

29 29

THEME 2 : LA GÉNÉTIQUE HUMAINE

Les difficultés de la génétique humaine :

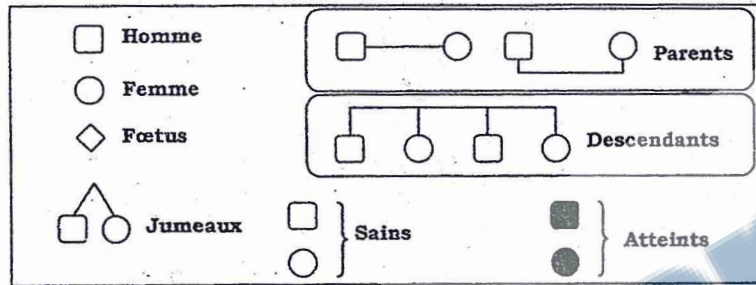
Pour l'espèce humaine, la faible fécondité....., la durée assez longue des générations..... l'incapacité de diriger à volonté les unions..... entre les individus, les naissances limitées....., le développement lent..... de l'être humain ... constituent des difficultés dans la génétique humaine.

La génétique humaine à aujourd'hui pour principal objectif l'étude des maladies..... héréditaires (environ 3500) et des anomalies chromosomiques..... en se basant sur l'étude des pedigrees....., l'analyse de l'ADN et des cariotypes.

Problème scientifique :

- Comment étudier la transmission d'un caractère héréditaire chez l'homme ?
- Quels sont les dangers d'un mariage consanguin ?
- Peut-on détecter les anomalies génétiques et chromosomiques pendant la vie foetale ?

Conventions :



I) La transmission des anomalies géniques

1) Hérité ... autosome

a. Cas d'un gène ... récessif

La Phénylcétonurie est une maladie héréditaire grave. Le pedigree ci-contre présente une famille dont certains individus sont affectés par cette maladie

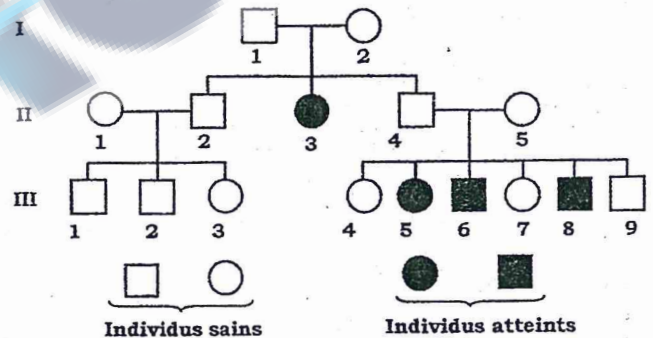
1) Le gène de la maladie est-il dominant ou récessif ?

Les parents I1 et I2, phénotypiquement sains, ont donné un enfant II3 malade, ceci montre que le gène de la maladie existe chez au moins l'un des parents mais il est

masqué par le gène normal, il est donc récessif.

On pose : N: gène normal: dominant

n: gène de la maladie: récessif } $N > n$



2) Est-il autosomal ou lié au sexe (porté par X ou Y) ?

Hyp1: Le gène de la maladie est porté par le chr. sexuel Y

Si cette hypothèse est valable alors:

- n'affecte que le sexe masculin possédant Y

- se transmet de père en fils (tel père tels fils)

or dans notre cas la maladie affecte les deux sexes tq II3 et III6

d'où l'hypothèse 1 est rejetée

Hyp2: Le gène de la maladie est porté par le chr. sexuel X

La fille II3 de phénotype malade est de génotype X_n . Elle a hérité un X_n de chacun de ses parents par conséquent son

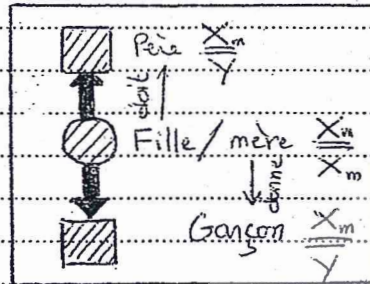
père doit être de génotype $\frac{X^m}{Y}$ donc phénotypiquement malade or ce n'est pas le cas γ puisque son père est sain. Cette contradiction infirme l'hypothèse 2.

Règles:

Dans le cas d'une maladie contrôlée par un gène récessif porté par X alors:

- Toute fille malade de génotype $\frac{X^m}{X^m}$ doit avoir un père malade $\frac{X^m}{Y}$

- Tous les garçons issus d'une mère malade doivent être malades



مكتبة 18 جانفي
مدرج رقم الهاتف 22.740.485
صفاقس الهاتف

Hyp 3. La voie de la maladie est portée par un autosome.

Par élimination des Hyp 1 et 2 on retient l'Hyp 3.

Vérification:

Couple (I_1, I_2) : Les parents I_1 et I_2 de phénotype [N] et donnant enfant [m], doivent être hétérozygotes (porteurs) $\frac{N}{m}$

$I_2 \backslash I_1$	N	m
N	$\frac{N}{N}$ [N]	$\frac{N}{m}$ [N]
m	$\frac{N}{m}$ [N]	$\frac{m}{m}$ [m]

Ce couple peut donner des enfants [N]

et d'autres [m] ce qui est le cas.

L'hyp 3 est donc confirmée

Conclusion Globale: la maladie étudiée est déterminée par un gène récessif porté par un autosome.

www.BAC.org.tn
Page BAC-TUNISIE
Tél: 25 361 197 / 53 371 502

3) Ecrivez les génotypes des individus $I_1, I_2, II_4, II_5, III_5, III_8$ et III_9

Individus	I_1, I_2, II_4 et II_5	III_5, III_8	III_9
Génotypes	$\frac{N}{m}$	$\frac{m}{m}$	$\frac{N}{N}$ ou $\frac{N}{m}$

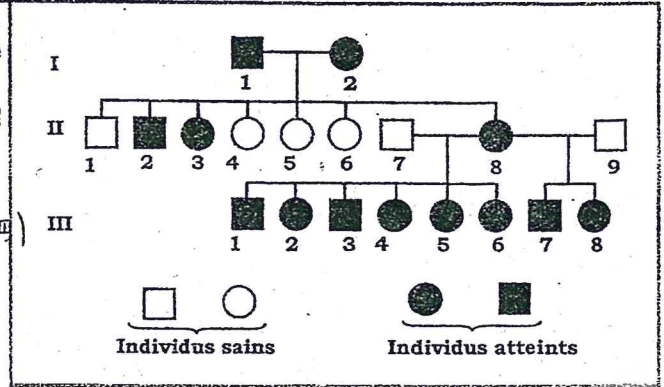
b. Cas d'un gène dominant

Le pedigree ci contre et celui d'une famille dont certains membres sont atteints par une maladie héréditaire appelée Épithélioma adénoïde cysticum.

1) L'allèle responsable de cette maladie est-il dominant ou récessif ?

Les parents I_1 et I_2 sont malades mais ont donné des enfants sains (II) d'où l'allèle normal existe à l'état masqué chez au moins l'un des parents. Il est donc nécessaire d'où l'allèle de la maladie est dominant.

Sont: M : allèle de la maladie ; n : allèle normal $M > n$



2) Démontrez s'il s'agit d'un cas d'hérédité autosomale ou d'hérédité liée aux chromosomes sexuels.

Hyp 1: L'allèle de la maladie est porté par le chromosome X. la présence de femme atteinte (q. I_2 infirme cette hypothèse puisque la femme ne possède pas Y (ou père malade fils sain.)

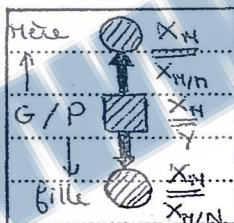
Hyp 2: l'allèle de la maladie est porté par le chromosome X. le père I_1 malade de génotype $X^M Y$ transmet l'allèle M à toutes ses filles, ces dernières doivent être toutes malades or ce n'est pas le cas, ces filles II_4, II_5, II_6 sont saines. l'hypothèse 2 est donc rejetée.

Règle:

Dans le cas d'une maladie contrôlée par gène dominant porté par X.

Tout garçon malade $X^M Y$ doit avoir une mère malade.

Toutes les filles issues d'un père malade sont malades.



Hyp 3: l'allèle de la maladie est porté par un autosome.

Par élimination des hyp 1 et 2, l'hyp 3 est retenue.

Vérification:

I_1 et I_2 malades dominants des enfants (M) et de filles (m) sont hétérozygotes $\frac{M}{n}$

$\frac{M}{n} \times \frac{M}{n}$	M	m
M	$\frac{MM}{n}$ [M]	$\frac{Mm}{n}$ [M]
n	$\frac{Mn}{n}$ [M]	$\frac{nn}{n}$ [m]

Conclusion:

la maladie étudiée est dominante autosomale

3) Donnez les génotypes certains, très probables ou, simplement possibles des différents membres de cette famille.

* Génotypes certains: I_1, I_2, I_3, I_4, I_5 et $I_6 \rightarrow \frac{N}{N}$
 I_1, I_2 et de $III_3 \rightarrow III_3 \rightarrow \frac{M}{N}$
 * Génotype probable: $I_3 \rightarrow \frac{M}{N}$
 * Génotypes possibles: $I_2, I_3 \rightarrow \frac{N}{M}$ ou $\frac{M}{N}$

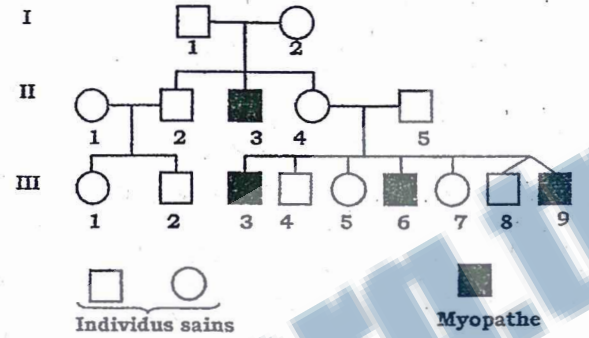
2) Hérédité liée au sexe

a. Cas d'un gène récessif

L'arbre généalogique ci contre est celui d'une famille dont certains individus sont affectés par la myopathie.

A partir d'une analyse rigoureuse de ce pedigree, discutez, si l'allèle de la maladie est:

1) Dominant ou récessif par rapport à l'allèle normal.
 Les parents I_1 et I_2 sont sains mais leur enfant II_3 est malade. L'allèle de la maladie existe donc au moins chez l'un des parents à l'état masqué il est donc récessif.



Soit: N : allèle normal dominant
 m : allèle de la maladie récessif $N > m$

2) Autosomal ou lié au sexe (X ou Y)?

Hyp 1: l'allèle de la maladie est porté par le chromosome Y.
 On remarque que la maladie n'est pas transmise de père en fils en effet le garçon II_3 est malade alors que son père I_1 est sain d'où l'hyp 1 est rejetée.
 Hyp 2: l'allèle de la maladie est porté par le chromosome X.
 Le garçon II_3 malade de génotype $\frac{X^m}{Y}$ a reçu Y de son père I_1 sain de génotype $\frac{X^N}{Y}$ et X^m de sa mère I_2 saine celle-ci doit être conductrice ou vectrice de génotype $\frac{X^N}{X^m}$ ce qui est possible de même pour les garçons malades III_3, III_6 et III_9 , leur mère II_4 saine doit être conductrice $\frac{X^N}{X^m}$ ce qui est aussi possible. Aucune contradiction dans le pedigree l'hypothèse 2 est retenue.

Hyp 3: l'allèle de la maladie est porté par un autosome.

L'enfant II_3 malade est de génotype $\frac{m}{m}$. Il a reçu un allèle m de chacun de ses parents I_1 et I_2 de phénotypes sains ces derniers doivent être de génotype $\frac{N}{m}$ (porteurs).

I_1	I_1	N	m
N	$\frac{N}{m}$	$[N]$	$\frac{m}{m}$ $[N]$
m	$\frac{N}{m}$	$[N]$	$\frac{m}{m}$ $[m]$

Même raisonnement pour les garçons III_3, III_6 et III_9 , leur parents II_4 et II_5 doivent être porteurs ce qui est possible. Aucune contradiction l'hypothèse 3 est donc retenue.

Conclusion:
 le pedigree montre que la maladie est récessive mais ne précise pas si elle est autosomale ou liée à X.

3) Par les techniques de biologie moléculaire, on sait distinguer par analyse de l'ADN, l'allèle normal de l'allèle muté à l'origine de la maladie. Voici les résultats d'analyses effectués sur certains sujets.

Individus	II ₃	I ₂ et II ₄	I ₁ et II ₅	II ₁	III ₈	III ₉
ADN normal N	0	1	1	2	1	0
ADN anormal m	1	1	0	0	0	1

a) Quelle est l'hypothèse confirmée par ces résultats ?
 Le garçon II₃ malade possède un seul allèle anormal m. Ceci ne peut être expliqué que par la localisation de cet allèle sur un chromosome sexuel X ou Y et puisque l'hypothèse est rejetée alors l'allèle de la maladie est porté par X. Si il était autosomal, alors ce garçon doit avoir deux allèles m ce qui n'est pas le cas.
 Conclusion: l'hypothèse 2 est confirmée l'allèle de la maladie est récessif porté par X.

b) Déterminez les génotypes des individus indiqués dans le tableau.

II ₃ + III ₉	I ₁ + II ₅ + II ₈	I ₂ + II ₄	II ₁
$\frac{X_m}{Y}$	$\frac{X_N}{Y}$	$\frac{X_N}{X_m}$	$\frac{X_N}{X_N}$

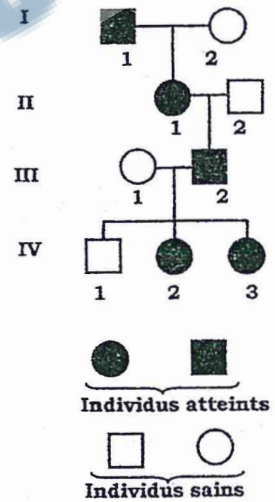
b. Cas d'un gène dominant.....

Le rachitisme vitamino-résistant est une maladie génétique. Voici un pedigree d'une famille dans laquelle on dépiste cette maladie.

1) Déterminez le mode de transmission possible de cette maladie en discutant les hypothèses suivantes :

a. **Hypothèse 1** : le gène de la maladie est porté par le chromosome Y

On remarque que :
 - La maladie affecte les deux sexes t.q. I₁ et II₂
 - La maladie n'est pas transmise de père en fils en effet III₂ est malade alors que son père II₁ est sain. D'où l'hypothèse 1 est rejetée.



b. **Hypothèse 2** : le gène de la maladie est récessif autosomal

On pose : N : allèle normal dominant
 m : allèle de la maladie récessif } N > m
 * Couple (I₁, I₂) : I₁ [m] → $\frac{m}{m}$ et I₂ [N] → $\frac{N}{N}$ (à rejeter (enfant malade))
 Ce couple peut donner des enfants [N] et des enfants [m].

I ₁ \ I ₂	N	m
m	$\frac{N}{m}$ [N]	$\frac{m}{m}$ [m]

* Même raisonnement pour les couples (I₁, II₂) et (III₁, III₂)
 Aucune contradiction avec le pedigree, l'hypothèse 2 est retenue.

c. **Hypothèse 3** : le gène de la maladie est récessif porté par le chromosome X

On a $N > m$

Toute fille malade de génotype X_m doit avoir systématiquement un père malade X_m ce qui est le cas d'un X_m part entre la fille II_1 et son père I_1 et d'autre part entre les filles II_2 et II_3 et leur père III_2 . On signale que les mères I_2 et III_1 , saines, doivent être conductrices X_m ce qui est possible. Les garçons issus d'une malade X_m doivent être malades X_m ce qui est le cas entre la X_m mère II_1 et son fils III_3 .

Aucune contradiction, l'hypothèse 3 est donc retenue.

d. **Hypothèse 4** : le gène de la maladie est dominant autosomal

On pose : M : allèle de la maladie dominant } $M > m$
 m : allèle normal récessif

* Couple (II_1, II_2) : II_1 malade issue d'un parent $[M]$ et d'un parent $[n]$ doit être $\frac{M}{n}$ $[M]$

$II_2 [n] \rightarrow \frac{n}{n}$

$\frac{M}{n}$	M	n
n	$\frac{M}{n} [M]$	$\frac{n}{n} [n]$

ce couple peut donner des enfants $[M]$ et des enfants $[n]$.

* Même raisonnement pour le couple (III_1, II_2) .

* I_1 peut être $\frac{M}{M}$ ou $\frac{M}{n}$

* Aucune contradiction, l'hypothèse 4 est retenue.

مكتبة 18 جانفي
 شارع باب العربي داخل السوق
 صفاقس الهاتف 22.740.486

e. **Hypothèse 5** : le gène de la maladie est dominant porté par le chromosome X

On a $M > n$

Tout garçon malade X_M doit avoir une mère malade ce qui est le cas entre III_2 et sa mère II_1 .

Toute fille issue d'un père malade X_M doit être malade ce qui est le cas d'une part entre II_1 et son père I_1 et d'autre part entre II_2, II_3 et III_2 .

Aucune contradiction dans le pedigree l'hypothèse 5 est retenue.

2) Sachant que les femmes I_2 et III_1 ne portent pas l'allèle de la maladie et que l'homme II_2 n'est pas homozygote, quelle hypothèse se trouve ainsi confirmée.

Les femmes I_2 et III_1 ne portent pas l'allèle de la maladie donc elles ne peuvent pas être de génotypes $\frac{N}{m}$ ou $\frac{X_N}{X}$ $\Rightarrow H_2$ et H_3 sont rejetées.

La maladie n'est donc pas récessive H_4 et H_5 retenues.

L'homme II_2 (sain) n'est pas homozygote donc il ne peut pas être de génotype $\frac{n}{n}$ $\Rightarrow H_4$ rejetée et H_5 confirmée.

$\frac{n}{n} \rightarrow H_4$ rejetée et H_5 confirmée.

L'allèle de la maladie est dominant porté par X.

3) Donnez les génotypes des individus de cette famille

Individus	I_1	II_2	I_2	III_1	II_3	IV_1	II_1	IV_2	III_3
Génotypes	$\frac{X_M}{X}$		$\frac{X_m}{X}$	$\frac{X_m}{X}$	$\frac{X_m}{X}$	$\frac{X_m}{X}$	$\frac{X_M}{X}$	$\frac{X_M}{X}$	$\frac{X_m}{X}$

Hémizygotas

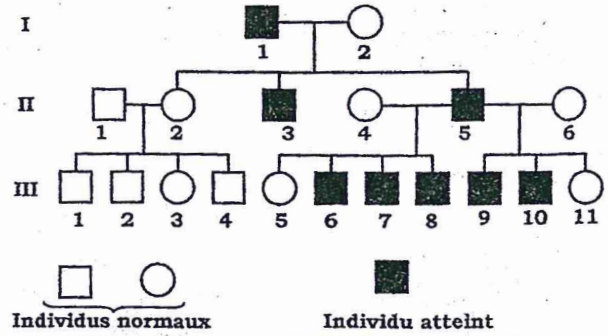
c. Cas d'un gène porté par le Y...

L'hypertrichose des oreilles est une tare caractérisée par l'exagération de la densité, de la longueur et de la force des poils au niveau du pavillon de l'oreille (ce n'est pas une maladie).

Que pensez-vous de la transmission de ce caractère héréditaire ?

On remarque que la tare n'affecte que le sexe masculin et se transmet de père en fils. Ici le gène responsable de ce caractère est porté par la partie

propre du chromosome Y dans ce cas on ne peut pas juger la dominance...



3) La consanguinité

La β thalassémie est une maladie héréditaire grave provoquant la mort avant 20 ans.

1) A partir d'une étude du pedigree ci-contre, discutez le mode de transmission de cette maladie.

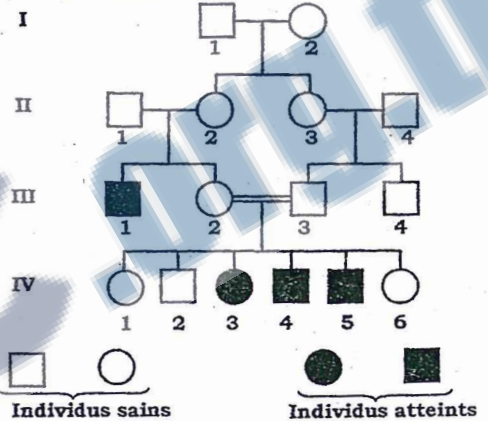
A conclure :

La β thalassémie est une maladie héréditaire récessive et autosomale.

2) Dans cette famille il y a une union à risque. Laquelle ? Quelle est sa nature ? Quelle(s) conséquence(s) découle(nt) de cette union ?

L'union III-2, III-3 est à risque, c'est une union consanguine ou mariage consanguin.

car ces parents sont des cousins. la conséquence de cette union est la naissance de 3 enfants malades. Généralement les mariages consanguins sont déconseillés médicalement surtout quand il existe dans la famille une maladie héréditaire. nécess. de telles unions sont à risque en augmentant la probabilité de naissance d'enfants atteints.



www.BAC.org.tn
Page BAC-TUNISIE
Tél: 25 361 197 / 53 371 502

II) Prévention des maladies génétiques : Le diagnostic prénatal

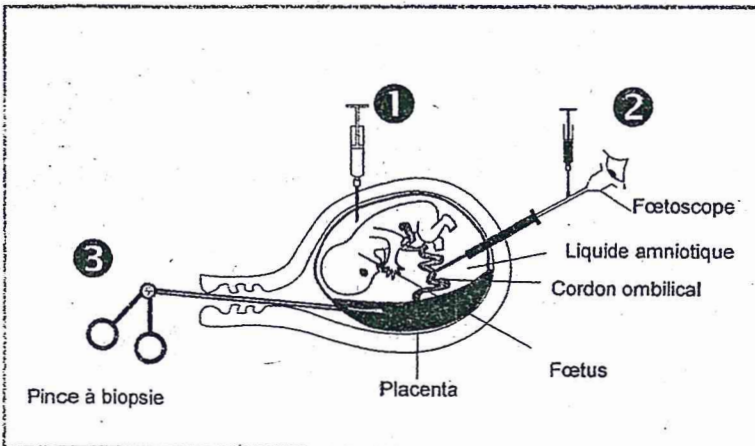
1) Intérêt :

Le diagnostic prénatal permet d'identifier une ^{anomalie} aberration chromosomique ou un gène responsable d'une maladie chez un fœtus de quelques semaines. Il peut être conseillé dans le cas d'une grossesse "à risque". Il nécessite l'obtention de tissus fœtaux que les techniques modernes permettent de prélever pour des diagnostics de plus en plus nombreux et de plus en plus précoces.

grossesse à risque → Mariage consanguin
→ Mère âgée de plus de 38 ans
→ La mère ayant déjà donné un enfant malade.

2) Les techniques de prélèvement de tissus fœtaux :

Le document ci-dessous résume les techniques employées dans le diagnostic prénatal.



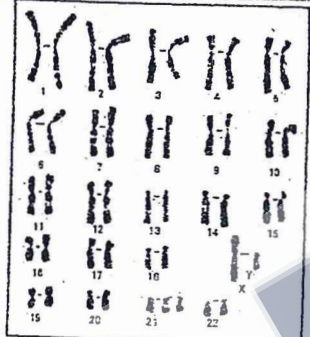
① : Amniocentèse...
Prélèvement de 15 à 20 ml du liquide amniotique contenant des amniocytes à partir de la 17^{ème} semaine de grossesse.

② : Prélèvement du sang fœtal
Analyse à partir de la 17^{ème} semaine de grossesse. Le contrôle fœtoscopique consiste à prélever quelques ml de sang fœtal à partir du cordon ombilical.

③ : Biopsie fœtale
Pratiquée à partir de la 8^{ème} semaine de grossesse, consiste à prélever quelques villosités placentaires à l'aide d'une pince à biopsie introduite par le vagin.

3) Les recherches effectuées sur les prélèvements :

a) Détection des anomalies chromosomiques :



Caryotype d'un garçon atteint de trisomie 21

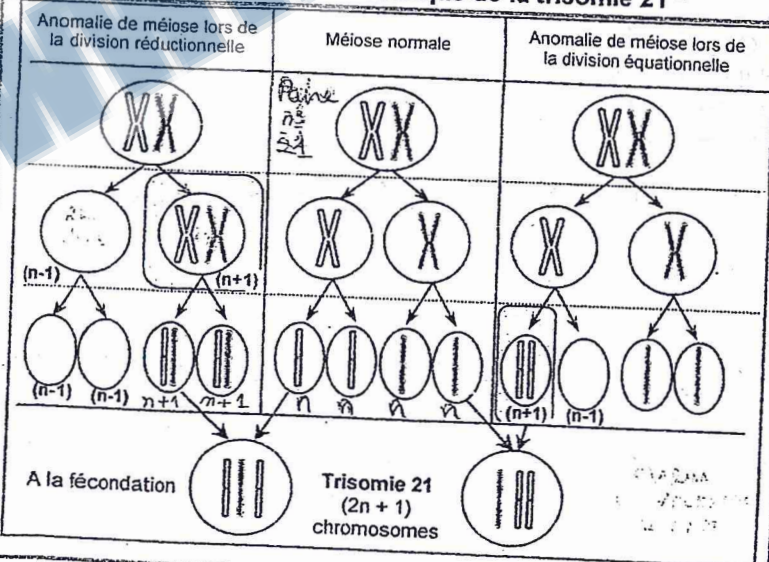


Caryotype d'une fille atteinte de trisomie 21

Détection d'une anomalie chromosomique par la réalisation des caryotypes à partir des cellules fœtales.

Exemple : la trisomie 21 ou syndrome de Down

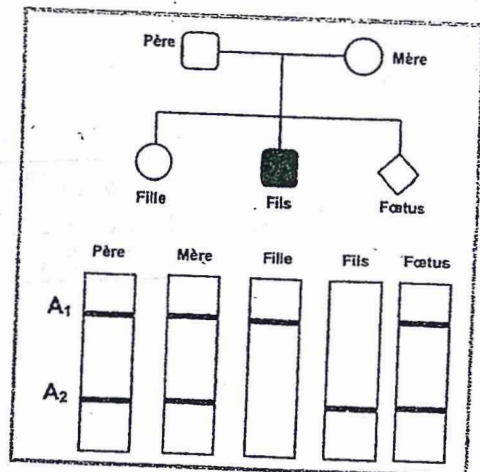
Explication chromosomique de la trisomie 21



b) L'étude de l'ADN fœtal.

On peut détecter ces anomalies en analysant l'ADN fœtal correspondant au gène de la maladie par utilisation de la technique de l'électrophorèse. Les allèles du gène correspondant à la maladie diagnostiquée migrent dans un champ électrique avec des vitesses différentes selon la charge globale de l'allèle et sa masse.

Exemple :



L'allèle A₂ est l'allèle de la maladie.
L'allèle A₁ est l'allèle normal.
Le fœtus possède A₁ et A₂, il est donc sain.