

## La génétique Humaine

La génétique humaine est l'étude de la transmission des caractères héréditaires et surtout des maladies et des anomalies héréditaires chez l'espèce humaine.

### I- Caractéristiques de la génétique humaine.

#### 1- Quelques difficultés de l'étude de la génétique humaine

- L'Homme n'obéit pas à l'expérimentation car on ne peut pas réaliser des croisements orientés ( $F_1 \times F_1$ , test-cross...).
- Nombre limité des naissances (difficulté d'application des lois de Mendel).
- Longue durée de grossesse et de génération.
- Nombre élevé de chromosomes ce qui permet d'avoir un grand nombre de combinaisons des gamètes ( $2^{23}$ ) et des œufs ( $2^{46}$ ).

#### 2- Outils d'étude de la génétique humaine.

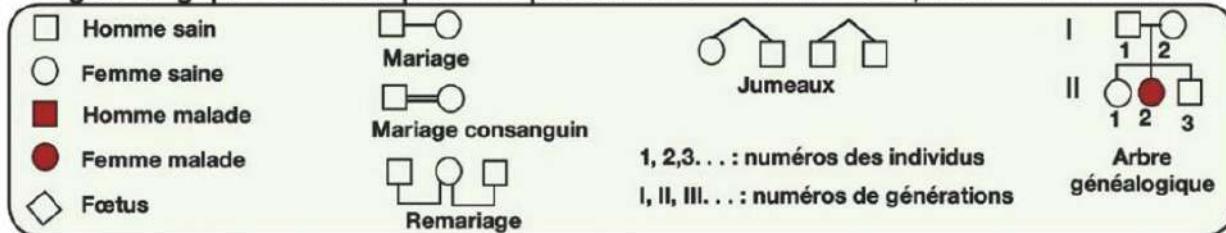
L'étude de la génétique humaine est basée sur l'analyse des arbres généalogiques (pédigrées), sur l'analyse des caryotypes et sur les nouvelles techniques de la biologie moléculaire : analyse d'ADN, activité enzymatique, cartographie génétique, caryotype spectral...

##### a- L'arbre généalogique

Un arbre généalogique est une représentation graphique des liens familiaux concernant la généalogie ascendante ou descendante d'un individu.

L'examen du pédigrée d'une famille permet de mettre en évidence les modes de transmission d'une maladie héréditaire (autosomique, gonosomique, récessif ou dominant) et d'évaluer la probabilité de sa transmission à la descendance grâce à un échiquier de croisement.

Un arbre généalogique est établi par des spécialistes en utilisant les symboles universels suivants:



##### b- Le caryotype

Le caryotype est une représentation de l'ensemble des chromosomes d'une cellule, classés en ordre décroissant selon leur taille, la position du centromère et les bandes colorées.

L'examen du caryotype humain permet de détecter les anomalies chromosomiques (nombre ou structure des autosomes ou des gonosomes).

##### c- L'analyse d'ADN

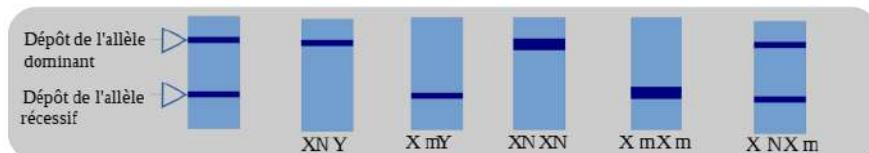
L'ADN ne peut être observé au microscope, c'est pourquoi il existe différentes techniques permettant de détecter des mutations responsables de maladies ou d'anomalies héréditaires et par la suite la détermination du génotype de l'individu étudié. Parmi ces techniques on note :

##### - La PCR (Réaction par Polymérisation en Chaîne)

C'est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, qui permet de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'un échantillon pris de la cellule d'un individu (parents, fœtus...).

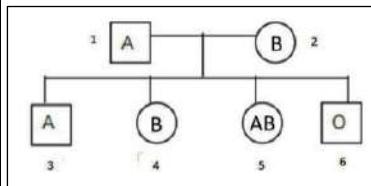
##### - L'électrophorèse

C'est une méthode de biologie moléculaire qui permet de séparer les fragments d'ADN (allèles). L'électrophorèse repose sur le principe des charges électriques et des déplacement de ces fragments selon leur taille.



## II- L'analyse des pedigrees: arbres généalogiques

### 1- Méthode d'analyse d'un pedigree : exemple système ABO



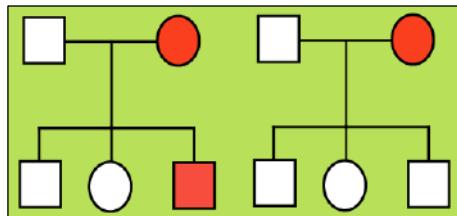
### 2- Méthode d'analyse d'un pedigree : exemple des maladies

	Différents cas	Mariages et résultats	Interprétations
Maladies non liées au sexe	Gène récessif autosomal	<p>Un pedigree montrant l'hérédité d'une maladie récessive. Les individus malades sont indiqués par des cercles noirs. Les individus sains sont indiqués par des rectangles blancs. Les individus porteurs sont indiqués par des cercles ou des rectangles partiellement noircis.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* L'allèle de la maladie est récessif, car il y a :</li> <li>- Présence d'un enfant malade (<math>\text{II}_2</math>) issu d'un couple sain (<math>\text{I}_1, \text{I}_2</math>).</li> <li>- Présence d'un sujet sain hétérozygote.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>* L'allèle de la maladie est porté par un autosome (non lié au sexe), car il y a :</li> <li>- Naissance d'une fille malade (<math>\text{II}_2</math> ou <math>\text{III}_1</math>) d'un père sain (<math>\text{I}_1</math> ou <math>\text{II}_1</math>).</li> <li>- Naissance d'un garçon sain (<math>\text{III}_2</math>) d'une mère malade (<math>\text{II}_2</math>).</li> </ul>
	Gène dominant autosomal	<p>Un pedigree montrant l'hérédité d'une maladie dominante. Les individus malades sont indiqués par des cercles ou des rectangles noirs. Les individus sains sont indiqués par des rectangles blancs.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* L'allèle de la maladie est dominant, car il y a :</li> <li>- Présence d'un enfant sain (<math>\text{II}_2, \text{II}_3</math>) issu d'un couple malade (<math>\text{I}_1, \text{I}_2</math>).</li> <li>- Présence d'un sujet malade hétérozygote.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>* L'allèle de la maladie est porté par un autosome (non lié au sexe), car il y a :</li> <li>- Naissance d'une fille saine (<math>\text{II}_2</math> ou <math>\text{III}_1</math>) d'un père malade (<math>\text{I}_1</math> ou <math>\text{II}_1</math>).</li> <li>- Naissance d'un garçon malade (<math>\text{III}_2</math>) d'une mère saine (<math>\text{II}_2</math>).</li> </ul>
Maladies liées au sexe	Gène récessif gonosomal lié à X	<p>Un pedigree montrant l'hérédité d'une maladie récessive liée à l'X. Les individus malades sont indiqués par des cercles noirs. Les individus sains sont indiqués par des rectangles blancs.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* L'allèle de la maladie est récessif, car il y a :</li> <li>- Présence d'un enfant malade (<math>\text{II}_2</math>) issu d'un couple sain (<math>\text{I}_1, \text{I}_2</math>).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>* L'allèle de la maladie est porté par un gonoosome (lié à X), car il y a :</li> <li>- Toutes les filles issues d'un père sain (<math>\text{I}_1, \text{II}_4</math>) sont saines (<math>\text{II}_3, \text{III}_4</math>).</li> <li>- Tous les garçons issus d'une mère malade (<math>\text{II}_2</math>) sont malades (<math>\text{III}_5</math>). (Hérédités ou relations : mère-fils et père-fille).</li> </ul>
	Gène dominant gonosomal lié à X	<p>Un pedigree montrant l'hérédité d'une maladie dominante liée à l'X. Les individus malades sont indiqués par des cercles ou des rectangles noirs. Les individus sains sont indiqués par des rectangles blancs.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* L'allèle de la maladie est dominant, car il y a :</li> <li>- Présence d'un enfant sain (<math>\text{II}_2</math>) issu d'un couple malade (<math>\text{I}_1, \text{I}_2</math>).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>* L'allèle de la maladie est porté par un gonoosome (lié à X), car il y a :</li> <li>- Toutes les filles issues d'un père malade (<math>\text{I}_1</math>) sont malades (<math>\text{II}_3, \text{II}_4</math>).</li> <li>- Chaque mère saine (<math>\text{II}_1</math>) tous ses garçons sont sains (<math>\text{III}_2, \text{III}_3</math>).</li> <li>- Chaque garçon malade (<math>\text{III}_5</math>) est issu d'une mère malade (<math>\text{II}_4</math>). (Hérédités ou relations : mère-fils et père-fille).</li> </ul>
	Gène gonosomal lié à Y	<p>Un pedigree montrant l'hérédité d'une maladie liée au Y. Les individus malades sont indiqués par des cercles ou des rectangles noirs. Les individus sains sont indiqués par des rectangles blancs.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* L'allèle de la maladie est porté par un gonoosome (lié à Y), car il y a :</li> <li>- Toutes les filles sont saines.</li> <li>- Tous les garçons malades (<math>\text{II}_1, \text{II}_2</math>) sont issus d'un père malade (<math>\text{I}_1</math>). (Hérédités ou relations : père-fils).</li> </ul>

### **3- Cas de pedigree où l'allèle de la maladie peut être dominant ou récessif**

L'allèle de la maladie peut être récessif si la mère malade est homozygote et la fille saine est hétérozygote

L'allèle de la maladie peut être dominant si la mère malade est hétérozygote et la fille saine est homozygote



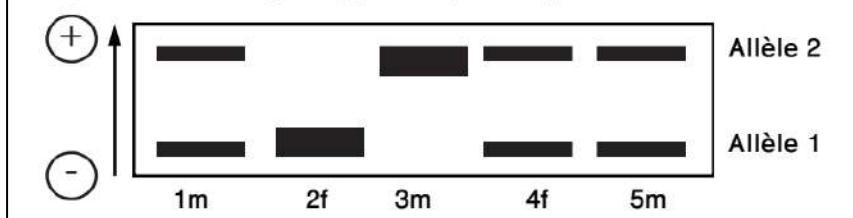
### **III- L'analyse d'ADN (recherche de types d'allèles).**

L'analyse de l'ADN passe par plusieurs étapes :

- > Extraction de l'ADN : en utilisant l'éthanol et l'acétate pour isoler l'ADN des histones;
  - > Amplification du gène étudié (technique de PCR).
  - > La migration des allèles étudiés sur un gel (- électrophorèse) : si les deux allèles sont différents, on obtient deux bandes.

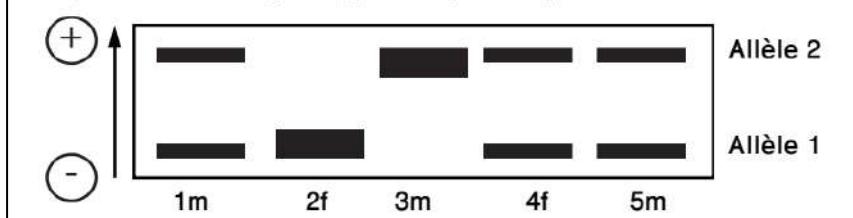
## **Application :**

**a) Exemple 1:** Pour une maladie à transmission dominante, on a analysé l'ADN de 5 individus. sachant que les individus 1 et 2 sont sains, déterminer le génotype et le phénotype des autres individus.



.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

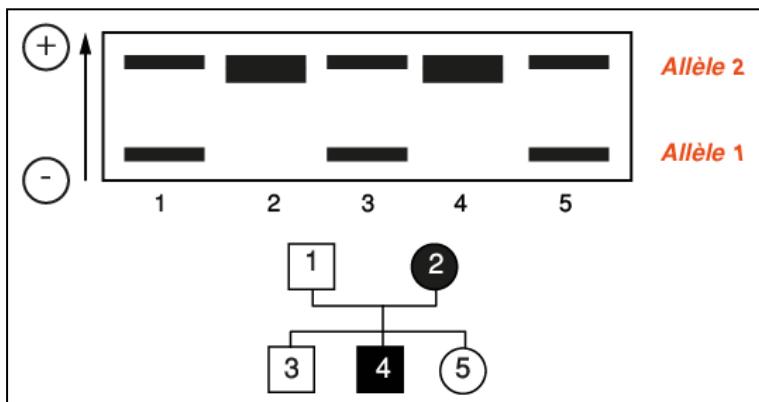
**a) Exemple 1:** Pour une maladie à transmission dominante, on a analysé l'ADN de 5 individus. sachant que les individus 1 et 2 sont sains, déterminer le génotype et le phénotype des autres individus.



.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Exemple 3:** Pour une maladie héréditaire, on a analysé l'ADN de 5 individus.

Déterminer les génotypes de cette famille ?

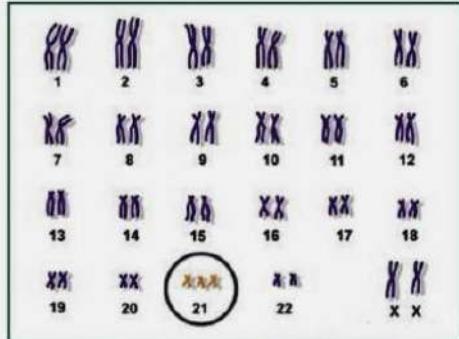


.....  
.....  
.....  
.....  
.....

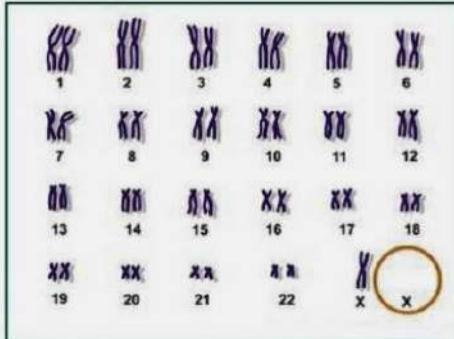
## **IV- L'étude des caryotypes**

- + Le caryotype peut être réalisé sur les cellules des embryons et fœtus (sang, liquide amniotique) donc faciliter le **diagnostique pré-natal**, en complément des **échographies** et des **embryoscopies**.
  - + Elle permet de mettre en évidence deux types d'**anomalies** : celle de **structure** et celle du **nombre** qui sont considérées comme des **mutations chromosomique**.

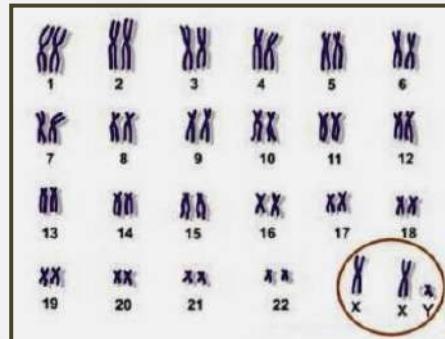
## 1- Quelques cas d'anomalies du nombre de chromosomes



## Caryotype de Down



## Caryotype de Turner

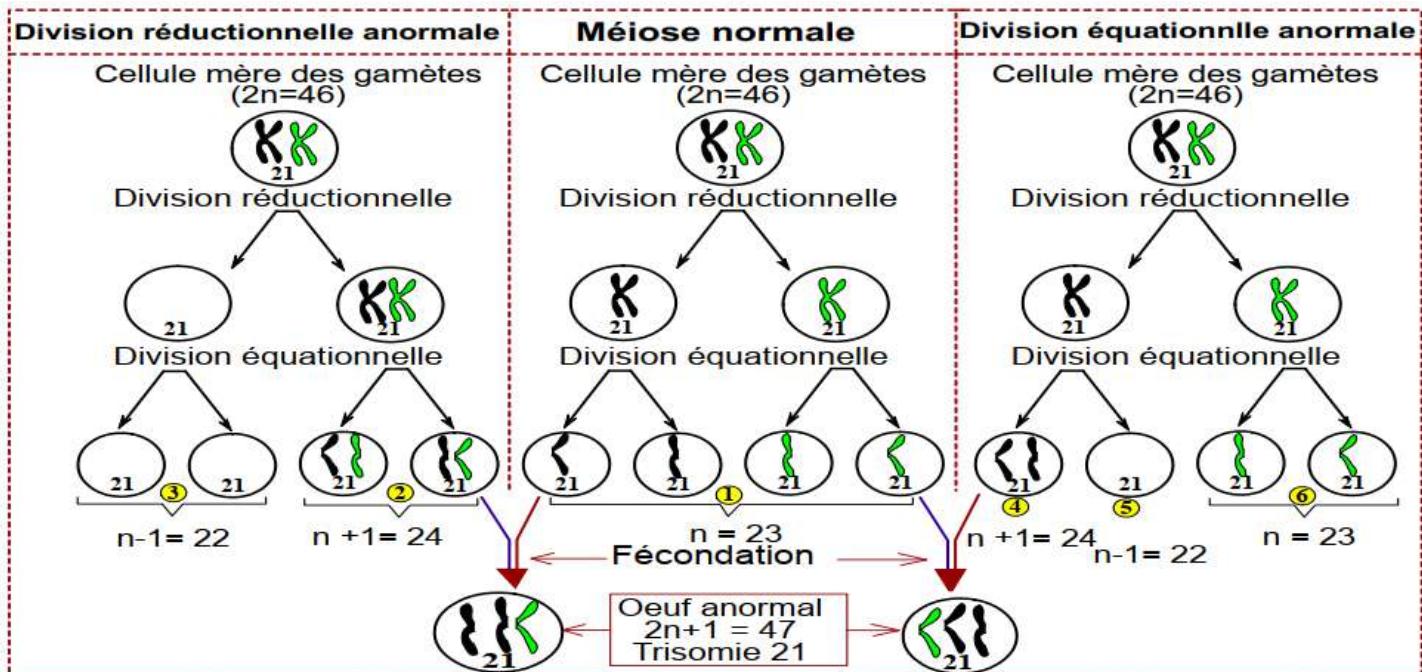


## Caryotype de Klinefelter

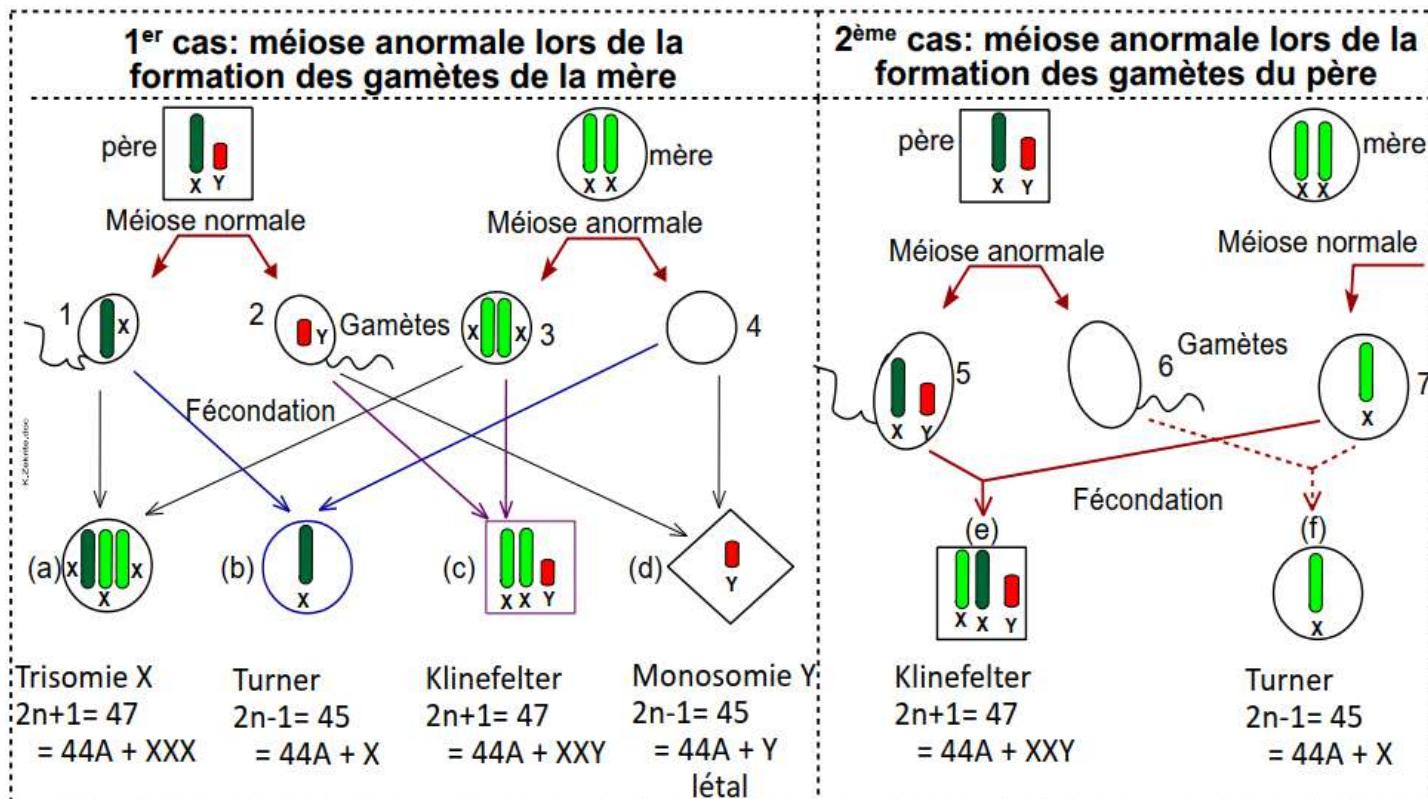
Anomalies et conséquences	Formule chromosomiques	Interprétations
<b>Anomalies du nombres des chromosomes</b> <p><b>Mongolisme :</b> Trisomie 21 ou syndrome de Down Les sujets atteints ont des traits physiques caractéristiques (yeux bridés, cou court, pli unique dans les paumes de la mains...), retard mental et des malformations viscérales, cardiaques...</p>	<p><b>Pour le mâle :</b> <math>2n+1=22AA + A + XY=47</math> ou <math>2n+1=45A + XY=47</math></p> <p><b>Pour la femelle :</b> <math>2n+1=22AA + A + XX=47</math> ou <math>2n+1=45A + XX=47</math></p>	<p>La trisomie 21 résulte d'un défaut de ségrégation de paire d'autosome 21 (non-disjonction) lors de la méiose (division réductionnelle ou équationnelle) chez un parent, ce qui donne des gamètes anormaux (<math>n+1</math>).</p>
<b>Anomalies du nombres des gonoosomes</b> <p><b>Syndrome de Klinefelter</b> Les sujets atteints sont des mâles ayant quelques caractères sexuels féminins, de grande taille, infertiles avec un retard pubertaire et mental...</p> <p><b>Syndrome de Turner</b> Les sujets atteints sont de sexe féminin caractérisées par :  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Petite taille</li> <li>- Faiblesse des caractères sexuels secondaires</li> <li>- Infertilité</li> <li>- Retard mental...</li> </ul> </p>	<p><math>2n+1=22AA + XXY=47</math> ou <math>2n+1=44A + XXY=47</math></p> <p><math>2n-1=22AA + X = 45</math> ou <math>2n-1=44A + X = 45</math></p>	<p>Ces deux anomalies ou tares résultent d'un défaut de ségrégation de paire de gonoosome XX ou XY (non-disjonction) lors de la méiose (division réductionnelle ou équationnelle) chez l'un des deux parents, ce qui donne des gamètes anormaux (<math>n+1</math>) et (<math>n-1</math>).</p>

## Interprétation de l'anomalie chromosomique du nombre :

### -1- Cas des Autosomes



### -2- Cas des gonosomes :



47, XXY Klinefelter	masculin	petits testicules sans spermatogonies	1/700 stérilité, intersexuation
47, XYY Jacob	masculin	testicules normaux syndrome de tueur	1/500 fertile, phénotype normal
47, XXX Triple X	féminin	ovaires normaux	1/500 fertile grande taille
45, XO Turner	féminin	Régression des ovaires après leur différenciation	1/2700 nanisme, impubérisme

	♂	0	XX	YY	XY		♂	0	XX
X			Turner	XXX	XXX	Klinefelter			XXX
Y				YYY	YYY				Klinefelter

## 2-Quelques cas d'anomalies de structures chromosomiques

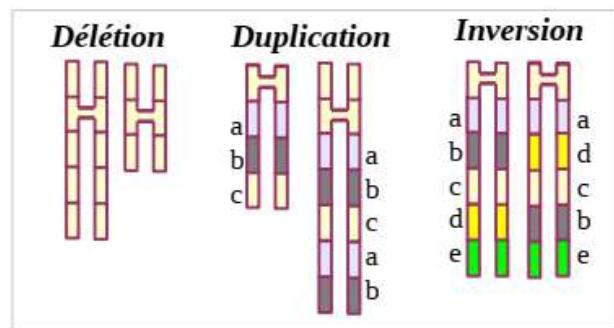
+ Ces anomalies considérées comme des **mutations chromosomiques** sont de deux types :

### Les anomalies de structure affectant le même chromosome

+ Elles peuvent s'exprimer par :

- **délétions** (=perte d'une partie chromosomique) ;
- **duplications** (=ajout d'une partie chromosomique) ;
- **inversions** (changement d'orientation chromosomique).

+ Les **délétions** peuvent causer des maladies telles que le "**cri du chat**" qui s'explique par une perte du membre court du **chromosome 5**.

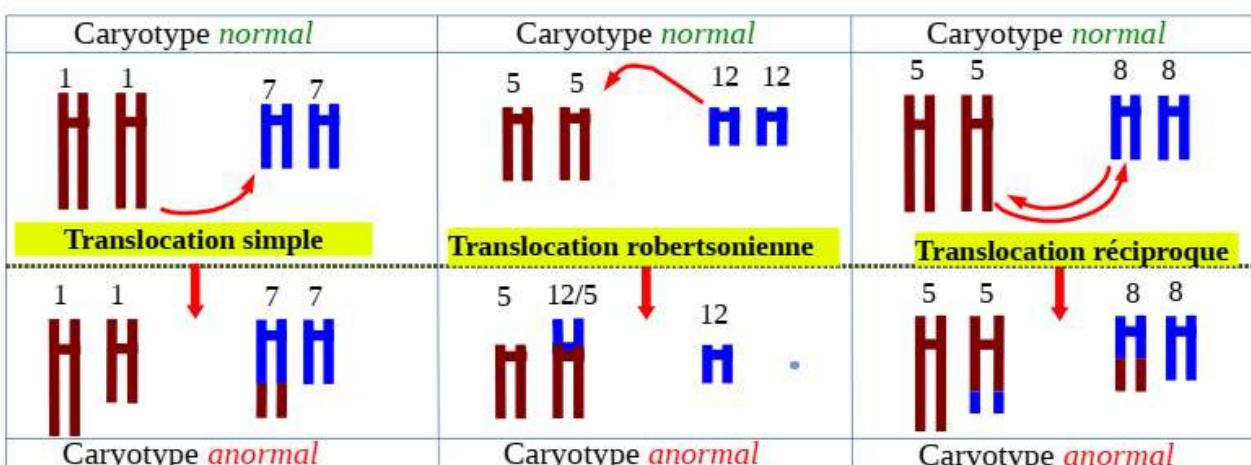


### Les anomalies de structure affectant deux chromosomes non homologues

+ Elles peuvent s'exprimer par des translocations entraînant l'insertion de chromosomes ou des parties de chromosome sur un chromosome différent (non homologue). On distingue trois types de translocation : **réciproque, simple ou robertsonienne**.

+ L'individu qui connaît ces translocations ne souffre d'aucun **retard mental** ou de **malformation congénitale**, car la garniture chromosomique est globalement **équilibrée** chez lui, mais il forme certains gamètes **anormaux** connaissant un **excès** ou un **perte** (déficit) de matériel héréditaire.

+ les **gamètes déséquilibrés**, après fécondation, donneront des enfants qui auront une garniture chromosomique **déséquilibrée** donc souffriront de retard mental et de malformation congénitales.



## IV- Dépistage et diagnostic prénatal d'anomalies chromosomiques.

Le diagnostic prénatal (DPN) est l'ensemble des pratiques médicales ou des techniques ayant pour but de détecter *in-utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection grave (anomalie génétique ou malformation congénitale), afin de donner aux futurs parents le choix d'interrompre ou non la grossesse et de permettre une meilleure prise en charge médicale de la pathologie si la grossesse est poursuivie.

### 1- Les motivés de diagnostics prénatals

Ces diagnostics s'effectuent dans les cas suivants :

- Aux parents qui ont déjà eu un enfant atteint ou dans la famille desquels la présence d'une maladie génétique est signalée.
- Aux femmes que leur âge élevé (dépasse 38 ans) range dans une catégorie « à risque » (le risque le plus fréquent étant la trisomie 21).
- Aux femmes dont un événement ou un symptôme inquiétant en cours de grossesse le justifie.
- Dans le cadre du dépistage d'une maladie qui atteint électivement une population donnée.

## 2- Des techniques de dépistage

### a- Méthodes non invasives.

- L'échographie se fait grâce à un système de sonde placé sur le ventre de la femme, un faisceau d'ondes ultra-sonores qui se traduisent en image de fœtus. Cette technique permet d'apprécier le bon développement du fœtus et de rechercher la présence d'anomalies morphologiques externes et internes telles que des malformations des membres, des malformations cardiaques ou rénales.
- L'embryoscopie ou foetoscopie consiste à introduire un système optique par le col utérin de la femme enceinte afin d'observer l'embryon dans son sac amniotique (poche des eaux). Elle permet le diagnostic visuel précoce de certaines anomalies graves de la tête, des membres...
- Le prélèvement de sang maternel consiste à analyser des substances particulières caractéristiques de la grossesse (hCG, AFP...) pour détecter chez le fœtus la trisomie 21...

### b- Méthodes invasives.

Ces méthodes, qui ont pour but de déceler les anomalies chromosomiques et génétiques à partir du caryotype et d'analyse d'ADN (PCR, électrophorèse...), ne sont normalement pratiquées que s'il existe des signes d'alerte d'atteinte du fœtus.

- La choriocentèse : Biopsie des villosités choriales ou de trophoblaste.
- L'amniocentèse : Prélèvement, sous contrôle échographique, d'un échantillon de liquide amniotique et de l'examiner en laboratoire pour dépister d'éventuelles anomalies du fœtus.
- La cordocentèse : Prélèvement, sous contrôle échographique, d'un échantillon du sang fœtal par ponction de la veine du cordon ombilical pour détecter les altérations chromosomiques, des maladies de la peau, les cas d'hémophilie, d'hépatites, la rubéole, la toxoplasmose, le VIH, les infections congénitales...

