

Génétique humaine

L'homme est particulièrement difficile à étudier du point de vue génétique pour différentes raisons:

- on ne peut imposer un accouplement pour étudier la transmission d'un caractère,
- la durée d'une génération est longue, le nombre de descendants d'une même famille est faible,
- les études statistiques portent sur plusieurs familles regroupées de mêmes caractéristiques,
- les gènes sont très nombreux,
- l'environnement et les unions sont impossibles à contrôler.

La méthode la plus utilisée pour étudier le mode de transmission d'un certain nombre de caractères anatomique, physiologiques et biochimiques chez l'homme, est l'arbre généalogique qui permet de suivre le caractère envisagé sur plusieurs générations. Les mâles sont symbolisés par des carrés et les femmes par des cercles (figure 1). Une ligne horizontale entre deux individus représente un croisement. Les descendants sont reliés au croisement par une ligne verticale. Chaque génération reçoit un numéro d'ordre en chiffre romain et les individus d'une génération reçoivent un numéro en chiffre arabe.

On désigne sous le nom de fratrie, l'ensemble des frères et des sœurs dont un membre s'appelle germain quel que soit son sexe.

○	Sexe féminin	●	Fausse couche
□	Sexe masculin	◻/◻	Sujets décédés
◇	Sexe indéterminé	◻—○	Mariage
■ ●	Sujets malades	◻—○	Mariage consanguins
◻	Sujet hétérozygote	○—○	Jumeaux dizygotes
◎	Femme conductrice pour une maladie liée à l'X	○—○	Jumeaux monozygotes

Figure 1 : Symboles internationaux universels utilisés pour établir une généalogie

I- Hérité autosomale :

I.1- Maladies autosomales dominantes :

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 morbide 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) sont rares, et s'ils sont viables, ils sont plus sévèrement atteints par la maladie.

A- Aptitude gustative à la PTC :

Un exemple de caractère monofactoriel chez l'homme est l'aptitude gustative à la phénylthiourée appelée également phénylthiocarbamide (PTC). La PTC est une substance chimique élaborée par certaines plantes et se trouve dans le lait des animaux ayant consommé ces plantes. Cette substance est goitrigène (antithyroïdienne).

La sensibilité à la PTC est contrôlée par un couple d'allèles autosomiques. Si T est le gène sensible à la gustation et t le gène insensible, on a : TT homozygote dominant sensible ; Tt

hétérozygote dominant sensible ; tt homozygote récessif non sensible. La généalogie suivante montre la transmission de cette anomalie génétique sur trois générations (figure 2).

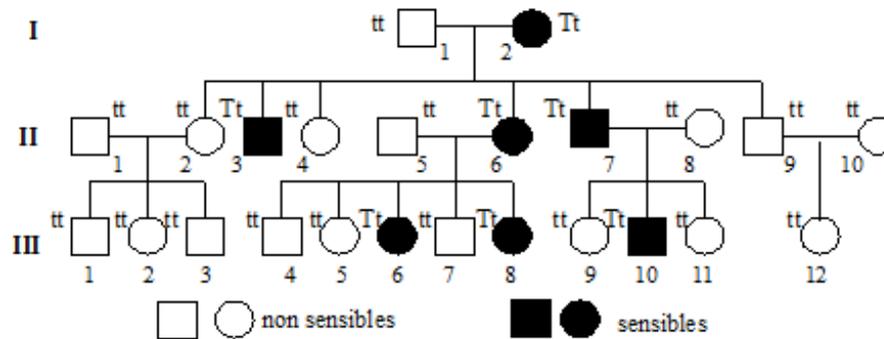


Figure 2 : Analyse d'une généalogie d'une famille sensible à la PTC

Les critères de reconnaissance d'une maladie autosomique dominante sont :

- 1- La maladie apparaît à chaque génération.
- 2- Si l'un des deux parents est atteint, il transmet la maladie à la moitié de ses enfants.
- 3- La maladie affecte aussi bien les filles que les garçons.

B- Autres exemples de maladies autosomiques dominantes :

La Chorée de Huntington, l'hypercholestérolémie familiale, la pseudo-achondroplasie, la polydactylie et la streptodactylie.

I.2- Mode de transmission d'une maladie autosomale récessive :

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 morbide.

A- Mucoviscidose :

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive due à un gène dénommé CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) localisé sur le chromosome 7. La protéine correspondante agit sur le mouvement des ions chlorure au niveau des glandes exocrines. Ce qui a pour conséquence est la production de sécrétions muqueuses anormalement visqueuses qui obstruent les voies respiratoires et les canaux du pancréas. La transpiration des malades atteints par la maladie est anormalement salée.

La généalogie suivante montre la transmission de cette anomalie génétique sur trois générations (figure 3).

Soit C : allèle déterminant la synthèse de la protéine CFTR et c : allèle responsable de la mucoviscidose.

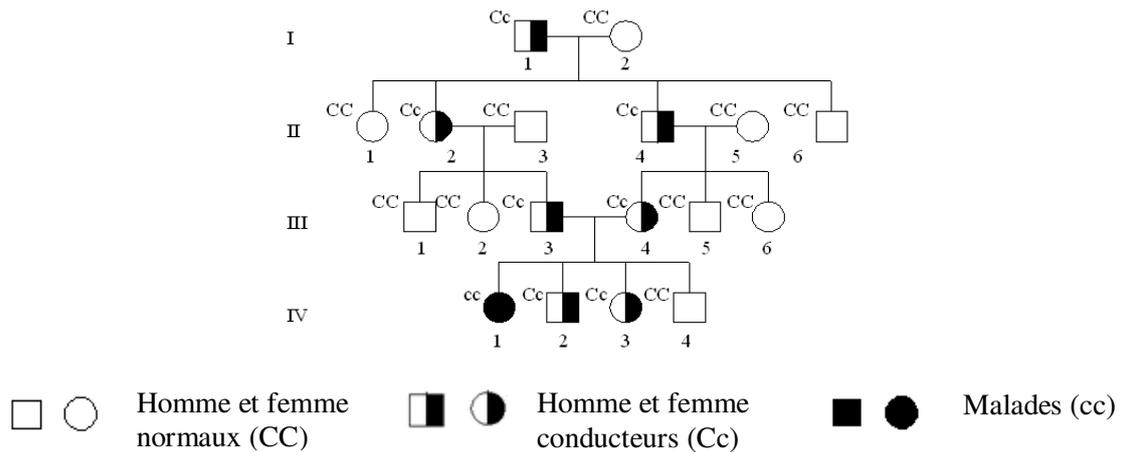


Figure 3 : Généalogie d'une maladie autosomique récessive

Les critères de reconnaissance d'une maladie qui se transmet selon un mode autosomique récessif sont :

- 1- Le caractère n'apparaît pas dans toutes les générations.
- 2- 1/4 de la fratrie est affecté.
- 3- Les parents de l'enfant atteint peuvent être consanguins.
- 4- Les hommes et les femmes ont la même probabilité d'être affectés.

B- Autres exemples de maladies autosomiques récessives :

La phénylcétonurie et l'albinisme (figure 4).

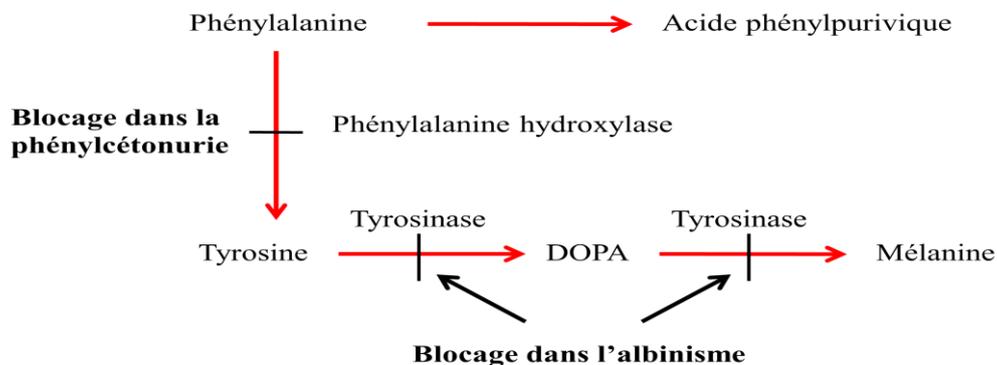


Figure 4 : Exemples de maladies du métabolisme de la phénylalanine

II- Hérité liée au sexe :

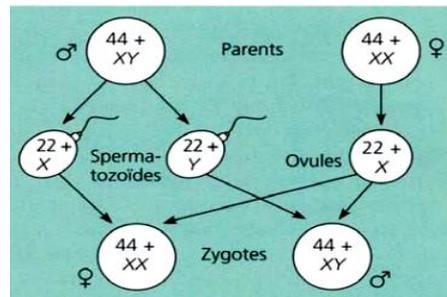
II.1- Déterminisme du sexe :

Les organismes à reproduction sexuée sont constitués de deux types d'individus différents : les mâles et les femelles. Il existe une grande variété de déterminants génétiques du sexe, situés sur des chromosomes sexuels et qui sont distribués différemment entre les deux sexes. Chez l'homme, on observe 46 chromosomes dont 22 paires sont appelés chromosomes autosomiques et les chromosomes de la dernière paire sont nommés chromosomes sexuels ou hétérochromosomes. La femme possède deux chromosomes X, elle est dite homogamétique (produit un seul type de gamètes). L'homme a un chromosome X et un chromosome Y, il est dit hétérogamétique (produit deux types de gamètes). Les femmes possèdent donc deux fois plus de copies des gènes présents sur le chromosome X que les hommes. Toutes fois,

l'inactivation d'un chromosome X (maternel ou paternel) connu sous le nom de **corpuscule de Barr** chez la femme, permet la compensation de dosage.

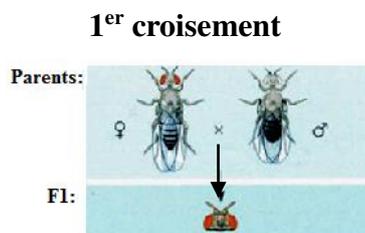
Cette inactivation est initiée dans une région appelée centre d'inactivation du chromosome X (XIC) située dans le brin long et a lieu au 16ème jour du développement embryonnaire. Ainsi chez une femme normale le nombre de corpuscule de Barr est de un, les femmes atteintes du syndrome de Turner (un seul chromosome x) ne possèdent aucun corpuscule de Barr, les femmes possèdent trois chromosomes X ont deux corpuscules de Barr et les hommes souffrant du syndrome de Klinefelter (deux X et un y) ont un corpuscule de Barr.

L'équilibre entre les deux sexes est maintenu dans la population avec 50 % mâles et 50 % femelles.

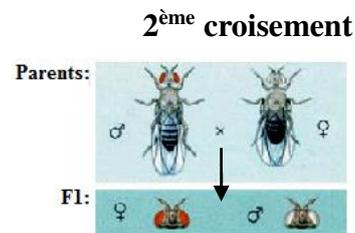


II.2- Expérience de Morgan :

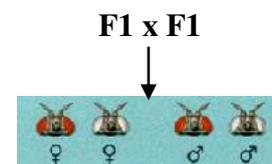
Morgan a croisé une femelle de type sauvage aux yeux rouges avec un mâle mutant aux yeux blancs. Le deuxième croisement est un croisement réciproque du premier.



Tous les individus de la génération 1 ont les yeux rouges.



Les femelles de la génération 1 ont les yeux rouges et les mâles, les yeux blancs.



Interprétation des résultats :

- Répartition différente selon le sexe.
- Si l'on ne tient pas compte du sexe, dans la F2 du 1^{er} croisement, on observe 3/4 (+) et 1/4 (w). Ségrégation monogénique.
- Dans le 2^{ème} croisement, la F2 est constituée de 1/2 (w) et 1/2 (+). Résultats d'un test-cross.

Un seul gène est responsable de la coloration des yeux chez la drosophile. Pour expliquer ces différents résultats, on admet que le gène w est porté par un chromosome sexuel X et n'a pas

d'équivalent sur le chromosome Y.

II.3- hérédité liée au sexe chez l'homme :

II.3.1- Hérité liée à l'Y :

Chez l'homme, le mâle transmet son chromosome Y à ses fils seulement. Ce chromosome porte les gènes essentiels à la détermination du sexe masculin. Un gène lié à l'Y n'a pas d'allèle sur le chromosome X, un tel gène est dit holandrique.

On ne connaît pas de "maladie" transmises par le chromosome Y mais des caractères comme l'hypertrichose des oreilles qui sont transmis aux garçons par leur père.

II.3.2- Hérité liée à l'X :

En pratique, on préfère utiliser le terme « liaison au chromosome X », car c'est le seul linkage qui a des conséquences cliniques. La plupart des anomalies génétiques liées à l'X suivent un mode de transmission récessive. Elles s'expriment chez tous les hommes qui portent le gène mais les femmes ne sont affectées que si elles homozygotes. Un homme qui n'a qu'un représentant de tout gène lié à l'X, est dit hémizyote. La femme peut être homozygote ou hétérozygote.

III.3.2.1- Hérité dominante liée à l'X :

Ce mode de transmission implique que l'individu malade soit porteur d'un seul gène muté situé sur le chromosome X. Ce type de maladie génétique concerne donc à la fois les femmes et les hommes (figure 5).

Exemples de maladies dominantes liées à l'X : Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique, Dysplasie ectodermique anhydrotique.

Soit l'allèle « A » responsable d'une maladie dominante liée à l'X et « a » l'allèle normal.

La femme peut avoir les génotypes suivants : $X^A X^A$ ou $X^A X^a$ (atteinte de la maladie), ou bien $X^a X^a$ (normale). Par contre l'homme ne possède que deux génotypes : $X^A y$ (atteint de la maladie) ou $X^a Y$ (normal).

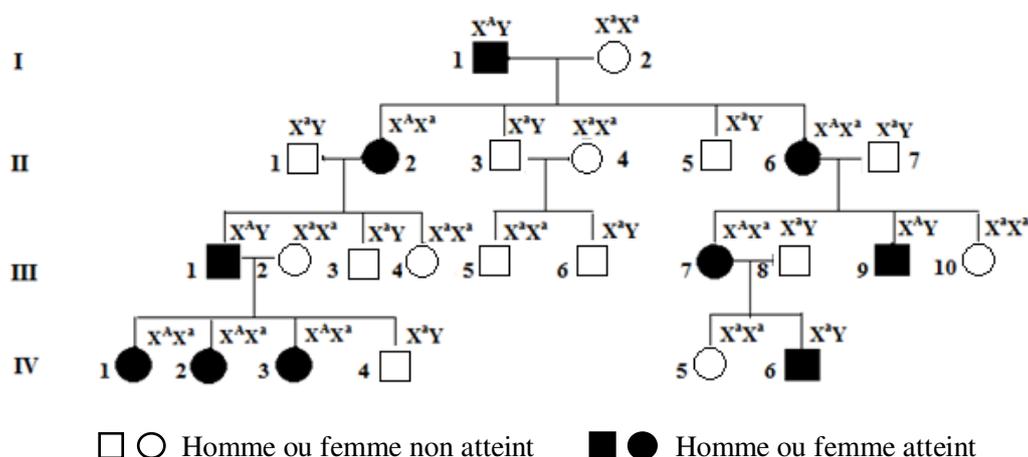


Figure 5 : Exemple d'un arbre Généalogique de maladie dominante liée à l'X

Une femme atteinte transmet la maladie à 50% de ses enfants, fille ou garçon.

Un homme atteint transmet la maladie à toutes ses filles, tous ses garçons sont indemnes.

II.3.2.2- Hérité récessive liée à l’X :

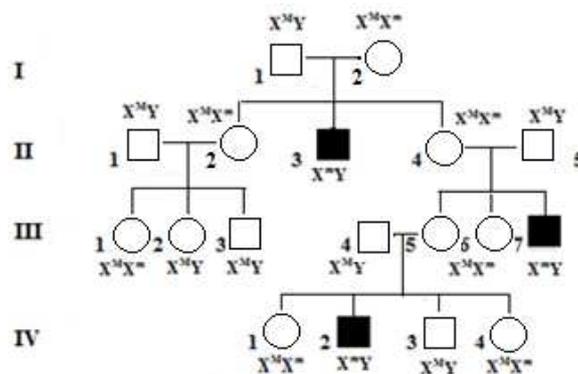
Ce mode de transmission concerne la mutation d’un gène situé sur le chromosome X. Ce type de transmission affecte donc exclusivement les hommes. Les femmes sont soit porteuse saine, soit non affectée par la maladie.

A- la myopathie de Duchenne :

La myopathie de Duchenne une maladie musculaire du groupe des dystrophies musculaires progressives et souvent invalidantes. Bien que de rares cas féminins aient été décrits, on peut considérer qu’il s’agit d’une “maladie de garçon” (figure 6). La faiblesse des muscles respiratoires ou une atteinte du muscle cardiaque peuvent provoquer le décès. Un myopathe ne survit généralement pas au delà de la 20^{ème} année.

M : allèle normal

m : allèle responsable de la myopathie de Duchenne



□ Homme normal ■ Homme myopathe (X^mY) ○ Femme normale porteuse (X^MX^m)

Figure 6 : Arbre généalogique d’une famille présentant des cas de myopathie de Duchenne

Les critères de reconnaissance d’une maladie récessive liée au sexe sont :

- 1- La maladie est très fréquente surtout chez les garçons.
- 2- La maladie n’est pas transmise directement de père en fils.
- 3- Un homme atteint transmet le gène à toutes ses filles qui le transmettent à la moitié de leurs garçons.

B- Autres exemples de maladies récessives liées à l’X :

L’hémophilie A et B, le daltonisme, l’incontinentia pigmenti et le déficit en G6PD.

II.4- Caractères influencés par le sexe :

Beaucoup de caractères déterminés par des gènes autosomiques sont exprimés avec des fréquences entièrement différentes chez l’homme et la femme, on dit alors qu’ils sont influencés par le sexe. Un même allèle est dominant chez le mâle et récessif chez la femelle ou inversement.

Exemple :

Calvitie dominante chez les hommes et récessive chez les femmes. Soit C' : allèle déterminant la calvitie. C : allèle normal.

Génotypes	Homme	Femme
$C'C'$	Chauve	Chauve
$C'C$	Chauve	Normale
CC	Normal	Normale