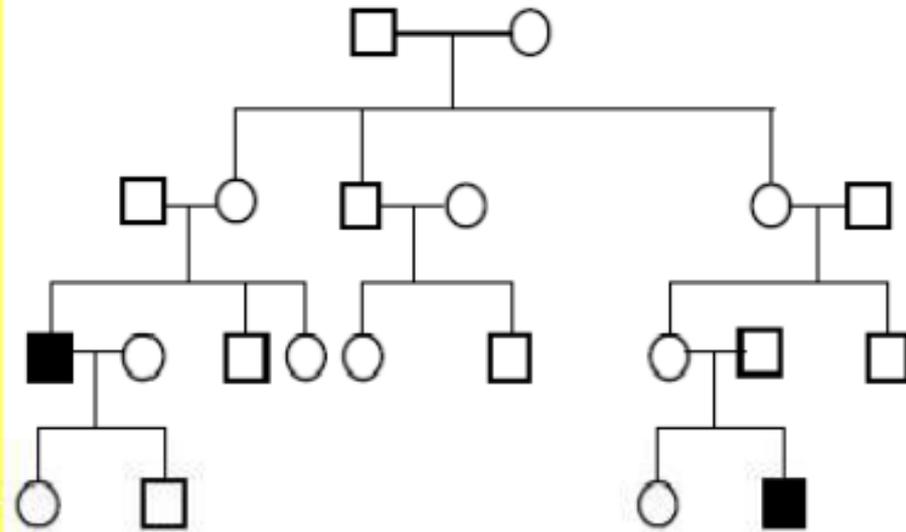
- Il existe des garçons atteints ( $\frac{1}{2}$ ).
- Il existe des filles malades ( $\frac{1}{2}$ ).
- Les filles normales sont conductrices.

Situation peu probable pour un gène rare, mais usuelle pour certains gènes fréquents (ex. daltonisme).

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

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

- Les hommes sont le plus souvent atteints
- Les hommes malades naissent de mères porteuses
- Les femmes porteuses peuvent présenter la maladie à cause de l'inactivation de l'X
- Jamais de transmission de père à fils



# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

## I. HÉRÉDITÉ RÉCESSIVE LIÉE À L'X (RLX)

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

#### B. 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 (XX).
- Il n'y a aucun sujet atteint dans la lignée paternelle (XY) et l'on n'observe jamais de transmission père-fils.

#### C. Risques de récurrence (figure)

Les risques pour une femme conductrice :

- 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.

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

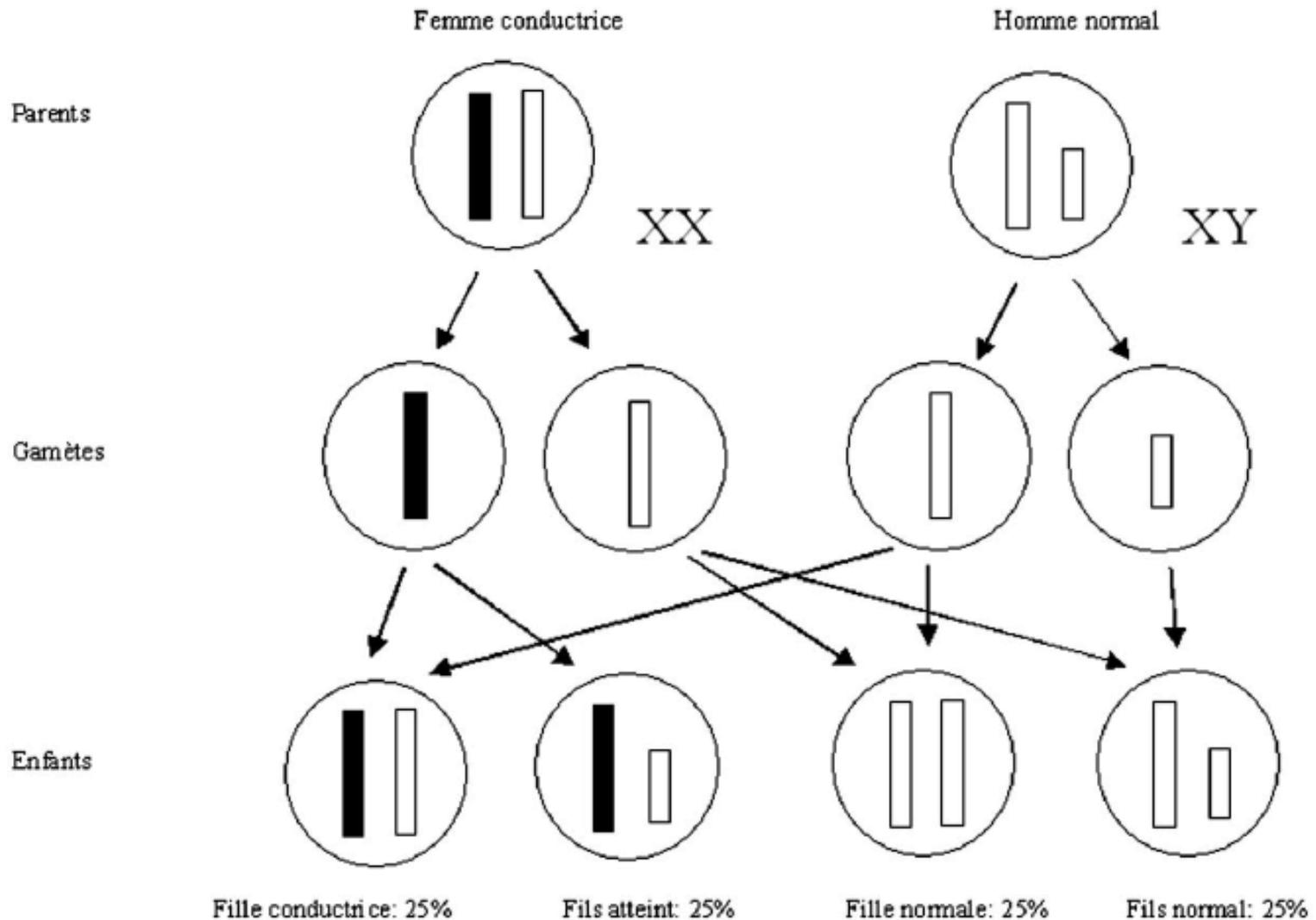


Figure : la transmission d'une maladie récessive liée à l'X (le chromosome X portant l'allèle morbide est en noir)

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

## I. HÉRÉDITÉ RÉCESSIVE LIÉE À L'X (RLX)

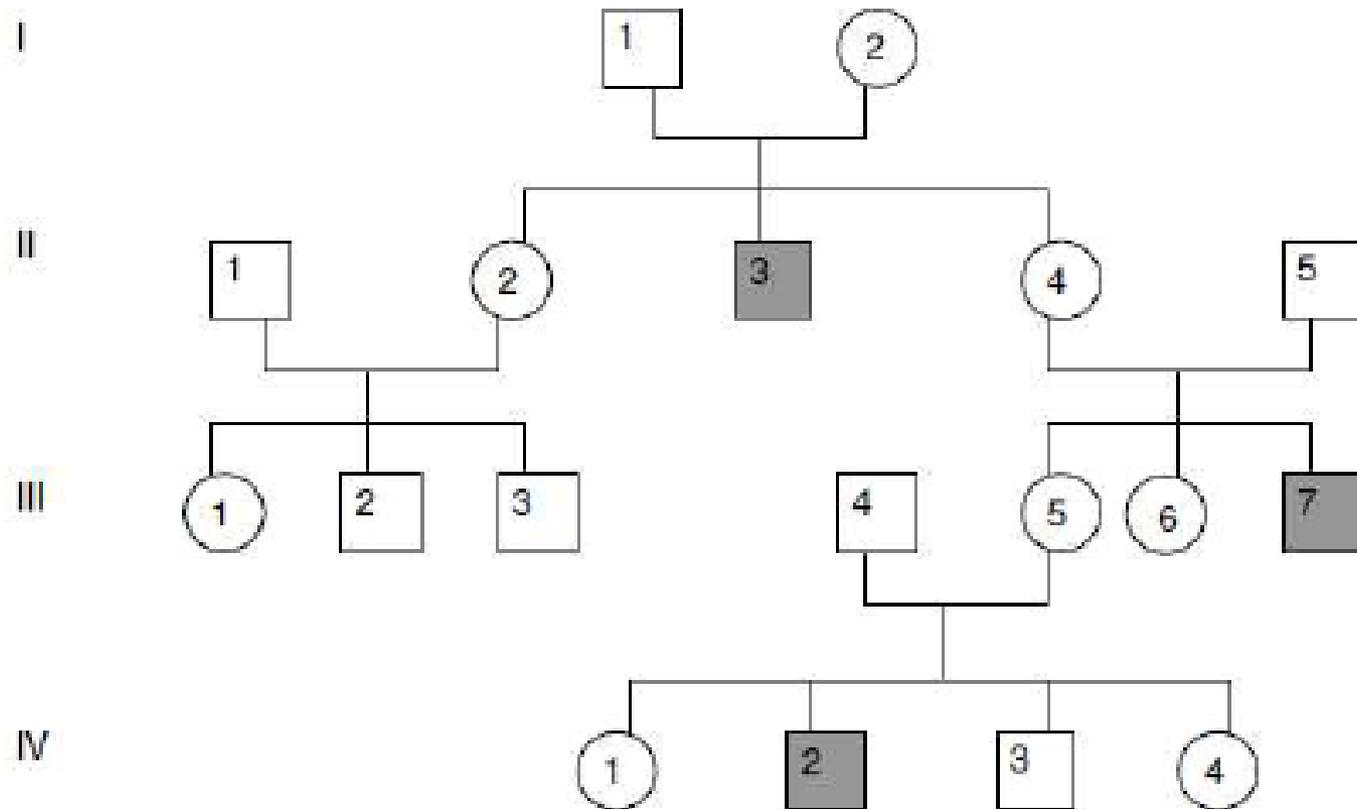
### 1. *HÉRÉDITÉ RÉCESSIVE LIÉE À L'X (RLX)*

#### C. Exemples de maladie RLX

- Déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) des globules rouges (Xq27)
- Angiokératose diffuse (Maladie de Fabry)
- Hémophilie A et B : due à la diminution ou à l'absence respectivement du facteur VIII et IX de la coagulation (Xq27).

# HÉRÉDITÉ LIÉE AU CHROMOSOME X

Arbre généalogique d'une famille présentant des cas de myopathie de Duchenne



Homme atteint



Homme ou femme non atteint