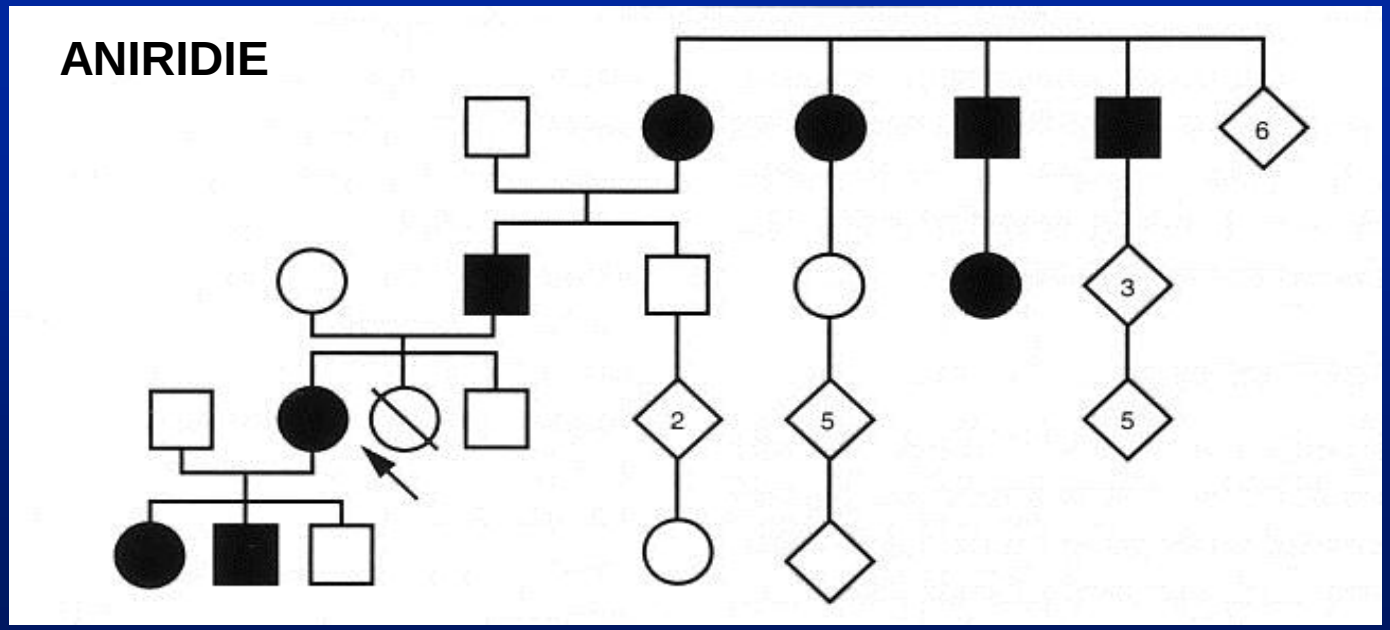
# Hérédité mendélienne autosomique dominante

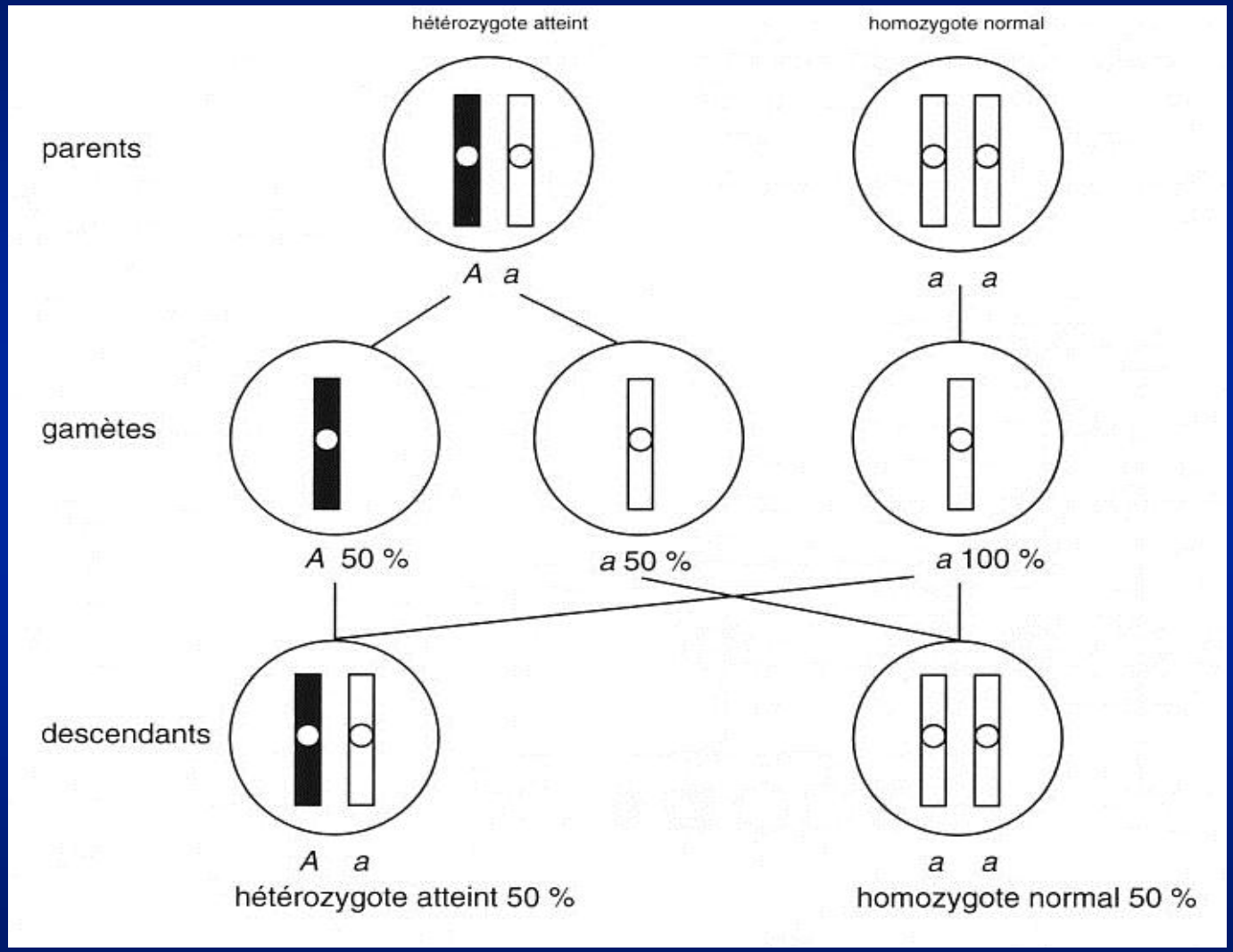
# MALADIE GENETIQUE MENDELIENNE DE TRANSMISSION DOMINANTE

- La maladie *touche également les deux sexes*, si atteint viable et fécond
- transmission indépendante du sexe, *transmission père-fils possible*
- des sujets atteints peuvent être observés sur plusieurs générations avec une *transmission verticale*
- Transmission se fait à partir de sujets atteints: tout sujet atteint transmet la maladie à *1 enfant / 2* quelque soit leur sexe



# MALADIE GENETIQUE MENDELIENNE DE TRANSMISSION DOMINANTE

## Mécanisme




**Perte de fonction**
**Proteine manque**
***Hypercholestérolémie familiale manque Recepteur LDL***

**Gain de fonction**
**proteine toxique**
**Dérégulée**
***Maladie de Huntington***

**Dominant négative**
**Prot mutée interfère avec la proteine normale**
***Ostéogénèse imparfaite et collagène de type 1***

**Homozygotie: Possible quand union entre individus atteints.**
**Phénotype souvent plus sévère (hypercholestérolémie) voir léthal**

# MALADIE GENETIQUE MENDELIENNE DE TRANSMISSION DOMINANTE

## particularités

**Si non compatible avec fécondité, en apparence toujours sporadique**

**Mutations *De Novo* ou néomutations**
**apparition de l'allèle muté dans l'un des gamètes parentaux**
**Certaines maladies proportion de néomutation élevée (50%)**

**Mosaiques germinales**
**Présence dans une gonade d'une double population de cellules germinales:**
**Muté / non muté**
**Parent sain peut avoir plusieurs enfants atteints**

**Pleiotropie**
**effet du gène peut se limiter à un seul organe ou à plusieurs organes**

**Expressivité variable**
**effet du gène variable d'un individu à l'autre chez les membres d'une même famille**

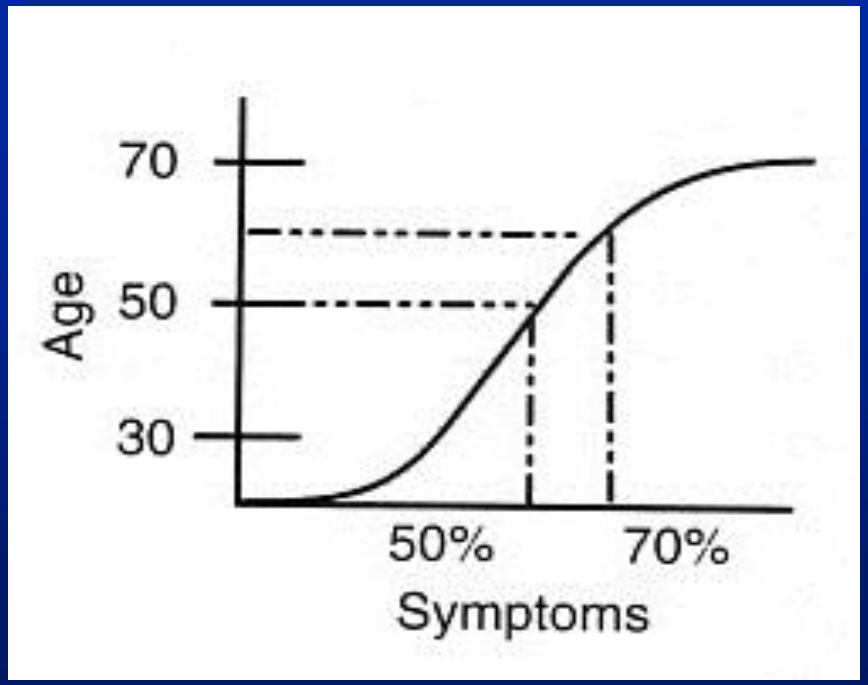
# MALADIE GENETIQUE MENDELIENNE DE TRANSMISSION DOMINANTE

**Pénétrance incomplète**
**individu porteur de la mutation ne présente aucun signe de l'affection**
**« saut de génération »**
**liée à des gènes modificateurs, environnement, variation effet du gène**

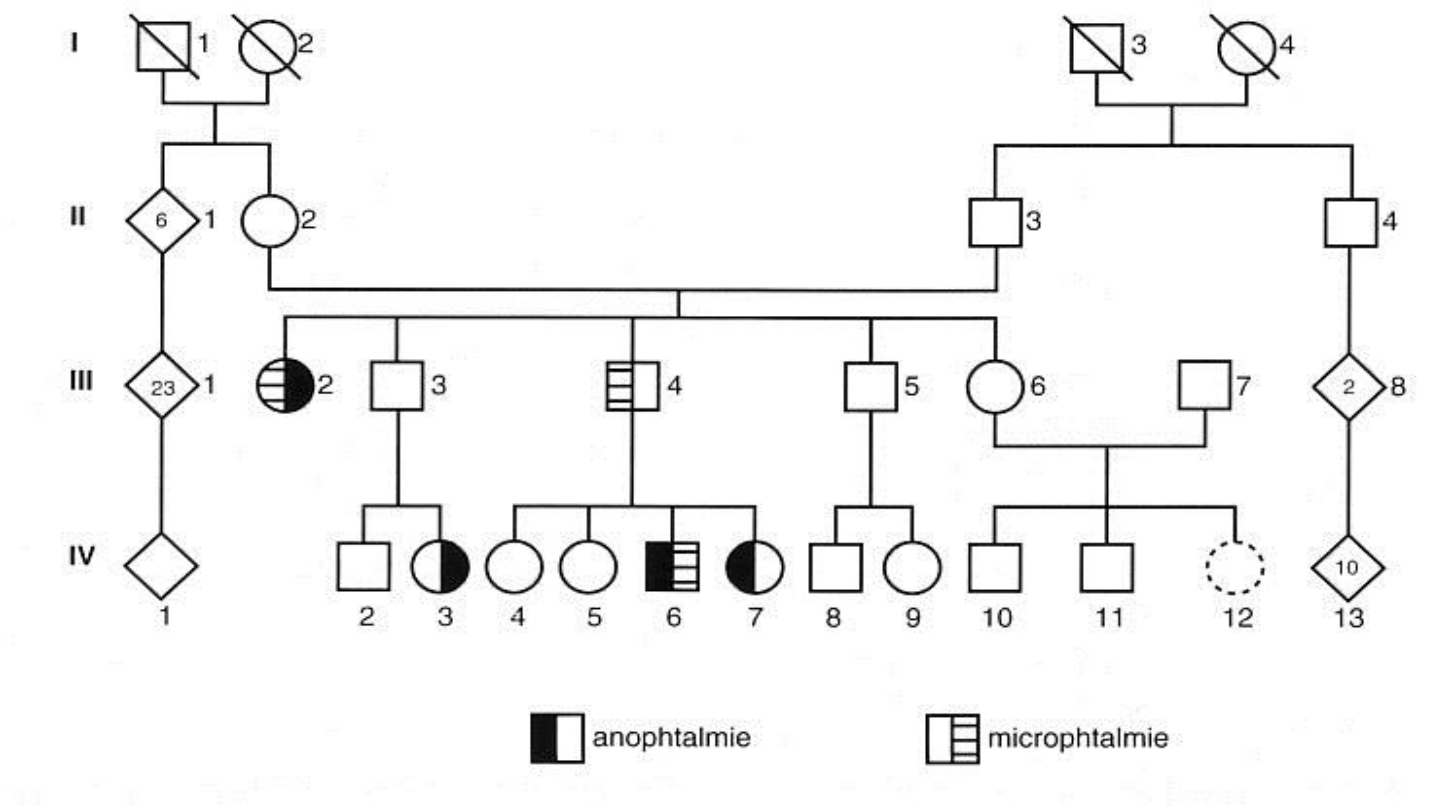
**Pénétrance d'un allèle morbide =** $\frac{\text{Nb d'hétérozygotes ( Aa) malades}}{\text{Nb total d'hétérozygotes (Aa)}}$

**Pénétrance de 80% =**
**sujet porteur de la mutation Aa**
**a une 80% de risque d'être malade**

**peut dépendre du sexe,**
**de l'âge**



# MALADIE GENETIQUE MENDELIENNE DE TRANSMISSION DOMINANTE

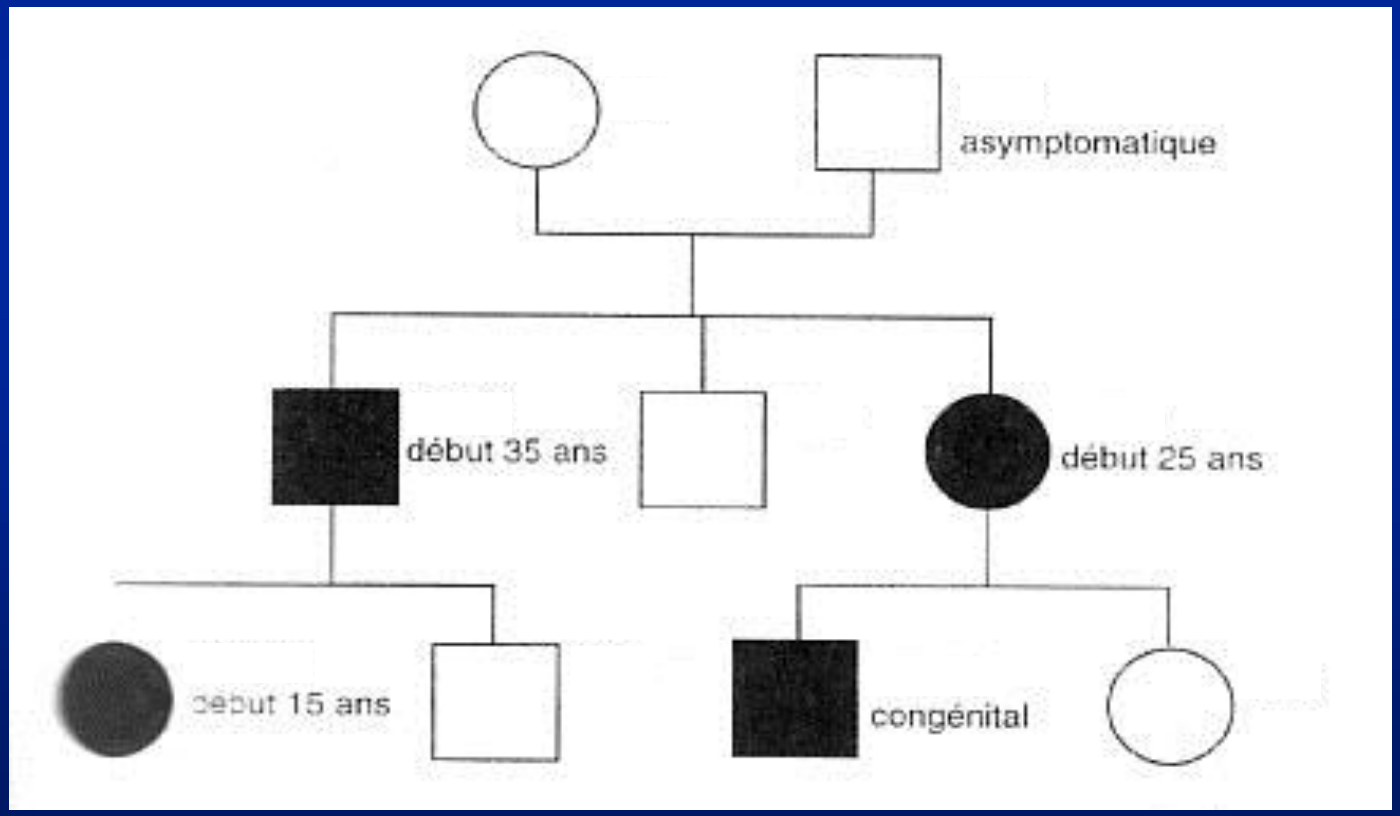



**Pénétrance incomplète**
**Expressivité variable**

# MALADIE GENETIQUE MENDELIENNE DE TRANSMISSION DOMINANTE

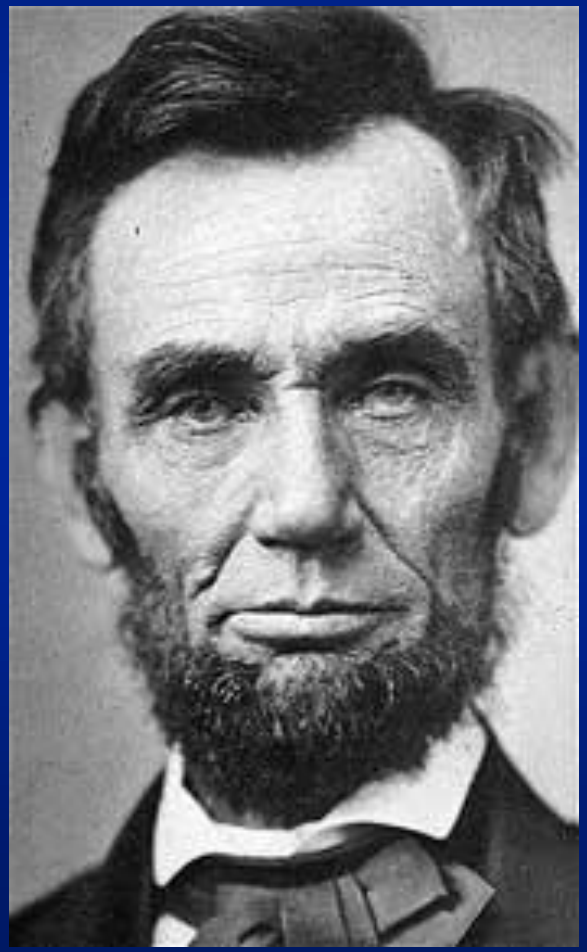
**Phénomène d ’anticipation**

**age d’apparition de la maladie de plus en plus précoce au cours des générations**



# MALADIE GENETIQUE MENDELIENNE DE TRANSMISSION DOMINANTE

**Maladie de Marfan**



# MALADIE GENETIQUE MENDELIENNE DE TRANSMISSION DOMINANTE

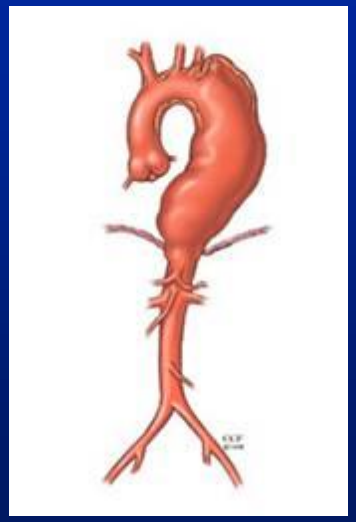
## Maladie de Marfan

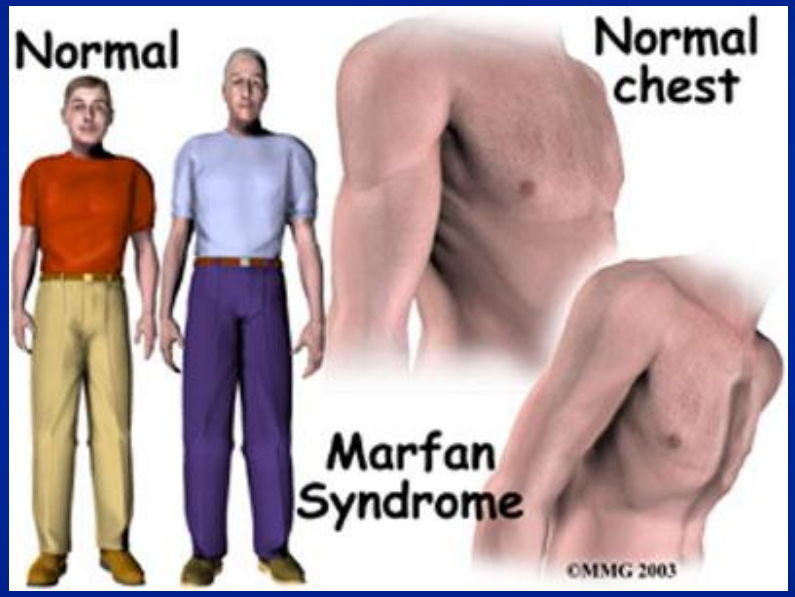
VARIABILITE D'EXPRESSION

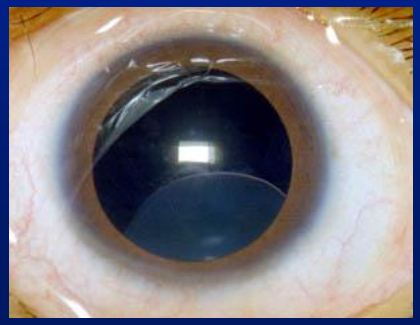
**SQUELETTE**
Grande envergure
Arachnodactylie

**ŒIL**
Luxation du cristallin

**GROS VAISSEAUX**
Dilatation de l'aorte



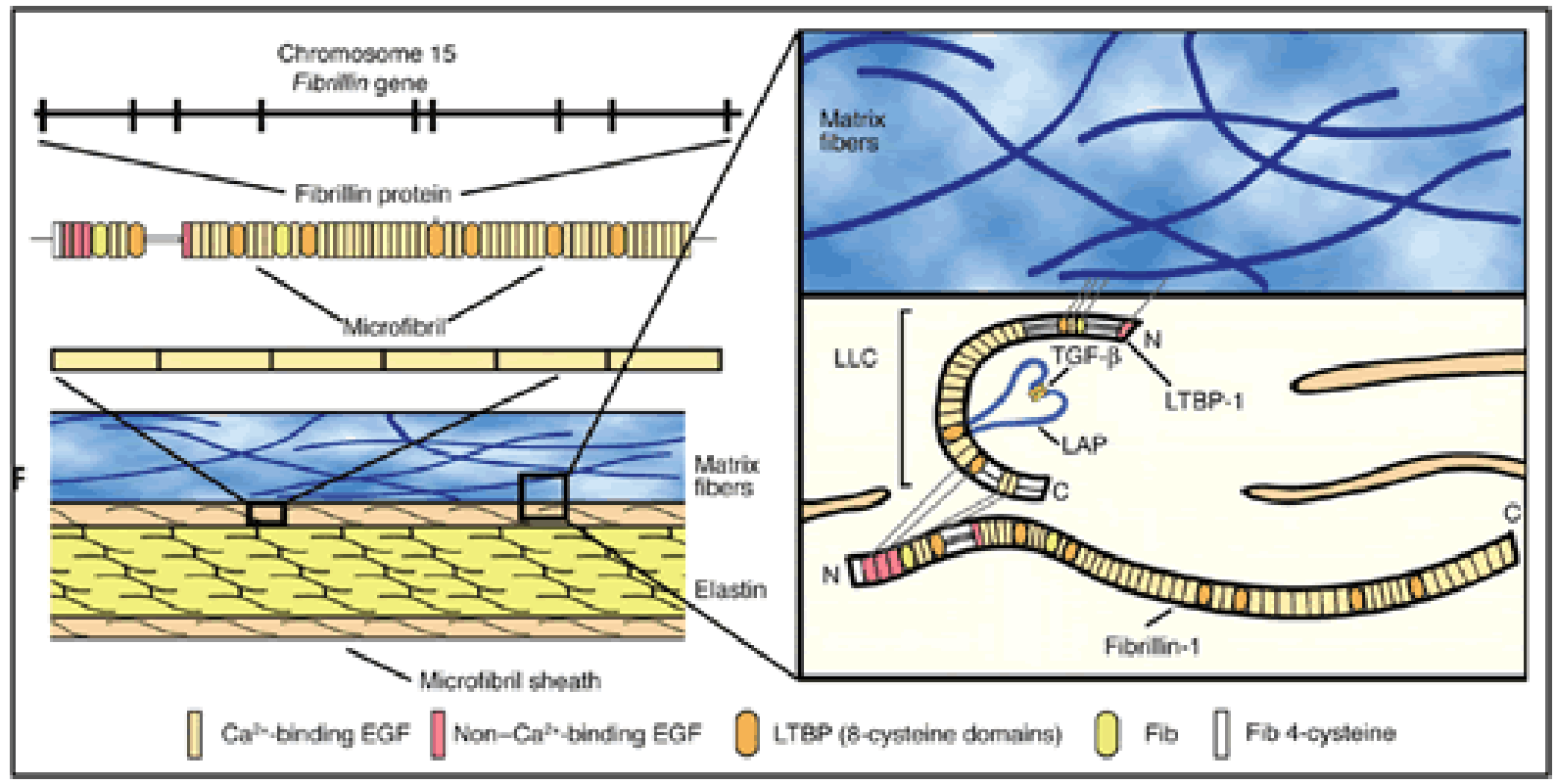


# MALADIE GENETIQUE MENDELIENNE DE TRANSMISSION DOMINANTE

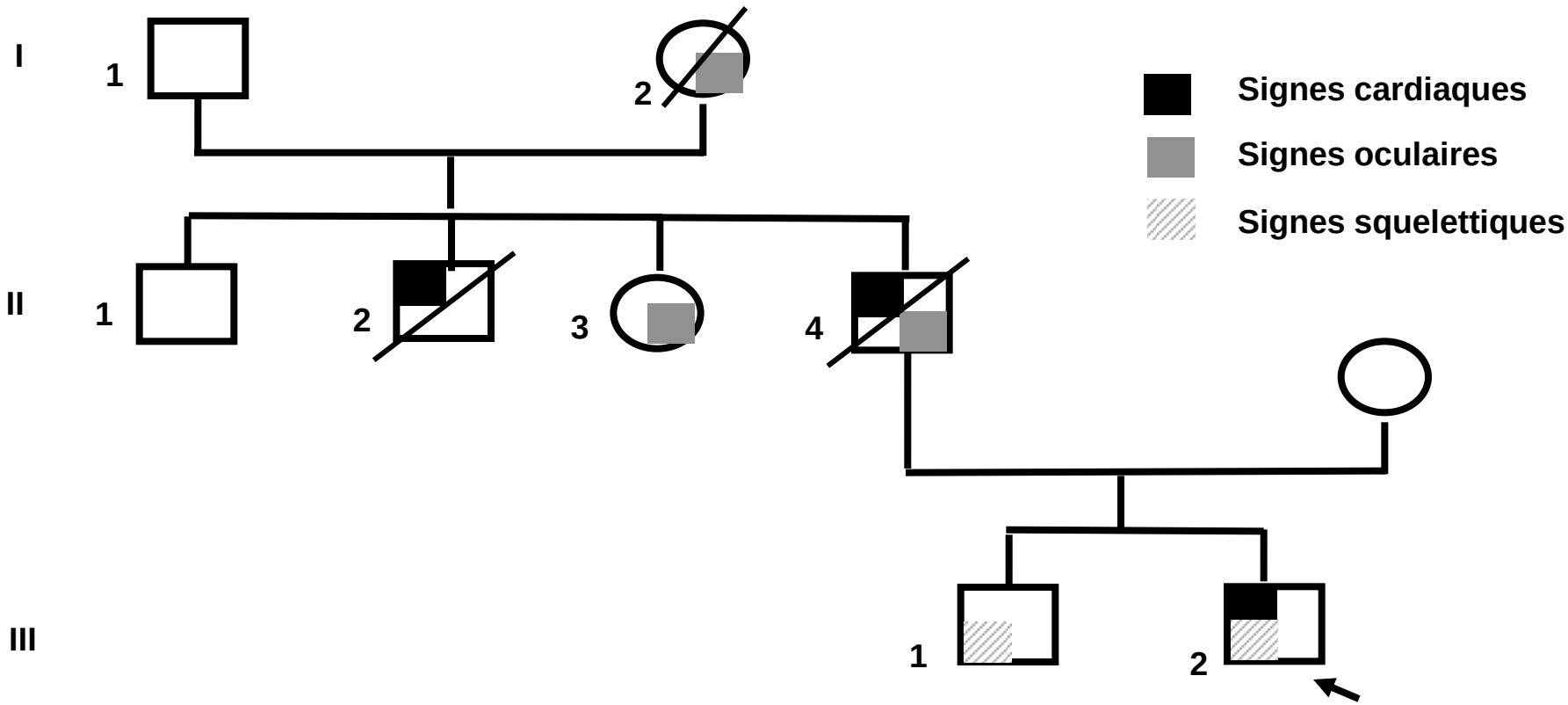
## Maladie de Marfan

**Hétérogénéité génétique mais le plus souvent implique**
**Gène localisé sur le chromosome 15 code pour la Fibrilline**




**rôle dans la qualité du tissu élastique**

# CAS clinique 1




I2: forte myopie

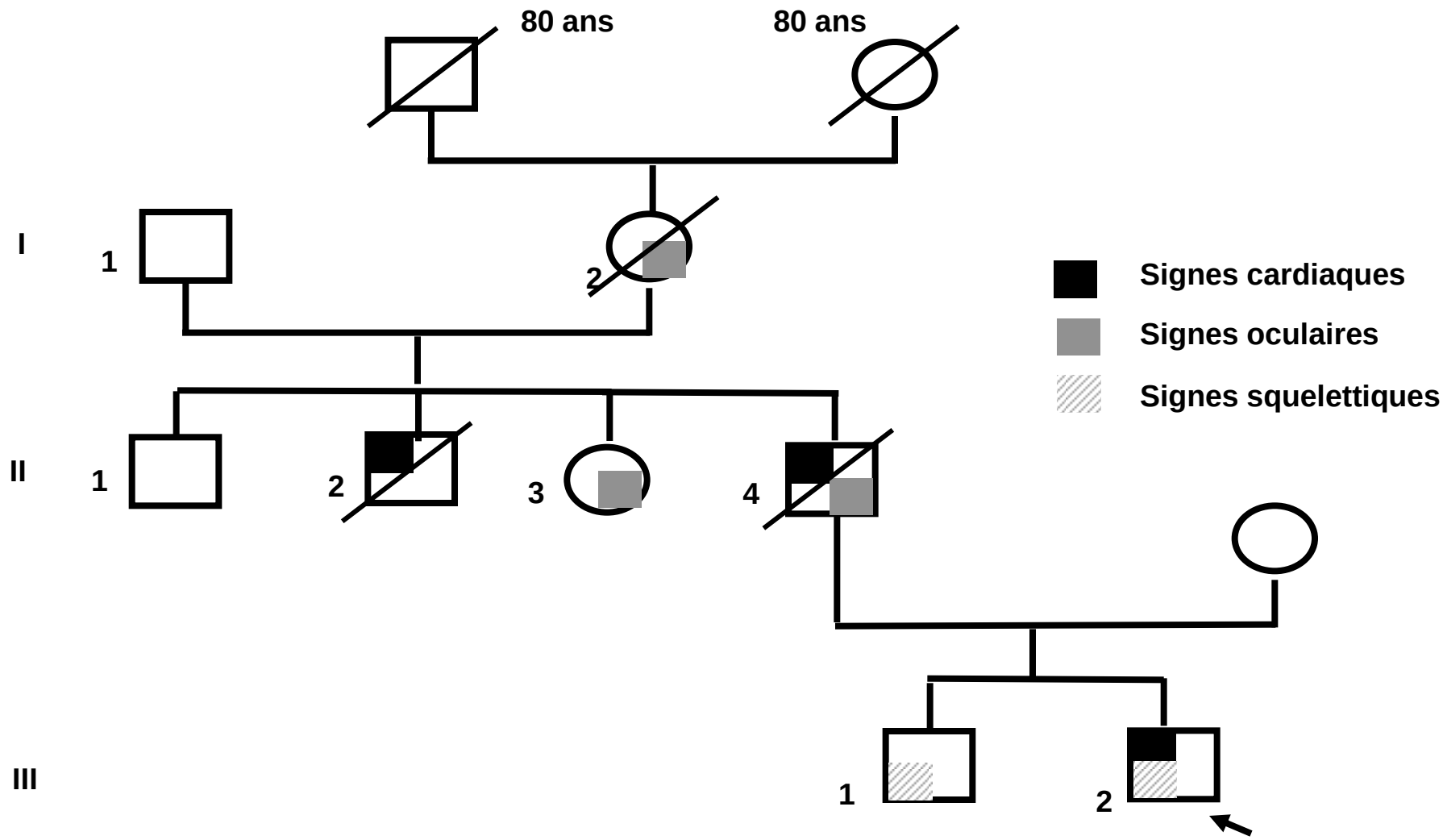
II4: Henri, DCD 50ans, dissection Ao, forte myopie

II2: DCD pr cardiovasculaire

II3:luxation bilat cristallin

III1: Thomas, 14ans, longiligne, arachnodactylie, Dilatation Ao

III1: Jean, 12ans, longiligne, arachnodactylie




I2: forte myopie

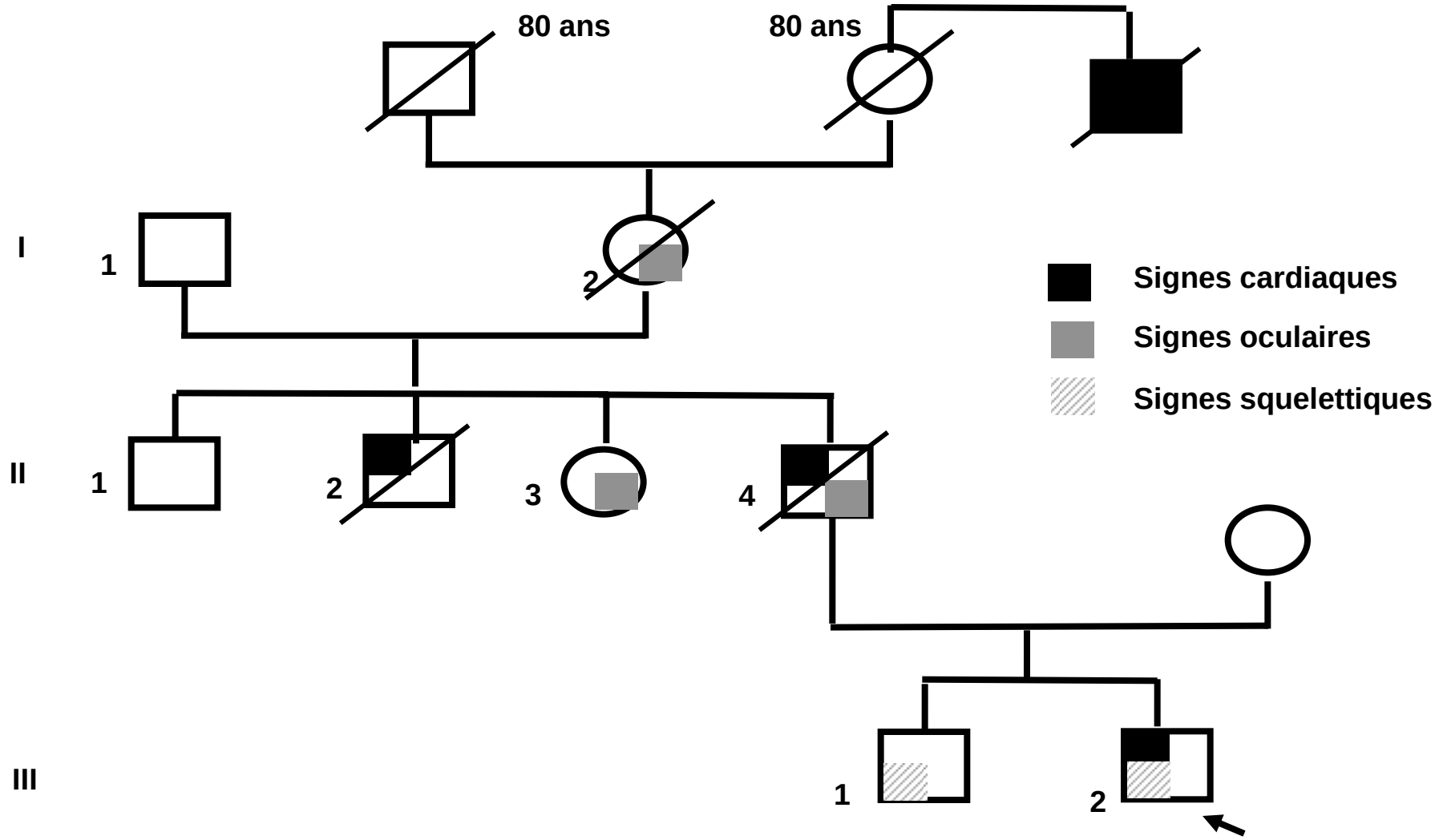
II4: Henri, DCD 50ans, dissection Ao, forte myopie

II2: DCD pr cardiovasculaire

II3:luxation bilat cristallin

III1: Thomas, 14ans, longiligne, arachnodactylie, Dilatation Ao

III1: Jean, 12ans, longiligne, arachnodactylie




I2: forte myopie

II4: Henri, DCD 50ans, dissection Ao, forte myopie

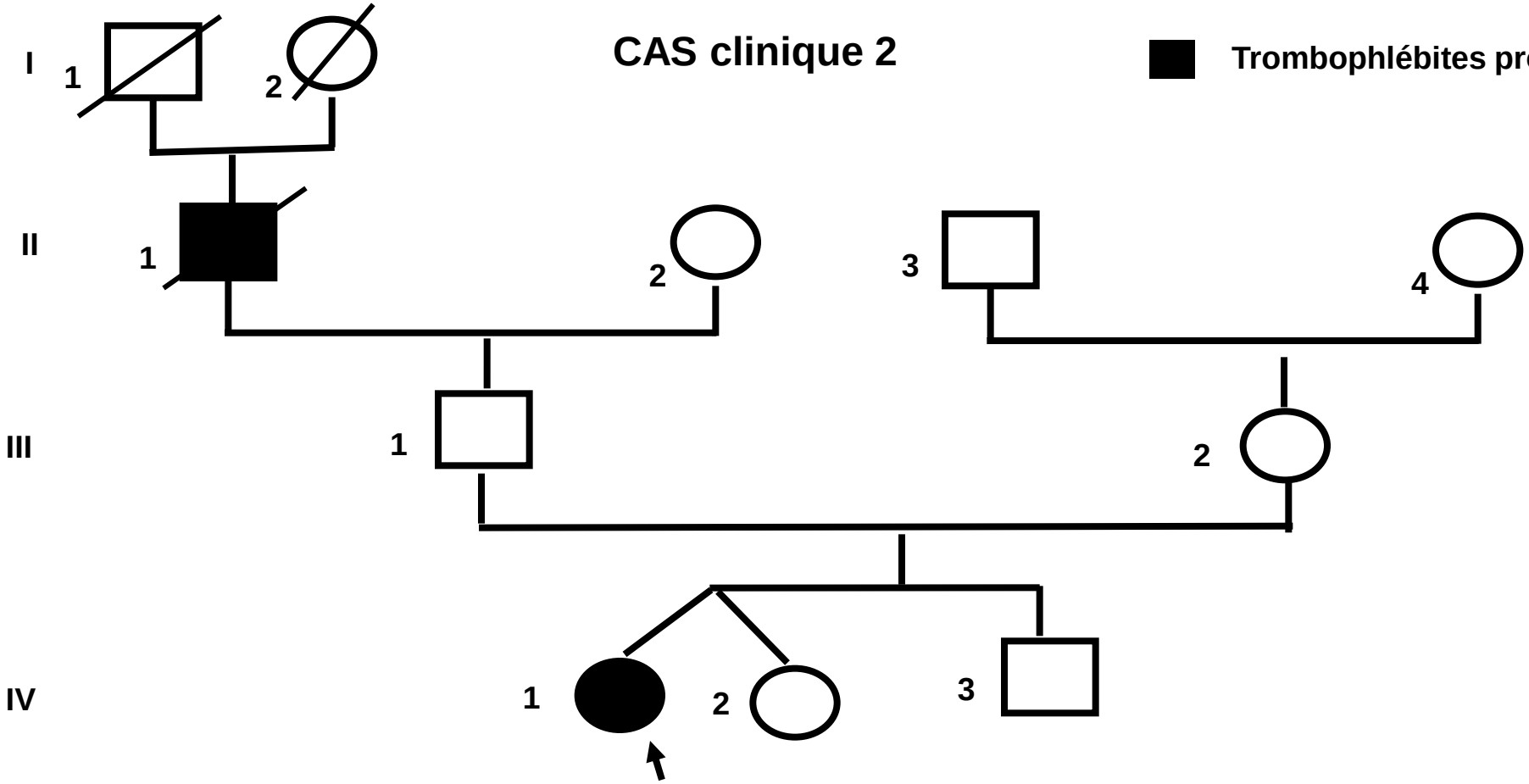
II2: DCD pr cardiovasculaire

II3:luxation bilat cristallin

III1: Thomas, 14ans, longiligne, arachnodactylie, Dilatation Ao

III1: Jean, 12ans, longiligne, arachnodactylie

# CAS clinique 2




I1 et I2: pas d'info

II1: 1ere ph 41 ans, DCD MS 51 ans

II2, II3, II4: > 70 ans

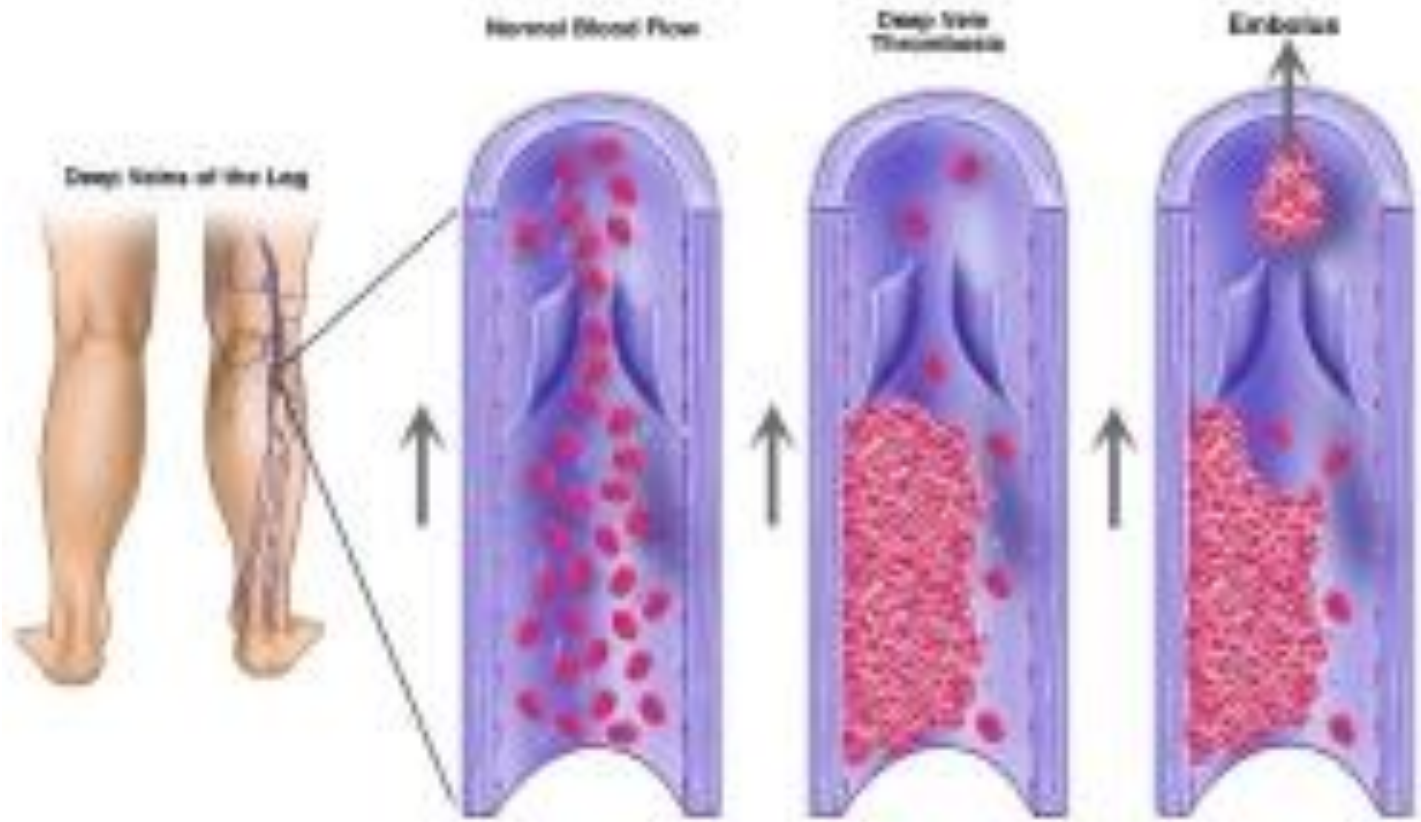
III1: 48 ans

III2: 43 ans, phlébite superf

IV1: Sophie, 20 ans

IV3: 11 ans,

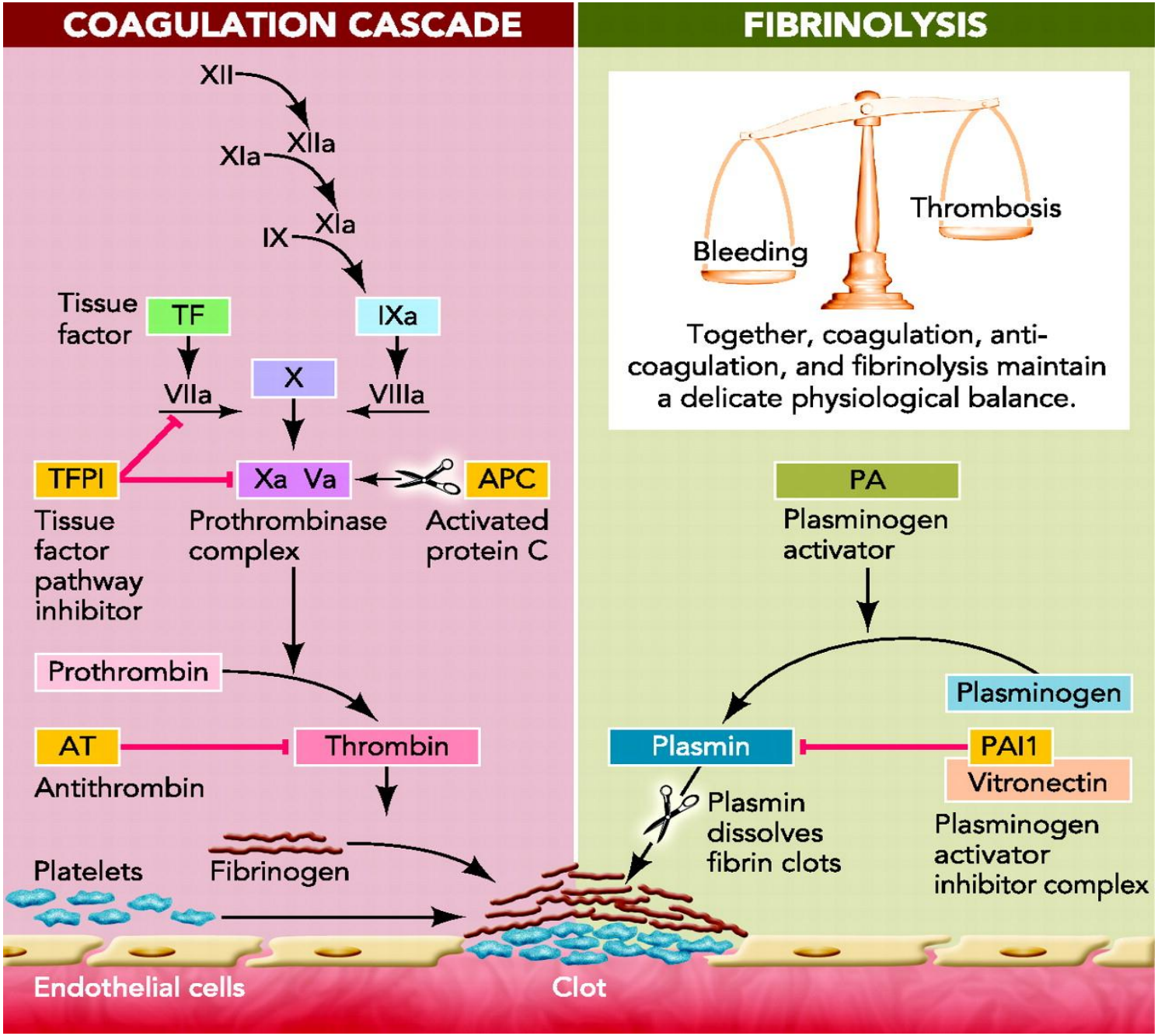
# THROMBOPHILIE




**Thrombose des veines profondes**

**Fréquence 1/1000**

**½ facteur génétique**



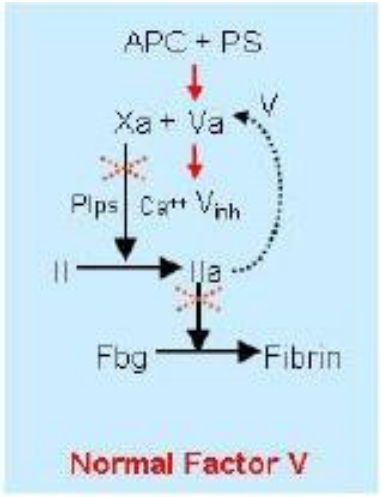

©2006 by American Physiological Society

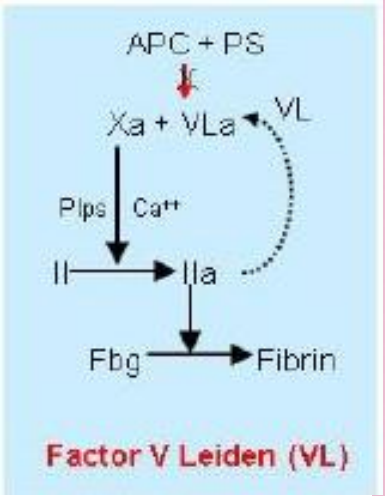
Sun H Physiology 2006;21:281-288

# THROMBOPHILIES HEREDITAIRES

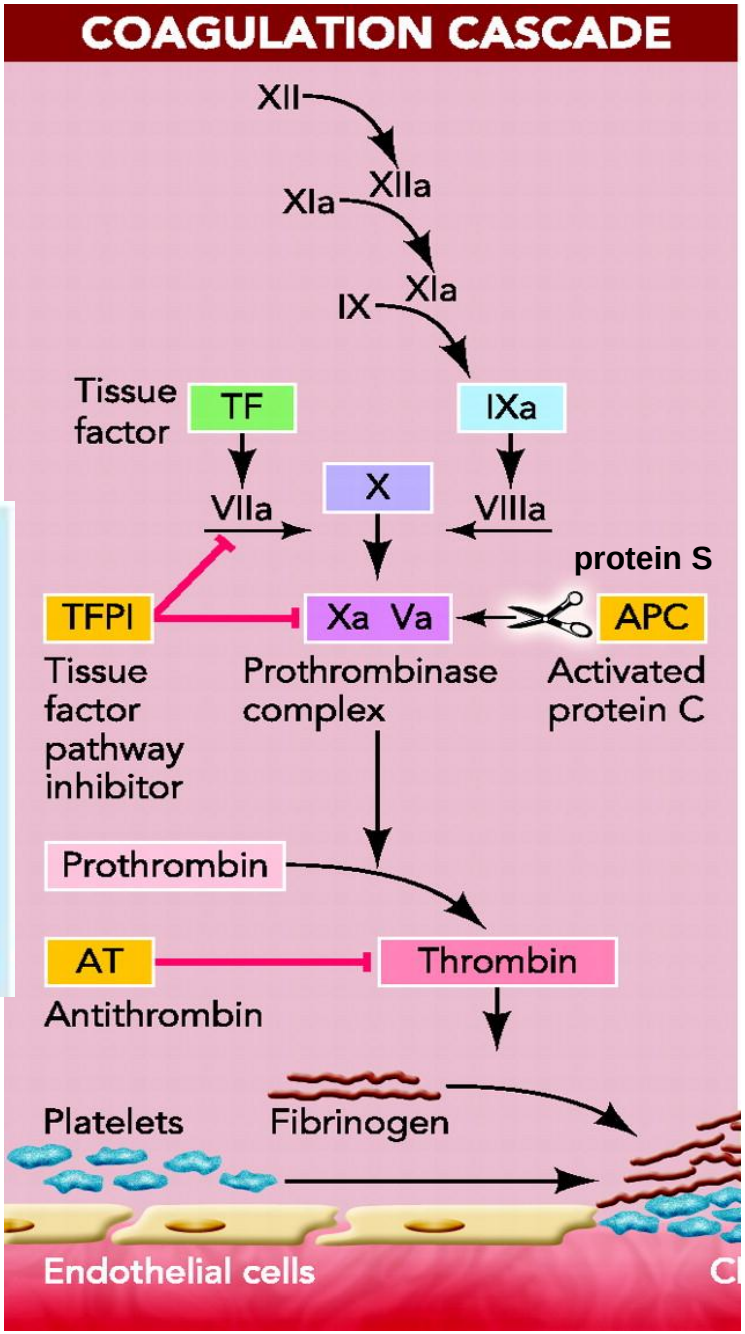
## Diagnostic génétique

**Mutation facteur V:**
**mutation Leiden V (A506G)**




**Mutation facteur II (Prothrombine) :**
**Mutation Leiden II G20210A**




## Diagnostic biochimique

**Déficit proteine S**

**Déficit protéine C**

**Déficit Antithrombine III**

# THROMBOPHILIES HEREDITAIRES
# Dépistage

## Dépistage chez sujets symptomatiques

### 1er épisode

- âge inférieur à 45 ans,
- antécédents familiaux au premier degré,
- localisation inhabituelle (en dehors des membres inférieurs),
- embolie pulmonaire inexpliquée

### 2eme épisode

- Toujours

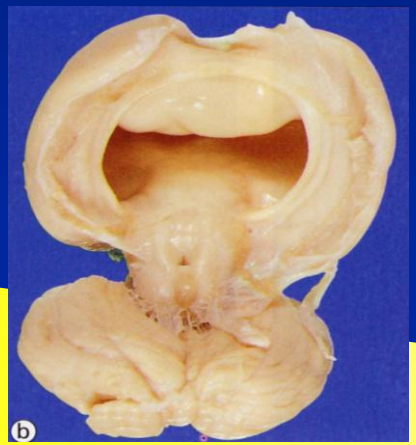
## Dépistage chez sujets asymptomatiques

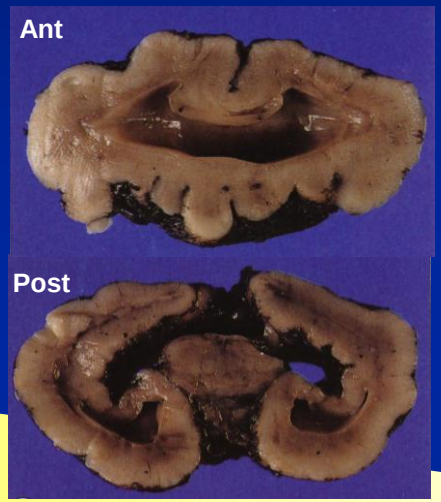
Chez les apparentés au premier degré de patients ayant une anomalie génétique

# HOLOPROSENCEPHALIE

**Anomalies de division du télencephale**
**1/1600 naissances vivantes et 1/250 avortements**
**3 formes anatomiques**

SEVERITY



## Alobar HPE

Absence interhemisph clivage
Single ventricule

*+Cyclopia*
*+premaxillary agenesis*

## Semi lobar HPE

Post interhemisph fissure
Ant single ventricule

*+hypotelorism*
*+iris coloboma*
*+Cleft palate*

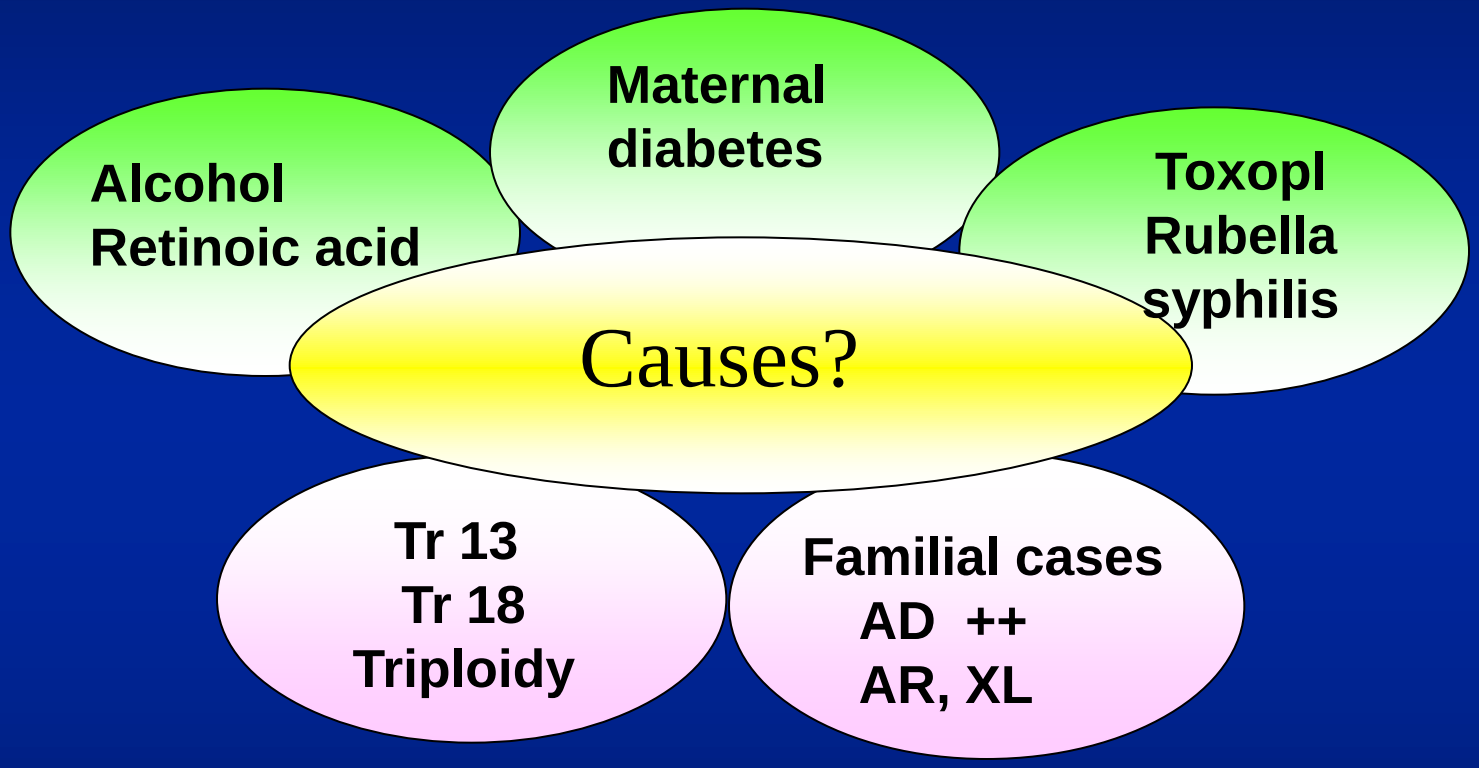
## Lobar HPE

interhemisph fissure
Cingulate cortex fusion
2 lateral ventricules

*+hypotelorism*
*+single central maxillary Incisor (SMCI)*
*+anosmia*

# HOLOPROSENCEPHALIE

***Facteurs environnementaux***




***Facteurs génétiques***

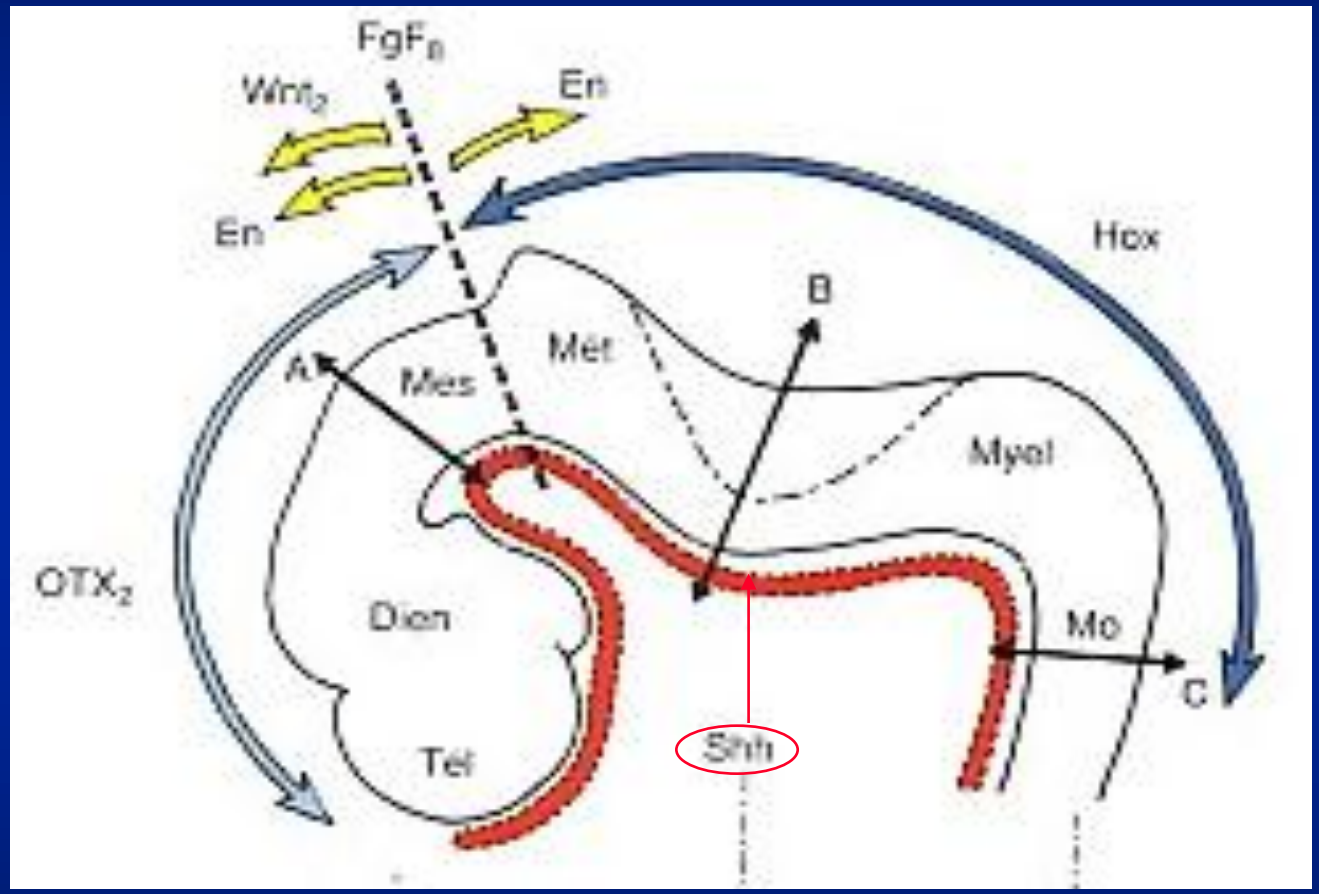
# HOLOPROSENCEPHALY

## 12 loci, 4 identified genes

**Heterozygotes mutations found in 17% of HSE *(Dubourg 2004)***

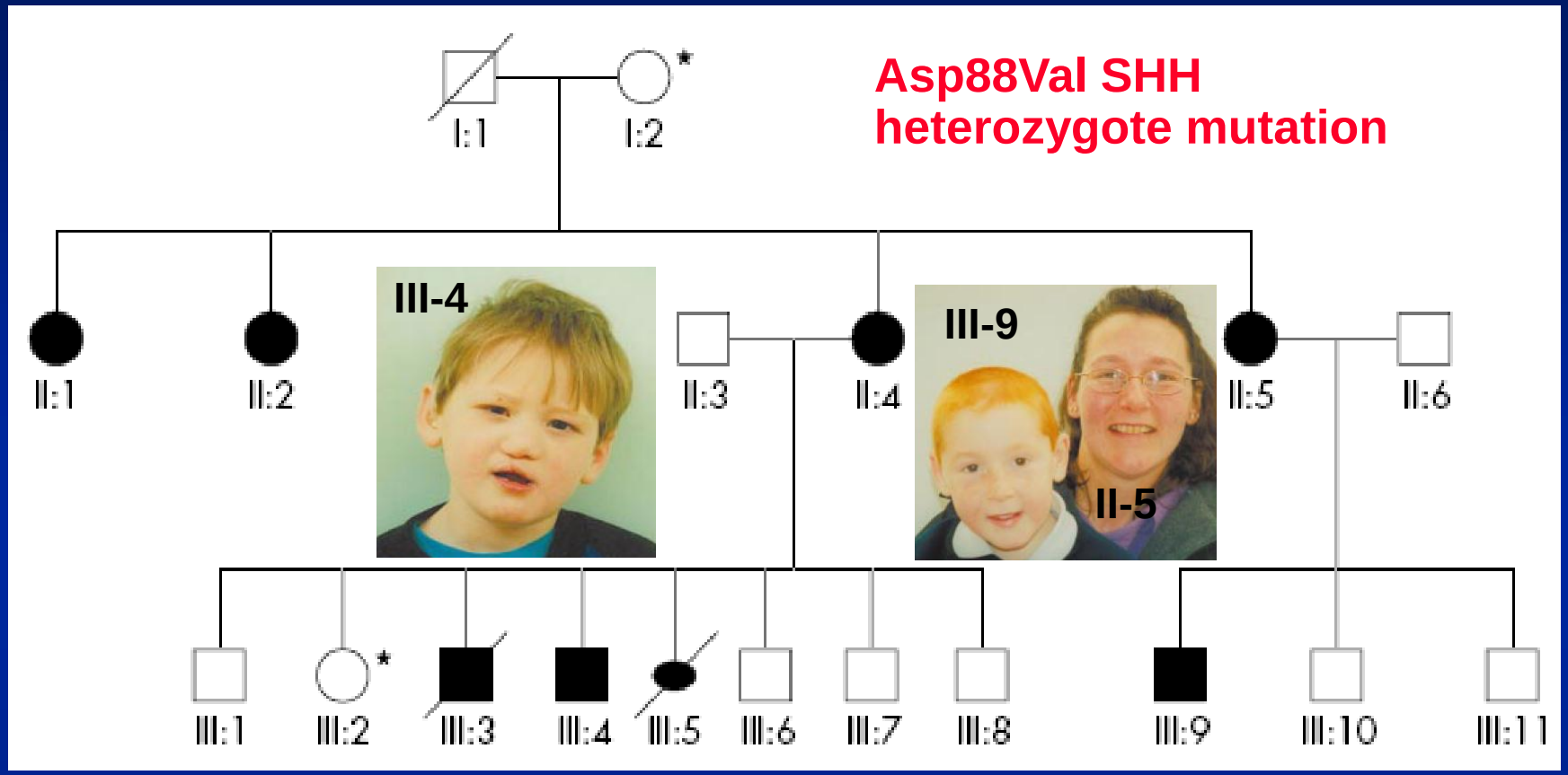
| | | | |
|---|---|---|---|
| **HPE 1** | **HPE 2** | **HPE 4** | **HPE 5** |
| **7q36** | **2p21** | **18p11.3** | **13q32** |
| **Sonic Hedgehog** | **Sine Oculis Homolog** | **Transforming Growth factor-beta induced F** | **Zinc Finger cerebellum 2** |
| **SHH** | **SIX3** | **TGIF** | **ZIC2** |
| **50%** | **20%** | **24%** | **6%** |

**SHH** is very important for
rostro-caudale polarisation; maintenance of midline structures




**SHH + OTX2: telencephale**
**+ FGF8, Wnt: mesencephale**
**+ HOX: spinal cord**

# GREAT INTRA FAMILIAL CLINICAL VARIABILITY




**III-4 :**
**Cleft lip palate**
**Iris coloboma**
**hyperactivity**
**Microcephaly**
**Mental retardation**

**III-3 :**
**Alobar HPE**
**20wg**

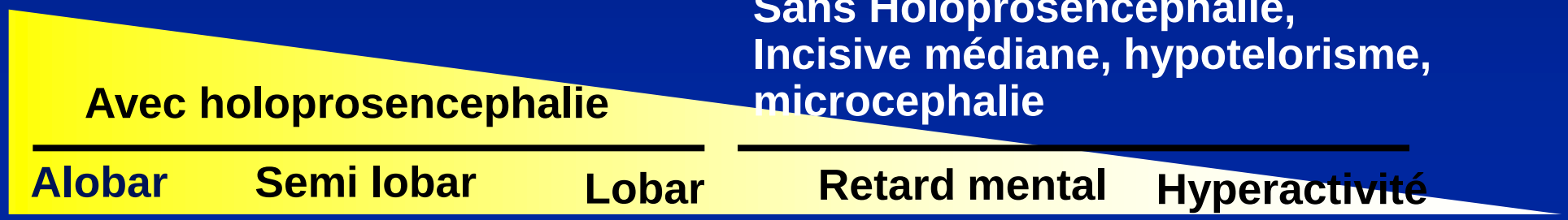
**II-4 and II-5:**
**learning difficulties**
**Concentration problem**
**Microcephaly**
**Mild hypotelorism**

**III-9 :**
**hypospade**
**hyperactivity**
**Microcephaly**
**Mental retardation**

***Heussler et al 2002***

# HOLOPROSENCEPHALIE

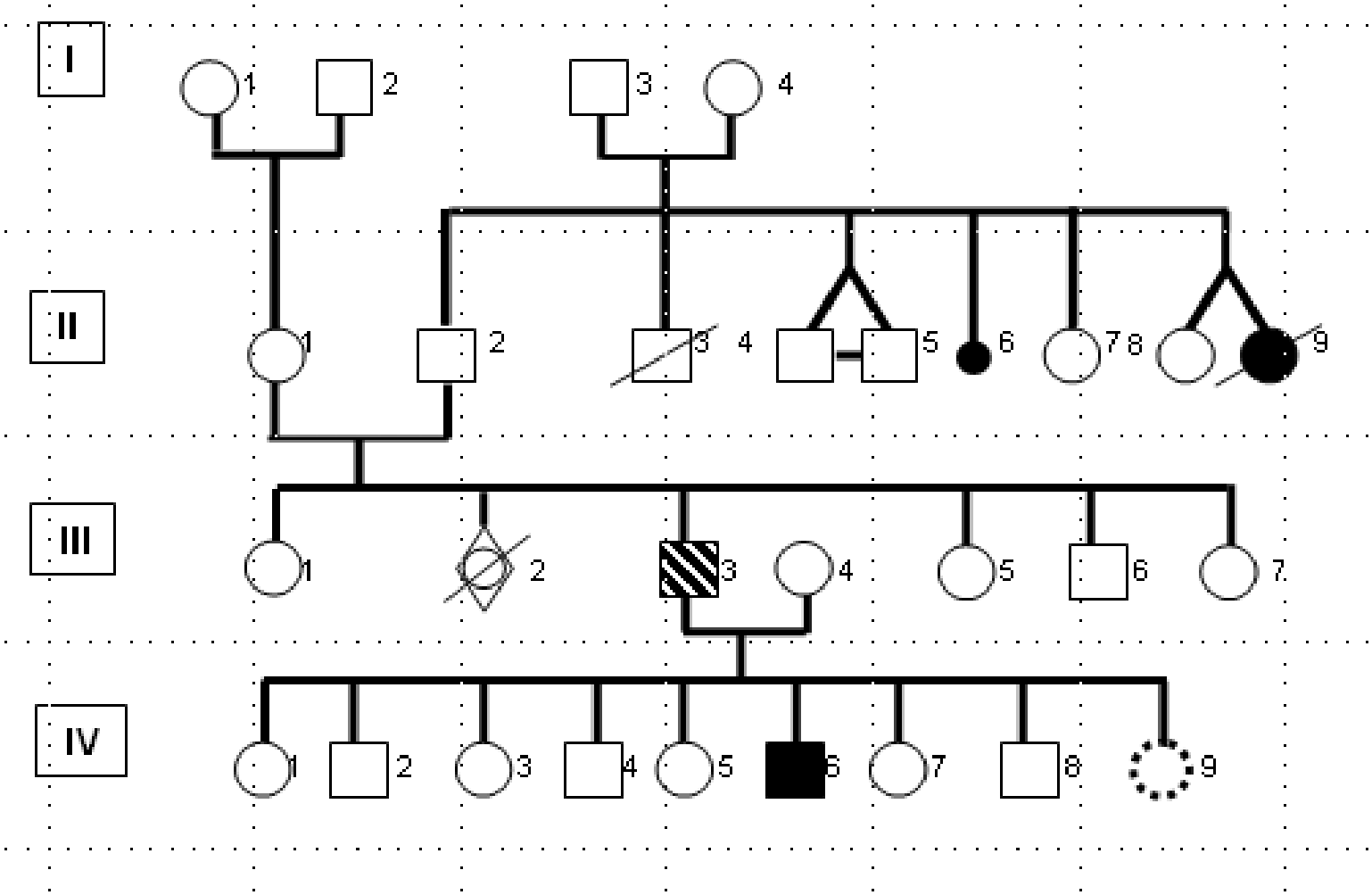
## Variabilité phenotypique




Mutation SHH

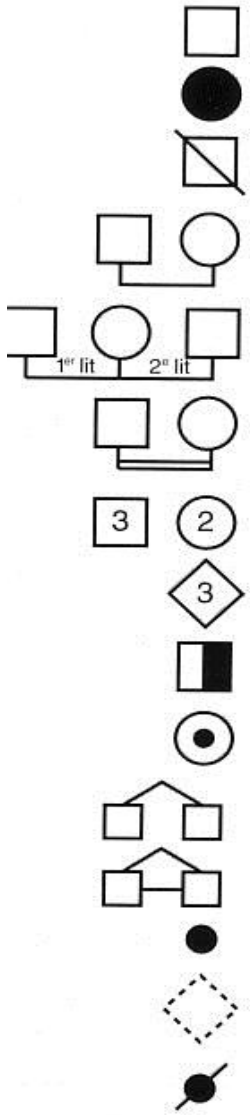
SHH exprimé dans les neuroblastes de l'hippocampe

# CAS clinique 3




III3

IV6




individu de sexe masculin, non atteint

individu de sexe féminin, atteint

individu de sexe masculin, décédé

union

premier et deuxième lit

union entre apparentés

trois individus de sexe masculin,
deux individus de sexe féminin

trois individus dont le sexe n'est pas précisé

individu de sexe masculin,
hétérozygote pour un caractère récessif autosomique

individu de sexe féminin,
hétérozygote pour un caractère récessif lié à l'X

jumeaux dizygotes DZ (non identiques)

jumeaux monozygotes MZ (identiques)

avortement spontané ou enfant mort-né

grossesse en cours

interruption médicale de grossesse

| | |
|---|---|
| AD | |
| XLR | |
| XLD | |
| AR | |
| Mitochondrial | |
| Chromosomique | |

| | |
|---|---|
| AD | Non compatible avec AD à pénétrance complète car II-2 est asymptomatique<br>Compatible avec AD à pénétrance incomplète car<br>-transmission sur plusieurs générations<br>-atteinte des 2 sexes |
| XLR | |
| XLD | |
| AR | |
| Mitochondrial | |
| Chromosomique | |

| | |
|---|---|
| AD | Non compatible avec AD à pénétrance complète car II-2 est asymptomatique<br>Compatible avec AD à pénétrance incomplète car<br>-transmission sur plusieurs générations<br>-atteinte des 2 sexes |
| XLR | Non compatible car<br>-transmission père-fils<br>-Filles avec atteinte sévère |
| XLD | |
| AR | |
| Mitochondrial | |
| Chromosomique | |

| | |
|---|---|
| AD | Non compatible avec AD à pénétrance complète car II-2 est asymptomatique<br>Compatible avec AD à pénétrance incomplète car<br>-transmission sur plusieurs générations<br>-atteinte des 2 sexes |
| XLR | Non compatible car<br>-transmission père-fils<br>-Filles avec atteinte sévère |
| XLD | Non compatible car<br>-transmission père-fils |
| AR | |
| Mitochondrial | |
| Chromosomique | |

| | |
|---|---|
| AD | Non compatible avec AD à pénétrance complète car II-2 est asymptomatique<br>Compatible avec AD à pénétrance incomplète car<br>-transmission sur plusieurs générations<br>-atteinte des 2 sexes |
| XLR | Non compatible car<br>-transmission père-fils<br>-Filles avec atteinte sévère |
| XLD | Non compatible car<br>-transmission père-fils |
| AR | Incompatible avec une transmission verticale |
| Mitochondrial | |
| Chromosomique | |

| | |
|---|---|
| AD | Non compatible avec AD à pénétrance complète car II-2 est asymptomatique<br>Compatible avec AD à pénétrance incomplète car<br>-transmission sur plusieurs générations<br>-atteinte des 2 sexes |
| XLR | Non compatible car<br>-transmission père-fils<br>-Filles avec atteinte sévère |
| XLD | Non compatible car<br>-transmission père-fils |
| AR | Incompatible avec une transmission verticale |
| Mitochondrial | Incompatible car transmission paternelle |
| Chromosomique | Possible, mais peu probable, car on observe un homme atteint sans retard mental, transmettant la maladie à l'un de ses fils |

# HOLOPROSENCEPHALY

SHH mutation

HPE

No HPE, SCMI, hypotel, microcep

Alobar | Semi lobar | Lobar | MR | THADA

SHH regulated adult hippocampal neural stem cells

Alcohol
*loss Shh*

Maternal
Hypocholest
*loss Shh*

***environemental factors***

**Expression variability**

**Modifer genes**

Associated mutations *(Naddini et al 1999)*
+Del 18pter (TGIF) or mut TGIF
+Mut ZIC2

***Genetic factors***

# MALADIE GENETIQUE MENDELIENNE DE TRANSMISSION DOMINANTE

## Neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Recklinghausen

*prévalence: 1/3 000 naissances*

**Signes cutanés**

taches cafés au lait,
taches de rousseur axillaires ou inguinales

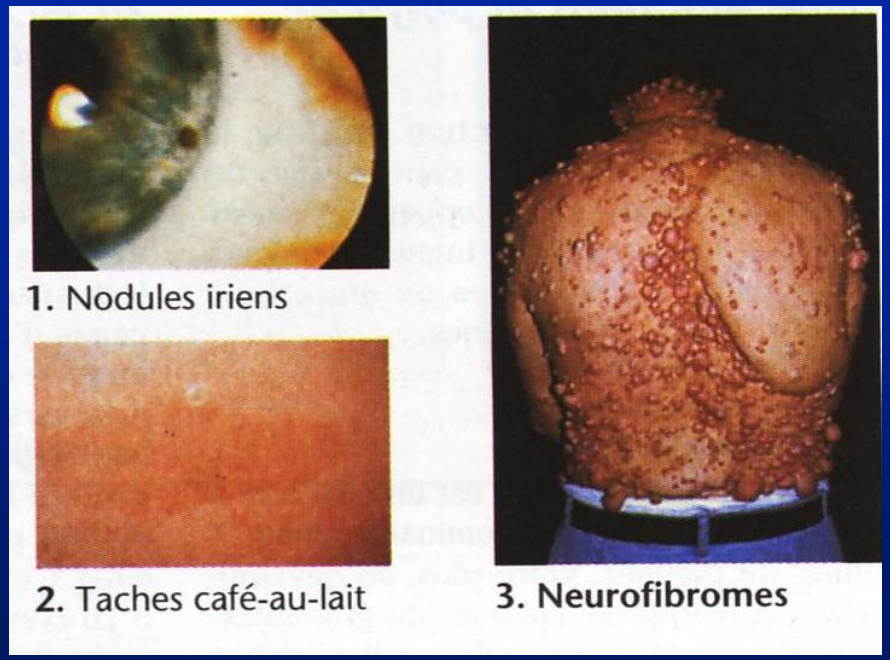
**Dysplasie osseuse**

**Difficultés d'apprentissages**

**Proliférations tumorales nerveuses**

neurofibrome,
gliome du chiasma
iris

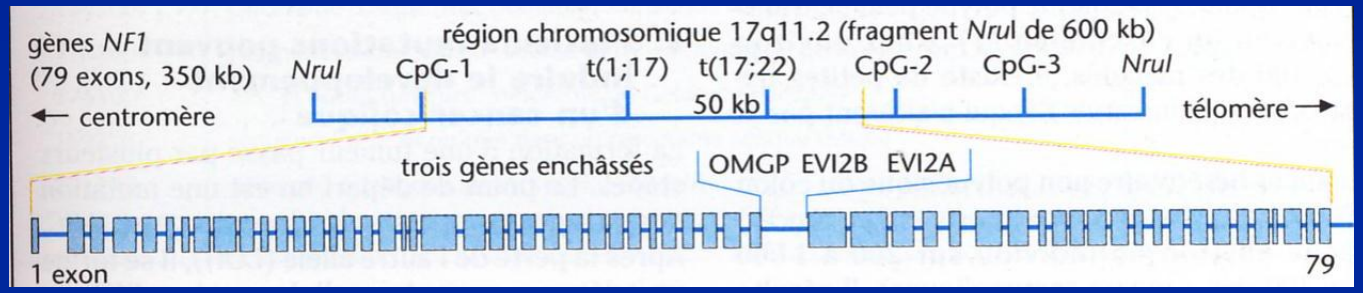
VARIABILITE D'EXPRESSION



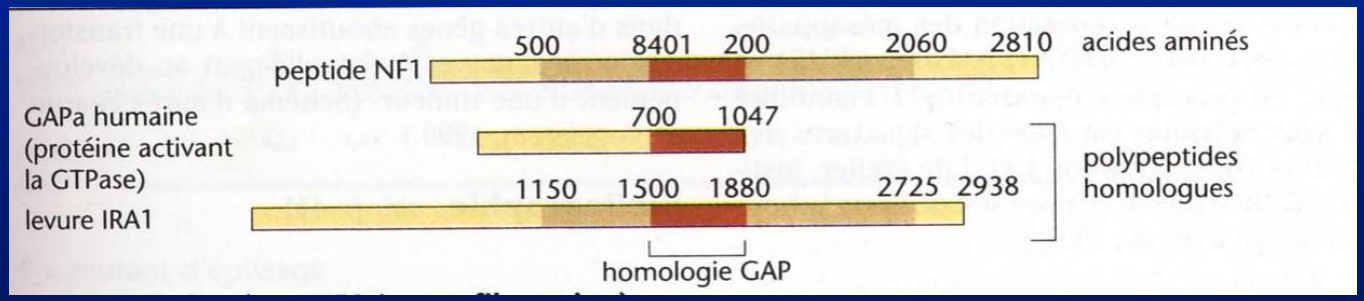
# MALADIE GENETIQUE MENDELIENNE DE TRANSMISSION DOMINANTE

## Neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Recklinghausen

**Gène localisé sur le chromosome 17 code pour la neurofibronime**




**NEOMUTATIONS 50%**

**MOSAICISME GERMINAL ++**

**Intervient dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire**