

Chapitre IV Maladies monogéniques

1. Reconstitution de l'histoire familiale
2. Mode de transmission des maladies monogéniques
3. Sélection et correction des données familiales pour l'analyse de ségrégation
4. Variations de l'expression des gènes
5. Coefficient de parenté et mariage consanguin

Reconstitution de l'histoire familiale

1. Proposant

Le proposant est un individu atteint à partir duquel on réalise l'enquête familiale. On l'appelle aussi

cas index

propositus (pl. propositi) si c'est un homme

proposita (pl. Propositi) si c'est une femme

2. Obtention de l'histoire familiale

1) Age, sexe, et état de santé (présent et passé) des parents, des frères et soeurs, des enfants et d'autres proches

2) Avortement et foetus mort

3) Mariage consanguin

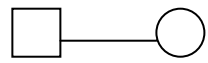
4) Parents venus du même territoire géographique ou de l'ethnie isolée

5) Diagnostic similaire des apparentés

6) Relation exacte entre les apparentés et le proposant.

Les informations négatives sont aussi importantes que les positives.

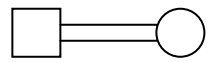
Symboles habituellement utilisés dans les arbres généalogiques



Mariage



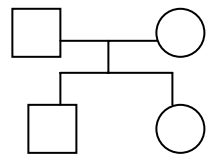
Homme



Mariage consanguin



Femme

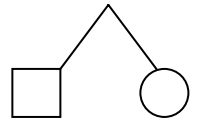


Parents et enfants



Sexe indéterminé

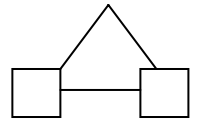
(dans l'ordre de la naissance)



Jumeaux dizygotes



Individu atteint



Jumeaux monozygotes

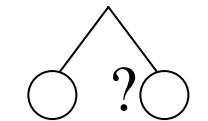


Proposant

Jumelles dont la zygosité



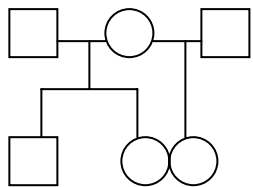
individu décédé



est inconnue



Hétérozygote pour un caractere autosomique



Une femme avec ses enfants



Porteur d'un gène récessif lié à l'X

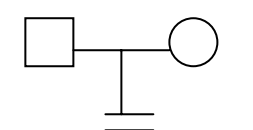
des deux maris



Avortement et fœtus mort

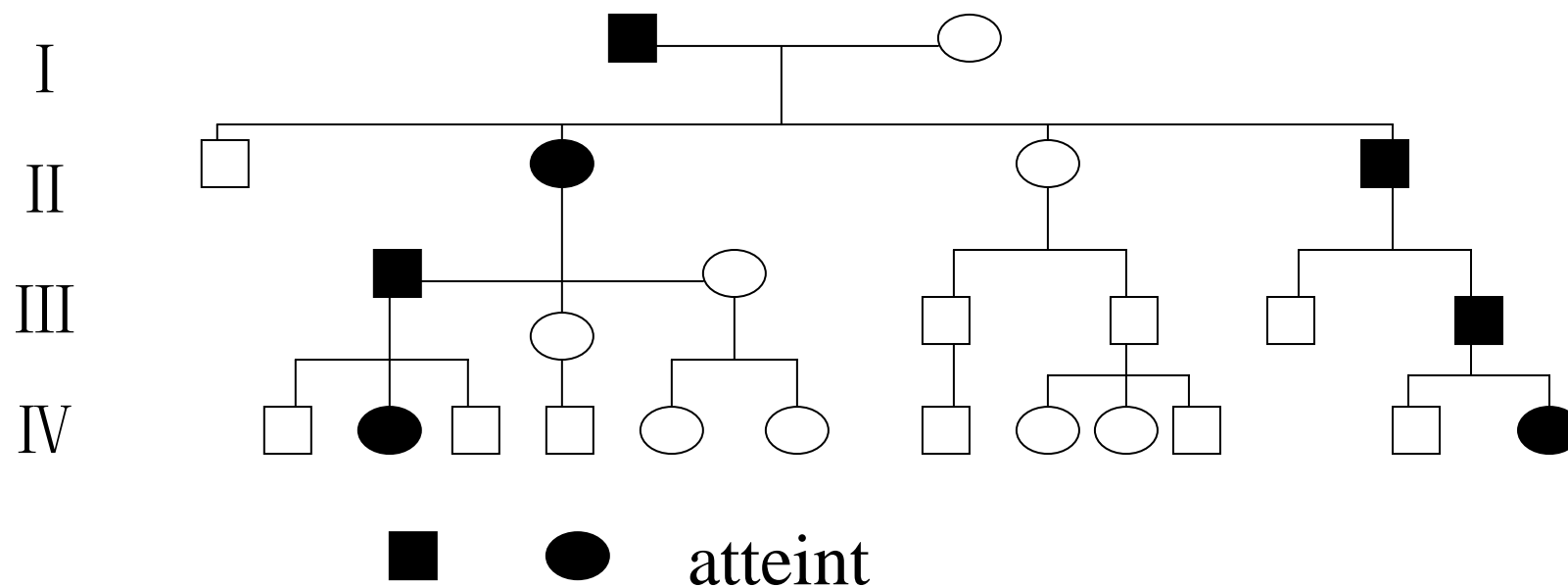
Epoux sans enfants

de sexe indéterminé



3. Arbre généalogique

L'arbre généalogique est un diagramme abrégé qui indique la relation entre les apparentés et le proposant.



Quatre catégories de maladies monogéniques

1. Maladies autosomiques dominantes AD
2. Maladies autosomiques récessives AR
3. Maladies liées à l'X dominantes XD
4. Maladies liées à l'X récessives XR

Maladies héréditaires dominantes et récessives

Maladies héréditaires dominantes

Pour un gène muté responsable de la maladie, les individus hétérozygote ou homozygote sont atteints .

Maladies héréditaires récessives

Seuls les individus homozygotes sont atteints, les hétérozygotes asymptomatiques sont les porteurs de gène muté.

Maladies héréditaires autosomiques et liées à l’X

Maladies héréditaires autosomiques

“D”	gène muté	létal ou sérieusement atteint	DD	normal	“d”
			Dd	porteur	
Maladies			dd	atteint	
AD		normal			AR

Maladies héréditaires liées à l’X

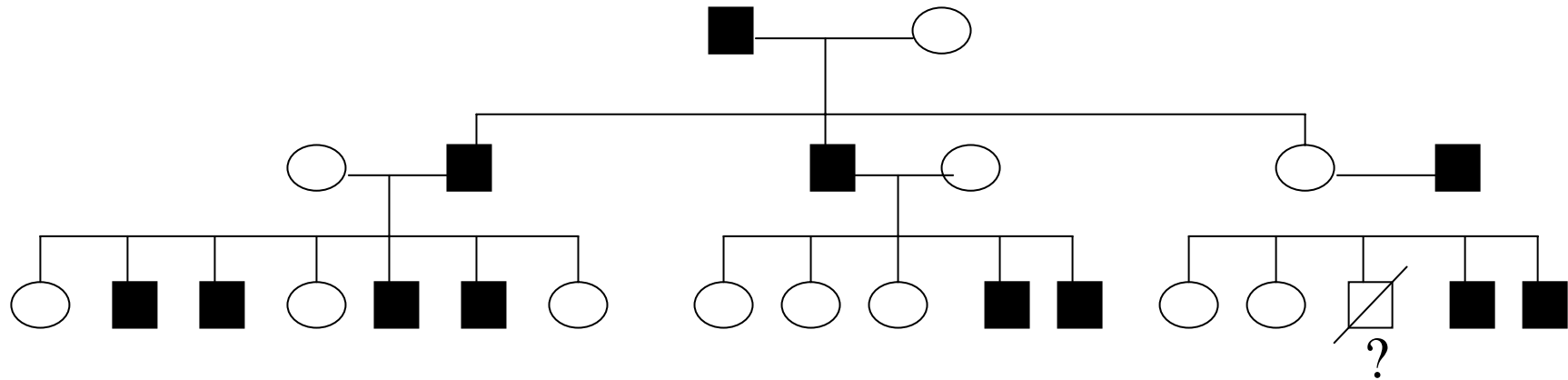
“H”	létal ou sérieusement atteint	$X^H X^H$	normal	“h”	
gène muté lié à l’X	atteint	$X^H X^h$	porteuse		
			normale		
Maladies	normale	$X^h X^h$	atteinte		Maladies
XD	atteint	$X^H Y$	normal		XR
			normal	atteint	

L’hémizygote réfère à un génotype masculin d’une maladie liée à l’X, parce que les hommes n’ont qu’un site de gène expressif lié à l’X qui est dominant ou récessif chez les femmes.

Caractères héréditaire liés à l’Y

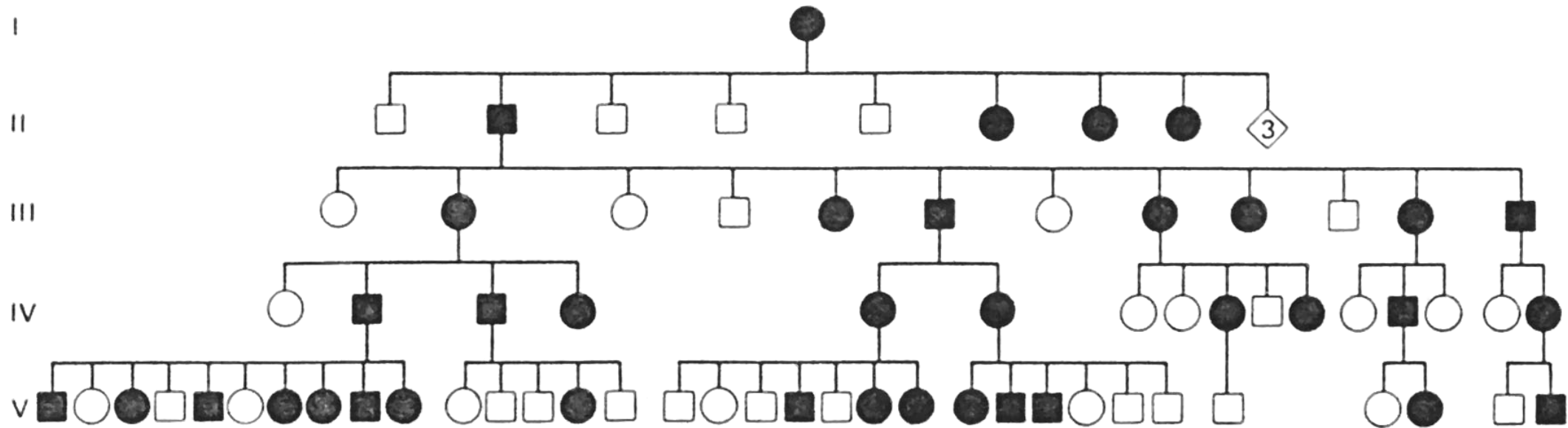
L’hypertrichose de l’oreille externe et l’antigène d’histocompatibilité lié à l’Y sont transmis par les hommes à tous les fils mais pas à leurs filles (hérédité holandrique)

Exemple: la transmission mâle-à-mâle de l'hypertrichose d'oreille,
un trait dû à un gène lié à l'Y



Ce garçon a été mort quand il
avait un an, donc on ne sait pas s'il
développera la maladie ou non.

Le premier arbre généalogique d'une famille atteinte de la brachydactylie qui est une maladie autosomique dominante



documents Farabee, Musée Peabody,
Université Harvard, 3, 1905

Maladies autosomiques dominantes

1. Polyadénomatoze familiale essentielle
2. Ostéogenésis imperfecta
3. Syndrome de Marfan
4. Epidermolyse bulleuse simple
5. Chorée de Huntington

Syndrome de Marfan

Autres appellations:

Dolichosténomélie

Arachnodactylie

Mini-histoire:

Marfan(1896) rapporta la dolichosténomélie

Achard(1902) renomma la maladie d'arachnodactylie

Weve(1931) démontra l'hérédité dominante de cette maladie

Symptômes cliniques majeurs

Une expression variable et une pénétrance retardée compliquent le diagnostic et le conseil génétique.

1. Dolichocéphalie
2. Hypotonie fréquente et hypotrophie musculaire
3. Extrémités longues et fines, cypho-scoliose, et laxité des articulations.
4. Diminution du rapport entre le segment supérieur (du vertex au pubis) et le segment inférieur (du pubis au planta)

5. Pectus excavatum ou thorax en carène

6. 60-80% des cas présentent des malformations cardiovasculaires: la dysfonction mitrale est le problème le plus fréquent.

Hérédité et pronostic:

AD

L'âge moyen de la vie est de 32 ± 16.4 ans

Généralement, les maladies cardiovasculaires sont responsables des morts prématurées.

Chorée de Huntington

Autres appellations:

Chorée Chronique

Chorée héréditaire

Symptômes cliniques majeurs:

1. Manifestations précoces:

Grimace, convulsion ou agitation

2. Mouvements incontrôlés faisant penser à la danse

3. Démence progressive se développant de 30 à 45 ans

4. Rigidité et épilepsie commune dans l'enfance

Hérédité et pronostic

AD avec une forte pénétrance mais l'âge d'apparition des symptômes est tardif

Après l'apparition des symptômes, le décès survient de 4 à 20 ans avec une durée moyenne de survie de 16 ans.

Hérédité autosomique dominante

(1) Types de mariage

	létal ou sérieusement atteint	atteint	normal
	DD	Dd	dd
létal ou sérieusement atteint	DD × DD(6)	Dd × DD(5)	dd × DD(4)
atteint	Dd × DD(5)	Dd × Dd(3)	dd × Dd(2)
normal	DD × dd(4)	Dd × dd(2)	dd × dd(1)

(1) Population normale

(2)(3) Type de mariage le plus probable

(4)(5)(6) Type de mariage quasi impossible

(2) Phénotypes des parents: atteint × normal

Génotypes des parents: Dd × dd

Parent atteint

D (Dd) d

Parent normal(dd)

d

D × d	d × d
D × d	d × d

d

descendance

Dd

dd

atteint

normal

probabilité

2/4

2/4

rapport de probabilité

1 :

1

4.6.3 (3) Phénotypes des parents: atteint \times atteint

Génotypes des parents $Dd \times Dd$

Parent atteint

(Dd)

Parent atteint (Dd)

D

D \times D

d \times D

d

D \times d

d \times d

descendance

DD

Dd

dd

léta1 ou sérieusement atteint atteint

normal

probabilité

1/4

2/4

1/4

rapport de probabilité

1

:

2

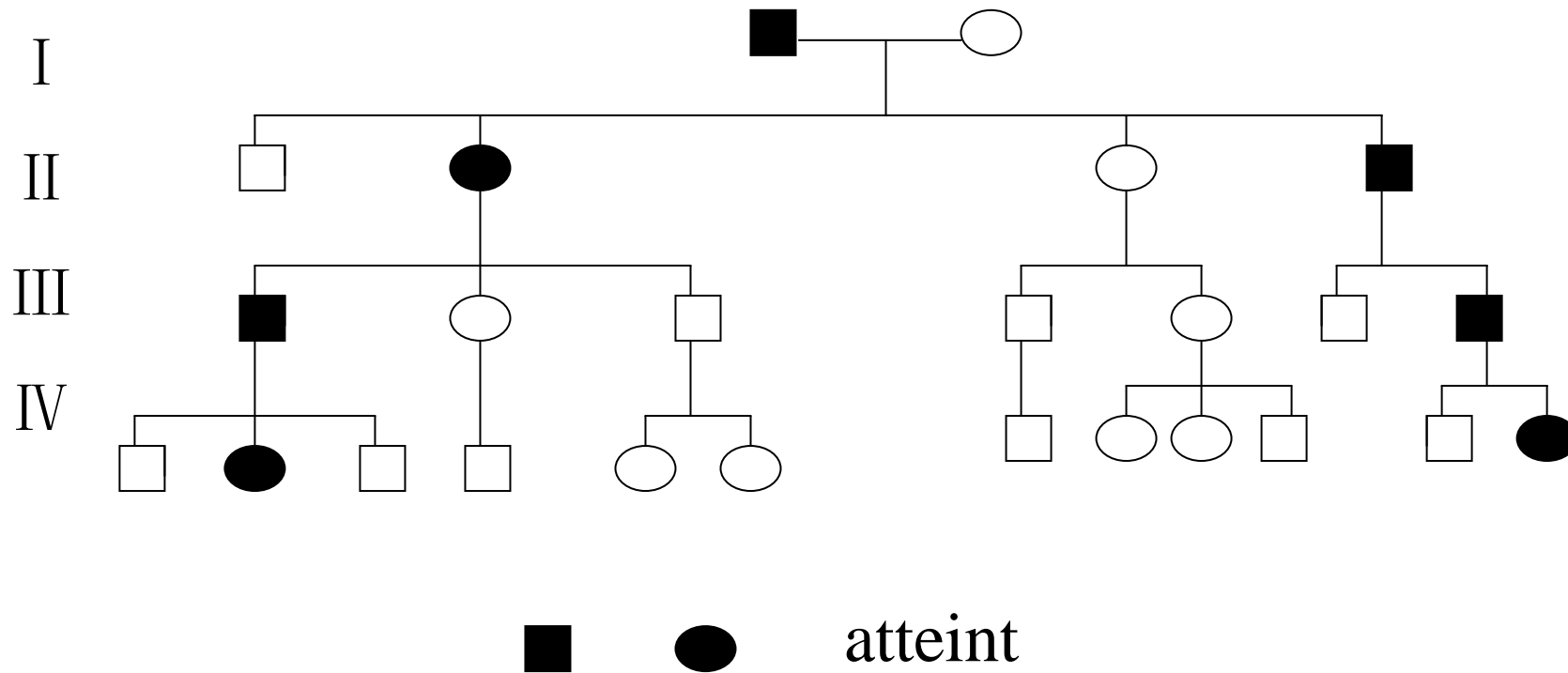
:

1

3

3

Caractéristiques de l'hérédité AD



1. L'apparition et la transmission des symptômes ne dépendent pas du sexe. Les hommes et les femmes peuvent être atteints et transmettre la maladie. On inclut ici la transmission du père au fils.

2. Les symptômes apparaissent dans chaque génération sans intervalle en suivant la distribution linéaire.

3. Les individus atteints ont certainement un ou deux parents atteints. Les parents normaux ne transmettent pas la maladie sauf le cas d'une nouvelle mutation.

4. Si l'un des parents est atteint, la probabilité d'avoir un enfant atteint est de 0.5.

Si les deux parents sont tous atteints, cette probabilité est de 0.75.

Maladies autosomiques récessives

1. Syndrome de Laurence-Moon
2. Syndrome de Bardet-Biedl
3. Progeria
4. Fibrose kystique
5. Ataxie familiale de Friedreich
6. Albinisme

Progeria

Symptômes cliniques majeurs:

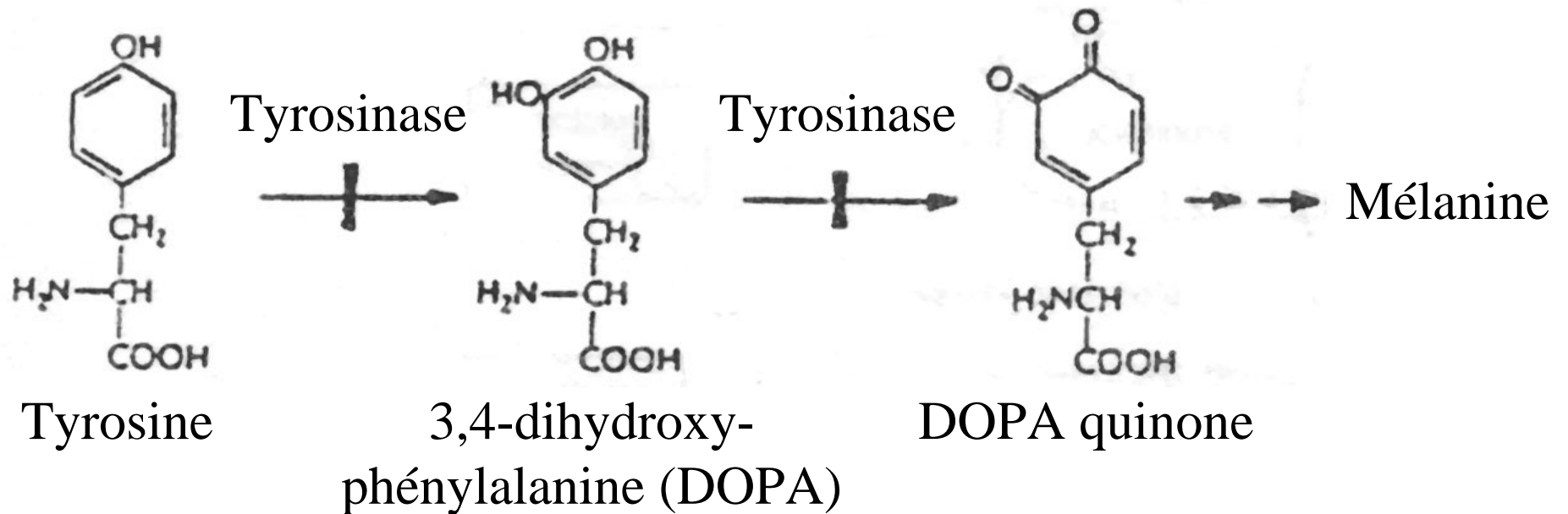
1. Naissance normale avec le développement anormal progressif. Finalement, l'apparence d'une petite et vieille personne.
2. L'athérosclérose progresse de 5 ans jusqu'à la mort d'une vingtaine d'années, la cause est fréquemment les maladies des artère coronaires.

Hérédité: AR.

Albinisme Oculocutané

Défaut génétique

tyrosinase négative dans les bulbes pileux OCA.



Symptômes cliniques majeurs:

1. Tyrosinase négative dans les bulbes pileux OCA

1) La peau et les cheveux sont blancs, la couleur de l'iris est rose ou translucide gris et bleu sous lumière oblique.

La rétine n'a pas de pigments visibles.

2) Photophobie sévère et nystagmus

2. Tyrosinase positive dans les bulbes pileux OCA

L'enfant atteint est peut-être très blanc dans son enfance mais on accumule des pigments avec âge, donc les cheveux changent de couleurs: blanc, crème, jaune, brun ou rose.

Les parents sont en particulier l'ethnie noire. Hérité: AR.

Hérédité autosomique récessive

Types de mariage:

		DD normal	Dd porteur	dd malade
normal	DD	DD × DD(1)	Dd × DD(1)	dd × DD(3)
porteuse	Dd	DD × Dd(1)	Dd × Dd(2)	dd × D d(4)
atteint	dd	DD × dd(3)	Dd × dd(4)	dd × dd(5)

(1) Population normale

(2) Types de mariage le plus possible

(3) Possible

(4) Probable dans les mariages consanguins

(5) Quasi impossible

(2) Phénotypes de parents: porteur normal \times porteuse normale

Génotypes des parents: Dd \times Dd

		porteur (Dd)	Normal
		D	d
	D	DD	Dd
	d	Dd	dd
descendance	DD	Dd	dd
	normal	porteur	atteint
Probabilité	1/4	2/4	1/4
	phénotypiquement normal		
rapport de probabilité		3	: 1

(4) Phénotypes des parents: porteur normal \times atteint

Génotypes des parents $Dd \times dd$

porteur normal

(Dd)

D d

atteint(dd) d

Dd	dd
Dd	dd

d

porteur

atteint

probabilité

$2/4$

$2/4$

rapport de probabilité

1

:

1

Hérédité quasi dominante

atteint

(Dd)

D d

Dd	dd
Dd	dd

Dd

dd

atteint

normal

1 :

1

autosomique

dominant

atteint

(dd)

d d

Dd	Dd
dd	dd

dd

Dd

atteint

porteur normal

1 :

1

Hérédité autosomique récessive quasi dominante

normal(dd)

d

d

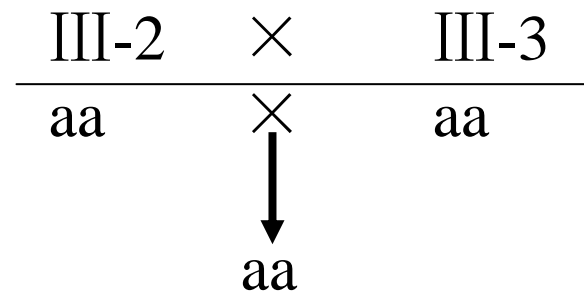
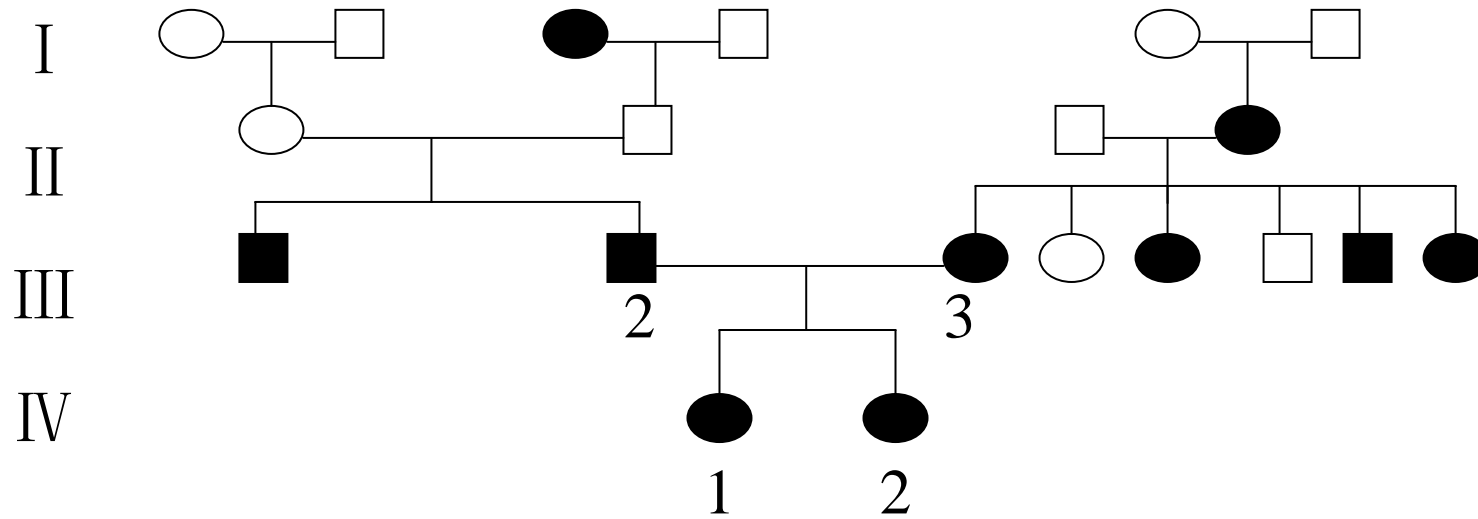
porteur

D

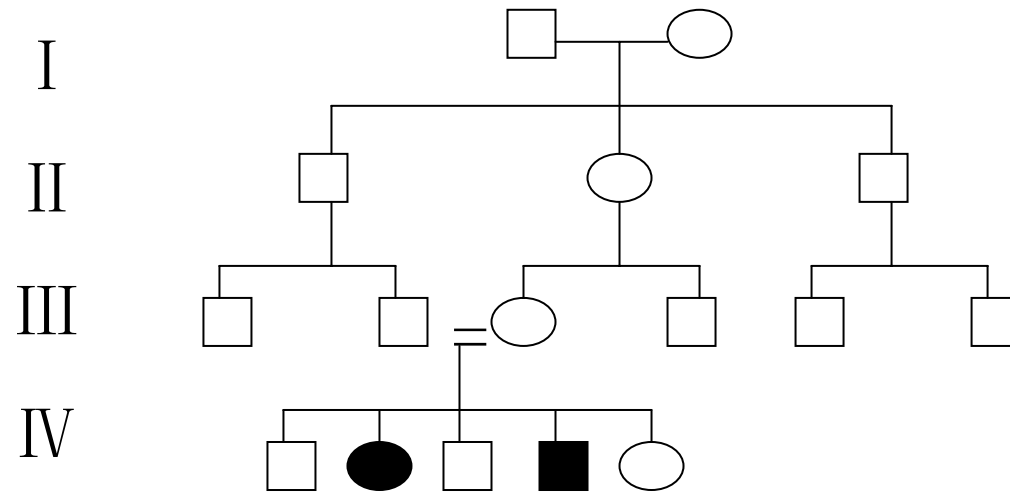
normal

d

Un arbre généalogique partiel d'albimisme montre que le mariage des homozygotes produit exclusivement les descendants homozygotes.



Caractéristiques de l'hérédité AR



I
II
III
IV

■ ● atteint
□ = ○ Mariage consanguin

1. L'apparition et la transmission des symptômes ne sont pas influencées par le sexe. Les hommes et les femmes peuvent être atteints et transmettre la maladie.
2. Généralement la maladie apparaît dans la fratrie en manifestant une distribution horizontale.
3. Dans une gravité, la probabilité d'un enfant atteint est de $1/4$, et celle d'un porteur dans les enfants normaux est de $2/3$.
4. Le mariage consanguin suggère l'hérédité AR et augmente le risque de récurrence des descendants.

Différences entre l'hérédité AD et AR

atteint × atteint



enfant normal

AR exclue

AD suggérée

atteint × atteint

Dd × Dd



DD Dd

atteint

3/4

AD

dd

normal

1/4

atteint × atteint

dd × dd



dd

atteint

1

AR

normal × normal



enfant atteint

AD exclue (nouvelle mutation?)

AR Suggérée

normal

normal

dd × dd



dd

normal

1

AD

porteur × porteuse

Dd × Dd



DD

Dd

dd

normal

atteint

3/4

1/4

AR

Maladies liées à l'X dominantes

1. Rachitisme hypophosphatémique
2. Hypoplasie dermique en aires
3. Incontinentia pigmenti
4. Syndrome orofaciodigital de type I

Rachitisme hypophosphatémique

Autre appellation:

Rachitisme vitaminorésistant idiopathique

Symptômes cliniques majeurs:

1. Hommes hémizygotes

Rachitisme vitaminorésistant idiopathique avec pes parvatus (pied creux) dans l'enfance.

2. Femmes hétérozygotes

Les unes ont seulement l'hypophosphatémie.

Les autres ont toutes les manifestations

Hérédité: XD

Hérédité liée à l'X dominante

Type de mariage:

Létale ou

atteinte

normale

Sérieusement atteinte

$X^H X^H$

$X^H X$

XX

atteint $X^H Y$	$X^H X^H \times X^H Y(4)$	$X^H X \times X^H Y(4)$	$XX \times X^H Y(2)$
normal XY	$X^H X^H \times XY(4)$	$X^H X \times XY(3)$	$XX \times XY(1)$

(1) Population normale

(2)(3) Types de mariage le plus possible

(4) Types de mariage quasi impossible

(2) Phénotyps des parents: Homme atteint \times Femme normale

Génotypes des parents: $X^HY \times XX$

		Homme atteint (X^HY)	
		X^H	Y
Femme (XX) normale	X	X^HX	XY
		X^HX	XY
descendance		fille atteinte	fils normal
probabilité		2/4	2/4
rapport de probabilité		1	1

(3) phénotyps des parents: Homme normal \times Femme atteinte

génotypes des parents : $XY \times X^H X$

Homme normal

(XY)

X Y

Femme atteinte $(X^H X)$
 X^H
 X

$X^H X$	$X^H Y$
XX	XY

	$X^H X$	XX	$X^H Y$	XY
descendance	femme atteinte	femme normale	Homme atteint	Homme normal
probabilité	1/4	1/4	1/4	1/4
rapport de probabilité	1	1	1	1

Des maladies XD transmises par les femmes sont indistinctes avec des maladies AD

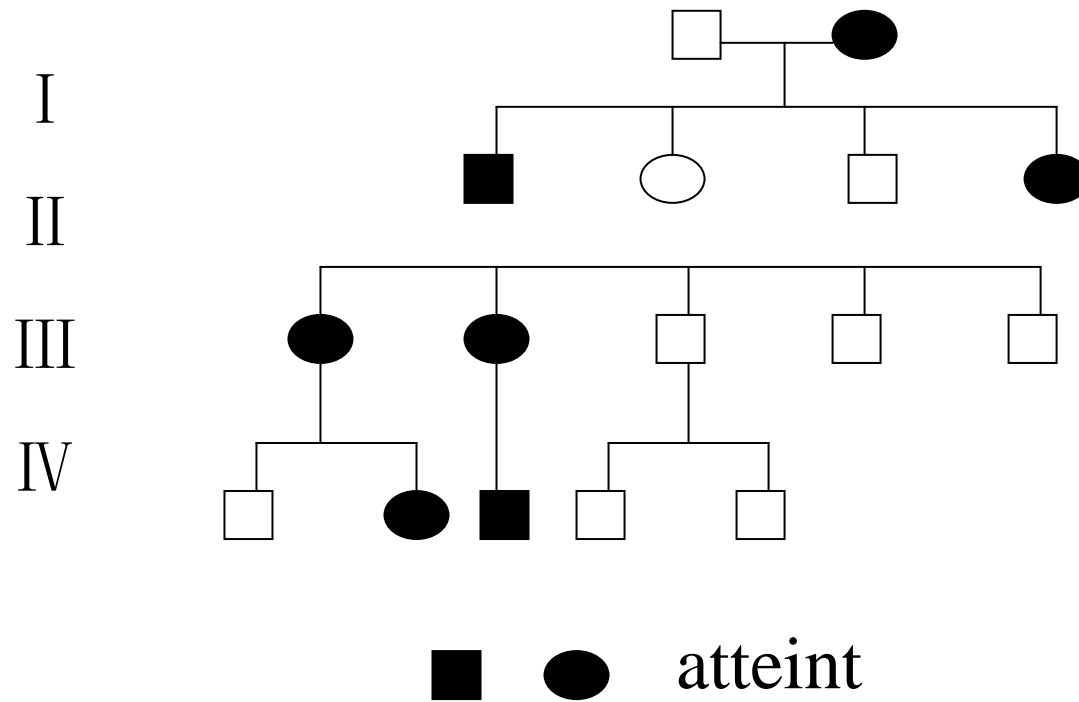
femme atteinte \times homme normal

↓
enfant atteint

AD et XD sont tous possibles

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; text-align: center;">atteinte</td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;">normal</td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">$X^H X$</td> <td style="text-align: center;">\times</td> <td style="text-align: center;">XY</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">$X^H X$</td> <td style="text-align: center;">XX</td> <td style="text-align: center;">$X^H Y$</td> <td style="text-align: center;">XY</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">atteinte</td> <td style="text-align: center;">normal</td> <td style="text-align: center;">atteint</td> <td style="text-align: center;">normal</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1/4</td> <td style="text-align: center;">1/4</td> <td style="text-align: center;">1/4</td> <td style="text-align: center;">1/4</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">XD</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	atteinte		normal		$X^H X$	\times	XY				↓		$X^H X$	XX	$X^H Y$	XY	atteinte	normal	atteint	normal	1/4	1/4	1/4	1/4		XD			<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">atteint</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">normal</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Dd</td> <td style="text-align: center;">\times</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Dd</td> <td style="text-align: center;">dd</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">atteint</td> <td style="text-align: center;">normal</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2/4</td> <td style="text-align: center;">2/4</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">AD</td> </tr> </table>	atteint	normal	Dd	\times		↓	Dd	dd	atteint	normal	2/4	2/4		AD
atteinte		normal																																									
$X^H X$	\times	XY																																									
		↓																																									
$X^H X$	XX	$X^H Y$	XY																																								
atteinte	normal	atteint	normal																																								
1/4	1/4	1/4	1/4																																								
	XD																																										
atteint	normal																																										
Dd	\times																																										
	↓																																										
Dd	dd																																										
atteint	normal																																										
2/4	2/4																																										
	AD																																										

Caractéristique de l'hérédité XD



1. Les symptômes apparaissent dans chaque génération sans intervalle en manifestant la distribution linéaire. Les femmes malades sont plus nombreuses que les hommes atteints .
2. Les individus malades ont certainement un ou deux parents atteints. Les parents normaux ne transmettent pas la maladie sauf l'existence d'une nouvelle mutation.
3. Les patientes hétérozygotes transmettent le gène muté à 50% de leurs enfants, et les patientes homozygotes transmettent le gène muté à tous les enfants. cette dernière situation est indistincte de l'hérédité AD.
4. Les patients hémizygotés ont les filles toutes atteintes et les fils tous normaux, sans transmission du père au fils. Ceci est différent de l'hérédité AD.

Maladies liées à l'X récessives

1. Daltonisme
2. Anhidrose ectodermale dysplasique
3. Dystrophie musculaire de Duchenne
4. Ichthyose liée à l'X
Daltonisme

Symptômes cliniques majeurs

1. Deutéranopie

Le patient est incapable de discriminer le vert (deutéranopie)

Le défaut peut être partiel (deutéranomalie).

2. Protanopie

Incapacité totale de discriminer le rouge (protanopie)

ou partielle de la discrimination du rouge (protanomalie)

Hérédité: XR

Dystrophie musculaire de Duchenne

Mini-histoire:

Duchenne décrit pour la première fois cette maladie(1858).

Gower donna la première explication en Angleterre(1879)

Symptômes cliniques majeurs

1. Les muscles jumeaux des jambes des garçons atteints apparaissent qu'ils soient développés (pseudohypertrophie), mais ils sont asthéniques et incapables de bien marcher, pédaler le tricycle, ou monter l'escalier.
2. Quand il tente de se lever du plancher, il montre le signe de Gowers
3. Quand le patient a 10 ans, il se confine dans une chaise roulante.
4. La mort, due à l'infection respiratoire ou à la défaillance cardiaque, survient avant 20 ans.

Hérédité: XR.



1



2



3



4



5



6



7



8

Dystrophie de duchenne musculaire, illustrant du signe de gowers (montant soi-même)

Hérédité liée à l’X récessive

Types de mariage:

	normal XX	porteuse XX ^h	atteinte X ^h X ^h
normal XY	XX × XY(1)	X ^X h × XY(2)	X ^h X ^h × XY(5)
atteint X ^h Y	XX × X ^h Y(3)	X ^X h × X ^h Y(4)	X ^h X ^h × X ^h Y(5)

(1) population normale

(2)(3) Types de mariage le plus courant

(4) Possible

(5) Quasi impossible

(3) Phénotypes de parents: homme atteint \times femme normale

génotypes des parents: $X^hY \times XX$

homme atteint

X^hY

$X^h \quad Y$

femme X

normale XX
 X

XX^h	XY
XX^h	XY
XX^h	XY

progéniture

porteuse

homme normal

probabilité

$2/4$

$2/4$

rapport de probabilité

$1 : 1$

(2) Phénotypes des parents: Homme normal \times porteuse

génotypes des parents: $XY \times XX^h$

Homme normal

XY

X

Y

porteuse X^{Xh} X

XX

XY

X^h

X^{Xh}

X^hY

progéniture

XX

X^{Xh}

XY

X^hY

femme

porteuse

homme

homme

normale

normal

atteint

probabilité

$1/4$

$1/4$

$1/4$

$1/4$

rapport de

1

:

1

:

1

:

1

probabilité

(4) Phénotypes des parents: homme atteint \times porteuse

génotypes des parents: $X^hY \times XX^h$

homme atteint

(X^hY)

porteuse

$(XX^h) X$

X^h	Y
XX^h	XY

X^h

X^hX^h

X^hY

progéniture

X^hX^h

XX^h

X^hY

XY

femme

homme

homme

atteinte

porteuse

atteint

normal

probabilité

$1/4$

$1/4$

$1/4$

$1/4$

rapport de probabilité 1 :

1

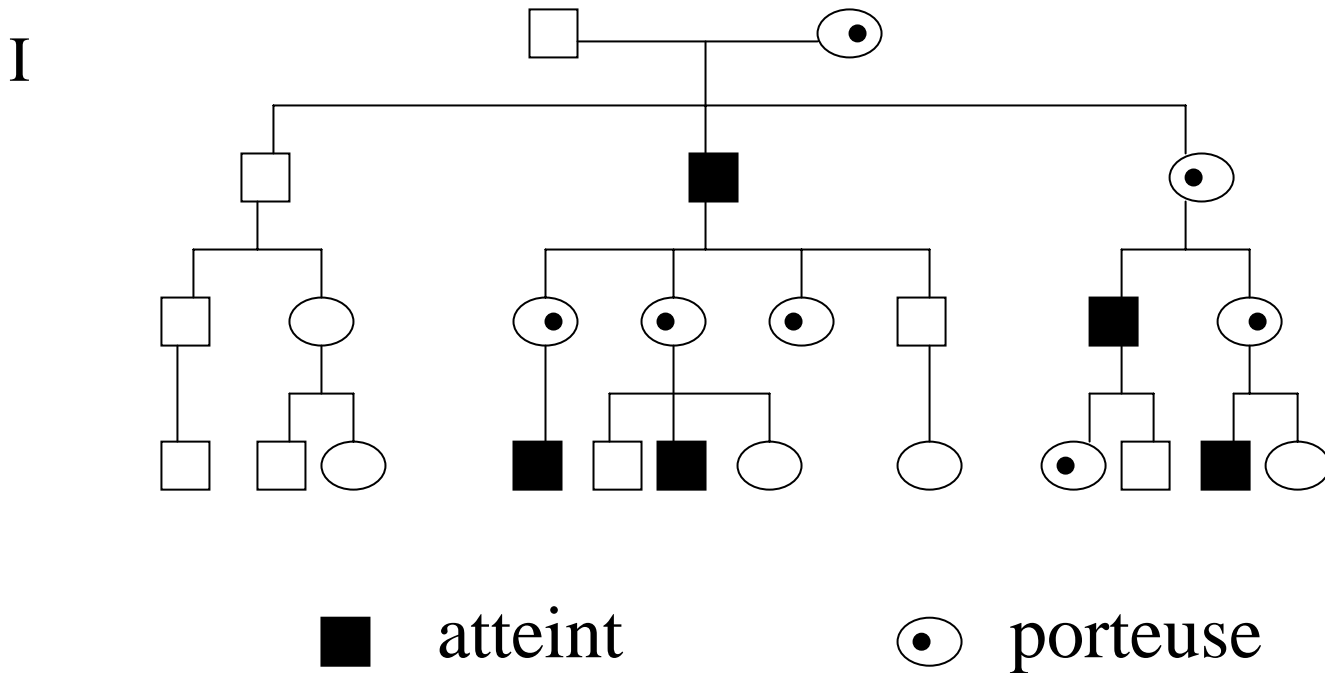
:

1

:

1

Caractéristiques de l'hérédité XR



1. La plupart des individus atteints sont mâles et ils sont les fils des porteuses. Les femmes malades sont rares.
2. Les hommes atteints présentent un lien de parenté par l'intermédiaire des porteuses. Par exemple, le grand-père maternel et le petit-fils sont tous les deux atteints (hérédité croisée); l'oncle maternel et le neveu sont tous atteints (distribution oblique).
3. Quand un homme atteint se marie avec une femme normale, tous les enfants seront normaux et les filles seront obligatoirement porteuses. S'il se marie avec une porteuse, la probabilité d'un enfant atteint de chaque sexe est de $1/2$.
4. Dans le cas où les hommes atteints ne peuvent survivre ou restent stériles, les porteuses seules transmettent la maladie.

Sélection et correction des données familiales

Pour l'analyse de ségrégation

1. Sélection des pédigrées
2. Correction des données familles

Sélection des pédigrées

En génétique humaine et médicale, les études sont réalisées sur une population déjà connue.

La recherche des familles “appropriées” dans la population est dite sélection ou confirmation. Par ces termes, on voudrait insister sur le fait que les familles à étudier doivent être définies sans ambiguïté.

Méthodes de confirmation

1. Confirmation complète
2. Confirmation incomplète
 - (1) Sélection tranchée
 - (2) Sélection simple
 - (3) Sélection multiple

1. Confirmation complète

Les familles sont choisies par la randomisation des parents sans tenir compte des enfants. Cette méthode est applicable seulement aux maladie à hérédité dominante. Les enfants de Ces familles confirmées ont au moins un parent atteint, ces famills peuvent être normaux. Les informations tirées de ces études vont avec le rapport du Mendélisme.

2. Confirmation incomplète:

Les familles sont choisies par un ou plusieurs enfants atteints dans les cliniques spécialisées. Cependant, toutes les familles ne peuvent pas être incluses dans l'étude. Les résultats des études par cette méthode pour donc biaisés et doivent être corrigés avant de conclure dans les maladies à hérédité autosomique récessive, $Aa \times Aa$ les familles qui n'ont pas de descendants atteints ne peuvent pas être incluses dans l'échantillon.

Correction des données collectées par la sélection simple pour l'analyse de ségrégation.

La méthode du proposant de Weinberg

1. Les données sont collectées par la sélection simple et il y a seulement un proposant dans chaque famille. Mais chaque enfant atteint doit être considéré comme proposant potentiel. Le nombre des enfants atteints constitue la fréquence, le comptable avec duquel les familles sont effectivement inconfirmées.

2. Par cette méthode, lorsque l'on compte le nombre d'enfants normaux ou atteints, on ne tient pas compte du proposant de chaque famille. Ceci peuvent convertir d'un échantillon de familles avec N enfants en un échantillon de familles de $N-1$ enfants auquel la confirmation complète peut être appliquée.

Test de la fibrose kystique du pancréas (AR). Les données familiales de la sélection simple sont corrigées par la méthode de Weinberg

Nombre de descendants	Familles observées	Nombre total d'enfants	Résultats	
			Normal	atteint
(n)	(F)	(T=nF)	(N)	(A)
1	2	2	0	2
2	5	10	3	7
3	2	6	4	2
4	6	24	13	11
Total	15	42	20	22

1. Calcul de la fréquence de ségrégation corrigée

$q = \frac{\text{nombre d'enfants atteints} - \text{nombre de propositant}}{\text{nombre d'enfants total} - \text{nombre de propositant}}$

$$= \frac{22-15}{42-15} = \frac{7}{27} = 0.2593$$

$$= (22-15)/(42-15) = 7/27 = 0.2593$$

Avant la correction, $q = 22/42 = 0.5238$ cette fréquence d'enfants atteints est donc beaucoup trop élevée, d'où les biais des résultats

2. Estimation statistique

L'hypothèse d'une hérédité récessive pourrait être acceptée si

$$q + 2\sigma > 0.25 > q - 2\sigma$$

$$q = 0.2593 \quad p = 1 - q = 0.7407$$

$$\text{Déviation de standard} = \sqrt{\frac{pq}{\text{nombre total d'enfants corrigé}}}$$

$$= \sqrt{\frac{0.7407 \times 0.2593}{27}}$$

$$= \sqrt{\frac{0.1901}{27}}$$

$$= 0.0843$$

La fréquence de ségrégation observée($q=0.2593$) est très légèrement différente de la fréquence théorique ($q=0.2500$)

$$0.2593-0.25=0.0093$$

$$0.0093/0.0843=11\%$$

cette différence n'est pas significative. L'hypothèse de l'hérédité récessive peut être retenue.

Variations de l'expression des gènes

1. Pénétrance et expressivité
2. Pléiotropie
3. Age d'apparition
4. Influence et limitation du sexe dans les maladies autosomiques
5. Conséquences génétiques de l'X-inactivation
6. Empreinte parentale
7. Anticipation génétique
8. Interaction factorielle
9. Hétérogénéité génétique
10. Phénocopie

Pénétrance et expressivité

1. Pénétrance

La pénétrance réfère à une capacité expressive du gène, elle est un concept de tout ou rien. Elle est une fréquence de pourcentage des individus génétiquement susceptibles (hétérozygotes de l'hérédité dominante et homozygotes d l'hérédité récessive) qui montrent effectivement les symptômes.

(1) Catégories:

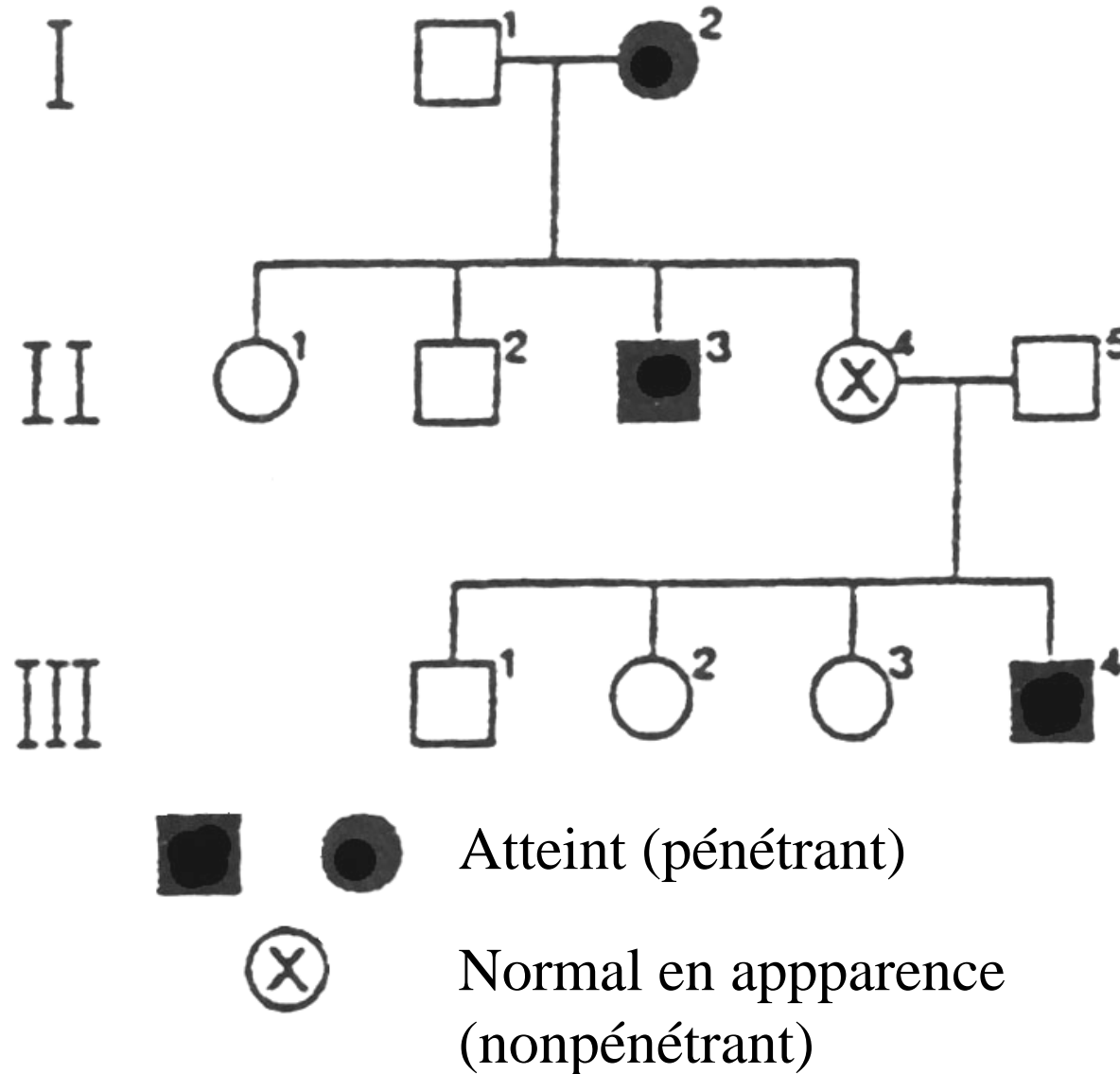
i) pénétrance complète;

100% des individus génétiquement susceptibles expriment le phénotype atteint.

ii) pénétrance incomplète (pénétrance réduite)

La fréquence d'expression est inférieure à 100%. Une partie des individus génétiquement susceptibles ne sont pas atteints.

Pénétrance réduite d'une maladie AD



(2) Estimation de la pénétrance

Polydactylie postaxiale (AD)

atteint × normal	91	familles
normal × normal	24	familles
	<hr/>	
	115	familles

$$\text{Pénétrance} = 91/115 \times 100\% = 79\%$$

2. Expressivité:

L'expressivité réfère au degré de l'expression. Elle équivaut la sévérité clinique. L'expression d'un symptôme peut être sévère, modérée ou légère, mais il est toujours exprimé chez les individus qui ont les génotypes correspondants.

Variabilité de l'expression clinique

Déformation osseuse du pied (AD)

1. Expression totale

polydactylie

deuxième métatarsien bifide

2. Expression partielle

Éperon accessoire du deuxième métatarsien grand ou petit

3. Expression légère

Camptodactylie (déformation en flexion des articulations interphalangiennes)

II. Syndrome de Marfan (Dolicosténomélie, Arachnodactylie AD)

1. Expression totale:

Extrémités allongées

Arachnodactylie

Ectopie du cristallin(Luxation du cristallin)

Malformations cardiovasculaires

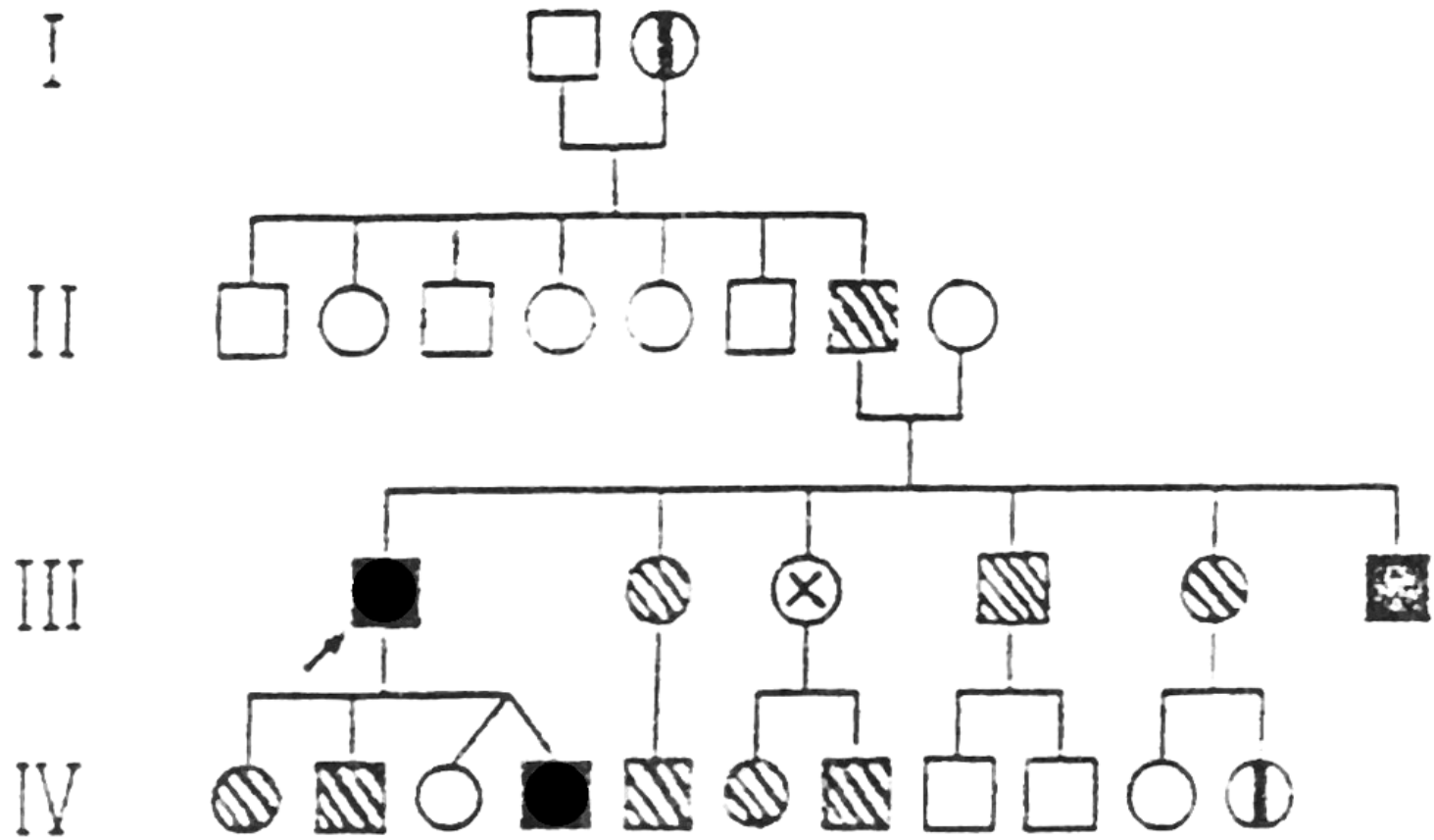
Genu valgum







Pectus excavatum

Myopie

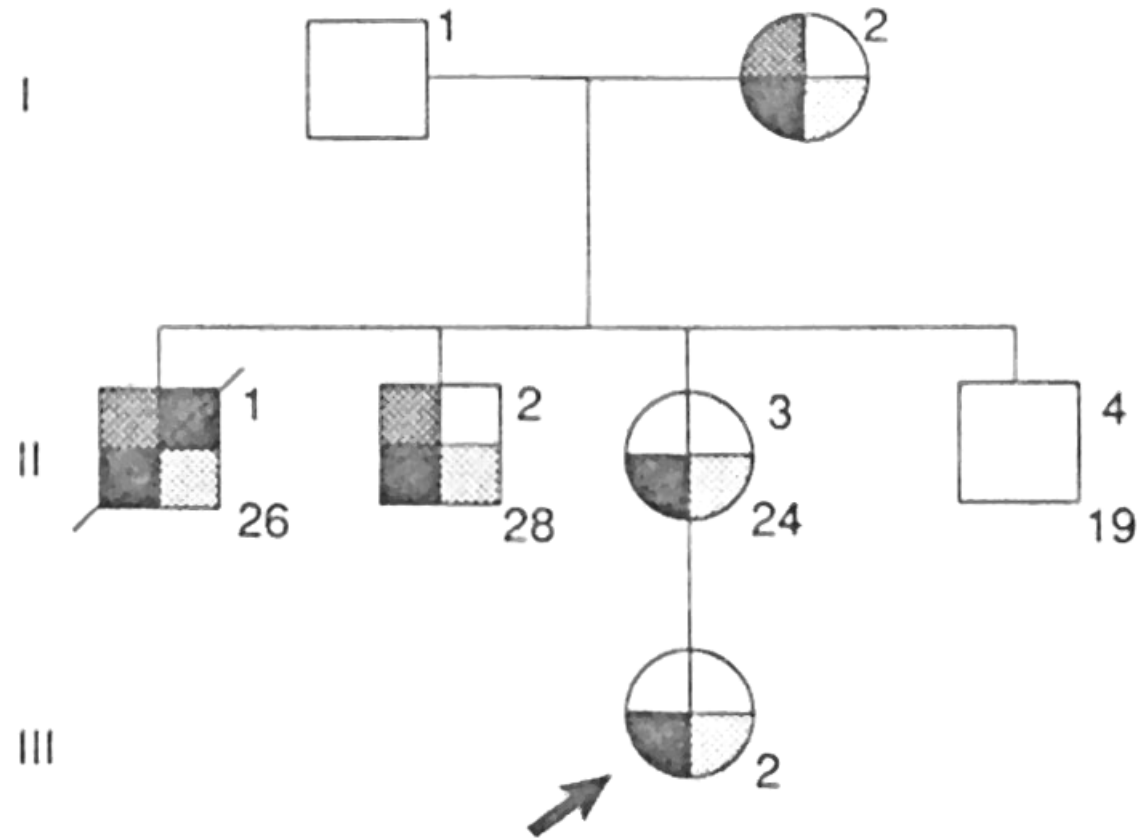
2. Forme fruste

Aspect normal en apparence avec un poids corporel inférieur à la moyenne. malformations cardiovasculaire et oculaire minimales.



- 
 Expression totale de l'anomalie squelettique
-  Expression partielle
- 
 Camptodactylié (flexion déformée des articulations interphalangiennes)
-  Nonpénétrant

Pédigrée du syndrome de marfan illustrant l'expressivité variable



- Manifestations cardiaques
- Manifestations squelettiques
- Suddain décédé
- Dislocation de cristallin

III. Déficience en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase (Favisme, Anémie hémolytique de primaquine)(XR)

1. Forme sévère

Hémoglobinurie

Convulsion

Hyperthermie

Mort dans les 24-48 heures sans traitement

Coma profond

2. Forme légère

Céphalée

douleurs des extrémités

Nausée

Douleur abdominale

Vomissement

Hémoglobinurie légère

3. Forme fruste

céphalée

Nausée

Vomissement

Caractères généraux de la pénétrance et l'expressivité

1. Chez les nonpénétrants, les signes cliniques peuvent être révélés par un examen détaillé. Ils seront les individus de l'expression légère. Les concepts de la pénétrance et de l'expressivité sont indistincts à la fin normale du spectre de l'expression.
2. La pénétrance réduite et l'expression variable sont plus fréquentes chez les familles AD que chez les familles AR.
3. La variabilité de l'expression est généralement plus marquée dans les membres des familles différentes que dans les membres d'une même famille.

Pléiotropie

Bien que chaque gène normal ait seulement un effet primaire, un gène muté simple ou deux allèles d'un gène peuvent produire des phénotypes multiples par les diverses voies.

I. Galactosémie

1. Défaut génétique primaire

Déficience de la galactose-1-phosphate uridyl transférase (AR).

2. Effets multiples secondaires

Hépatomégalie et hépatocirrhose

Cataracte

Retard mental

II. Phénylcétonurie

1. Défaut génétique primaire

La déficience de l'hydroxylase de phénylalanine entraîne l'hyperphénylalaninémie.

2. Effets multiples secondaires

Retard mental sévère

Cheveux et peau sans pigment dûs au défaut de la synthèse de la mélanine

Odeur de rat ou de moisissure

Hypermyotonie

Hyperkinésie

III. Syndrome de Marfan (Arachnodactylie)

1. Défaut génétique primaire:

Défaut des fibres élastiques du tissu conjonctif(AD)

2. Effets multiples secondaires:

Grande taille avec les extrémités allongées

Arachnodactylie

Thorax en carène(Pectus gallinatum)

Rétrécissement du palais avec l'arc élevé

Laxité des articulations.

Luxation du cristallin (Ectopia lentis)

Malformations congénitales du coeur

IV. Anémie à hématies falciformes

1. Défaut génétique primaire:

Hémoglobine anormale (HbS) est responsable de la formation des hématies falciformes (AR)

2. Effets multiples secondaires

Anémie et asthénie

Splénomégalie

Douleur abdominale

Douleur des extrémités

Accident cérébrovasculaire

Les effets pléiotropiques du gène de l'anémie à hématies falciformes

Mutation du gène
de bêta-globine

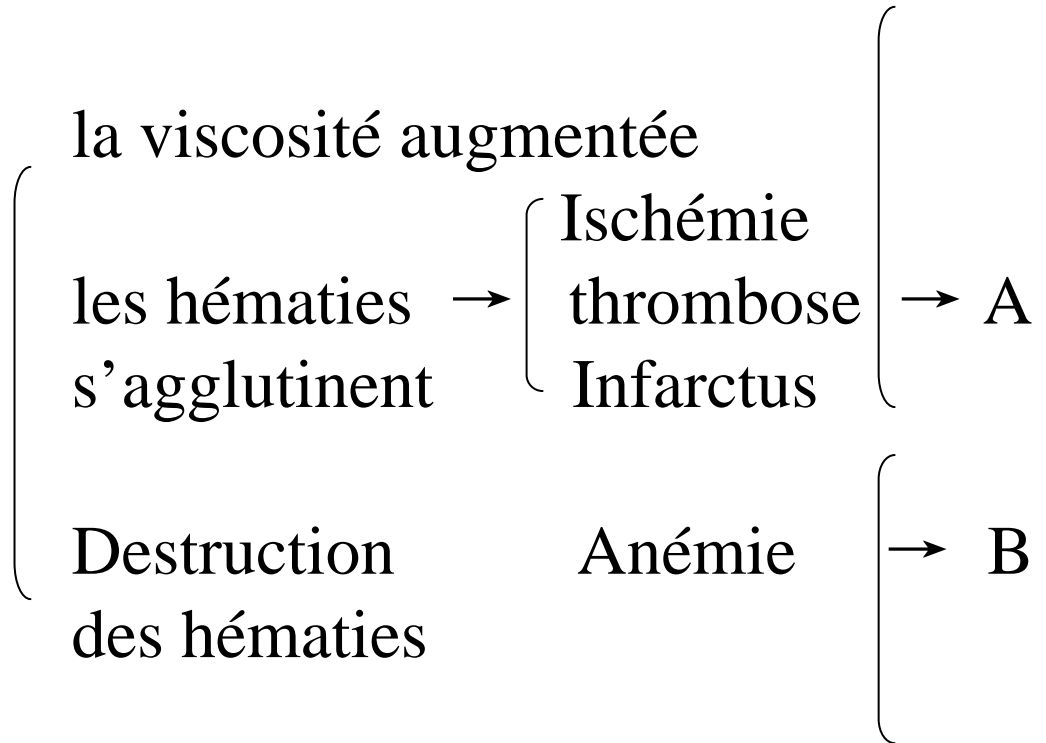


Hémoglobine S(HbS)



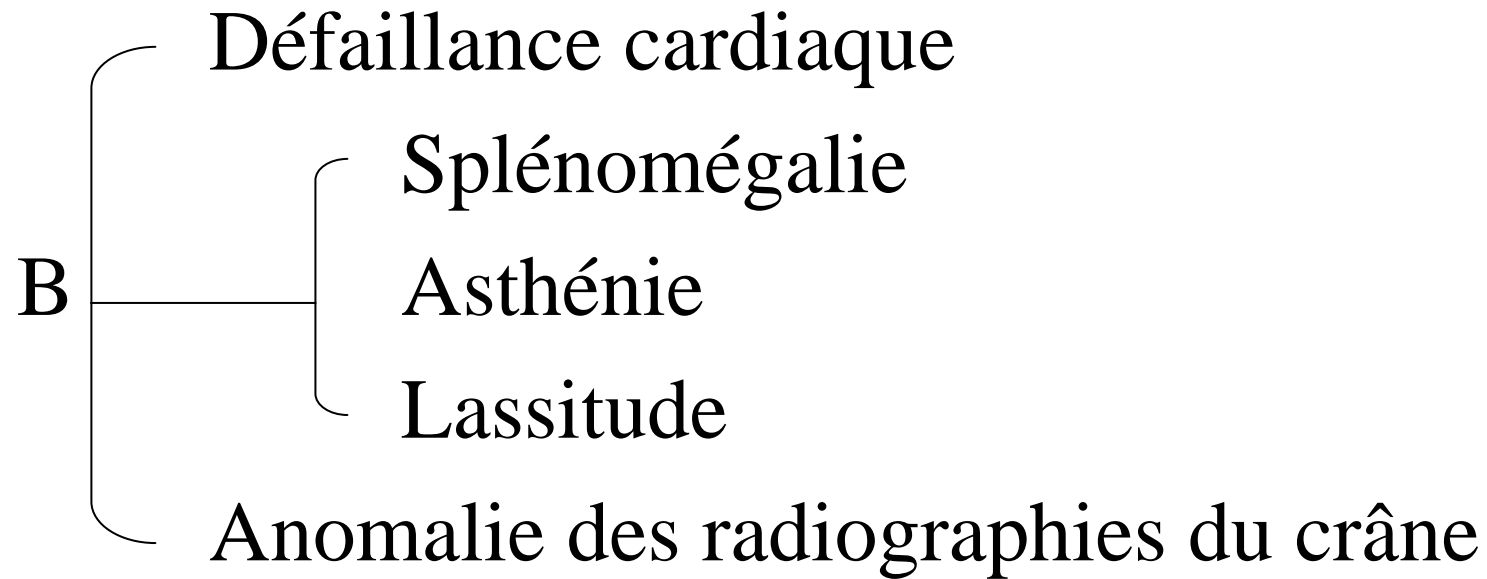
Solubilité
de HbS réduite

→ hématie →
falciforme



A

Tube digestif	_____	Douleur abdominale
Rate	_____	Infarctus splénique
Extrémité	_____	Douleur de bras
		fragilité osseuse
		Rhumatisme
		Ostéomyélite
Cerveau	_____	Accident cérébrovasculaire
Rein	_____	Hématurie
Poumon	_____	“Pneumonie”
Coeur	_____	Défaillance cardiaque



Ages d'apparition typiques de quelques maladies génétiques

Ages d'apparition typiques

1. létal dans la vie prénatale

2. Présent dès la naissance

3. apparition précoce

4. Avant un an

5. Vers la puberté

6. Adulte jeune

7. Age d'apparition variable

Condition

Quelques maladies chromosomiques

Quelques malformation graves

Malformation du tube neural

Maladies chromosomiques

Quelques formes de syndrome adréno-génital

Quelques formes de suidité

Phénylcétonurie

Galactosémie

Fibrose kystique

Dystrophie musculaire de Duchenne

Dystrophie musculaire de Leyden-Maebius

Porphyrie intermittente aiguë

Glaucome juvénile héréditaire

Diabète(0-80 ans)

Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale

Chorée de (15-65 ans) Huntington

Dystrophie myotonique

(de la naissance à l'âge avancé)

Influence et limitation du sexe dans les maladies autosomiques

Théoriquement, les gènes sont exprimés chez les individus de deux sexes. Pourtant, quelques gènes autosomiques sont exprimés plus fréquemment voire exclusivement dans un sexe.

1. Influence du sexe:

La maladie autosomique est exprimée plus fréquemment ou plus gravement dans un sexe.

2. Limitation du sexe

La maladie autosomique n'est exprimée que dans un sexe

Influence	Sexuelle
Alopécie, AD dans le sexe masculin, AR dans le sexe féminin?	beaucoup plus sévère chez les hommes
Syndrome adrénogénital(AR)	plus fréquemment chez les femmes
Hémochromatose	Excès chez les hommes, la perte du sang mensuel protège peut-être les femmes
Maladie de legg-Perthes	Excès chez les hommes

Limitation sexuelle

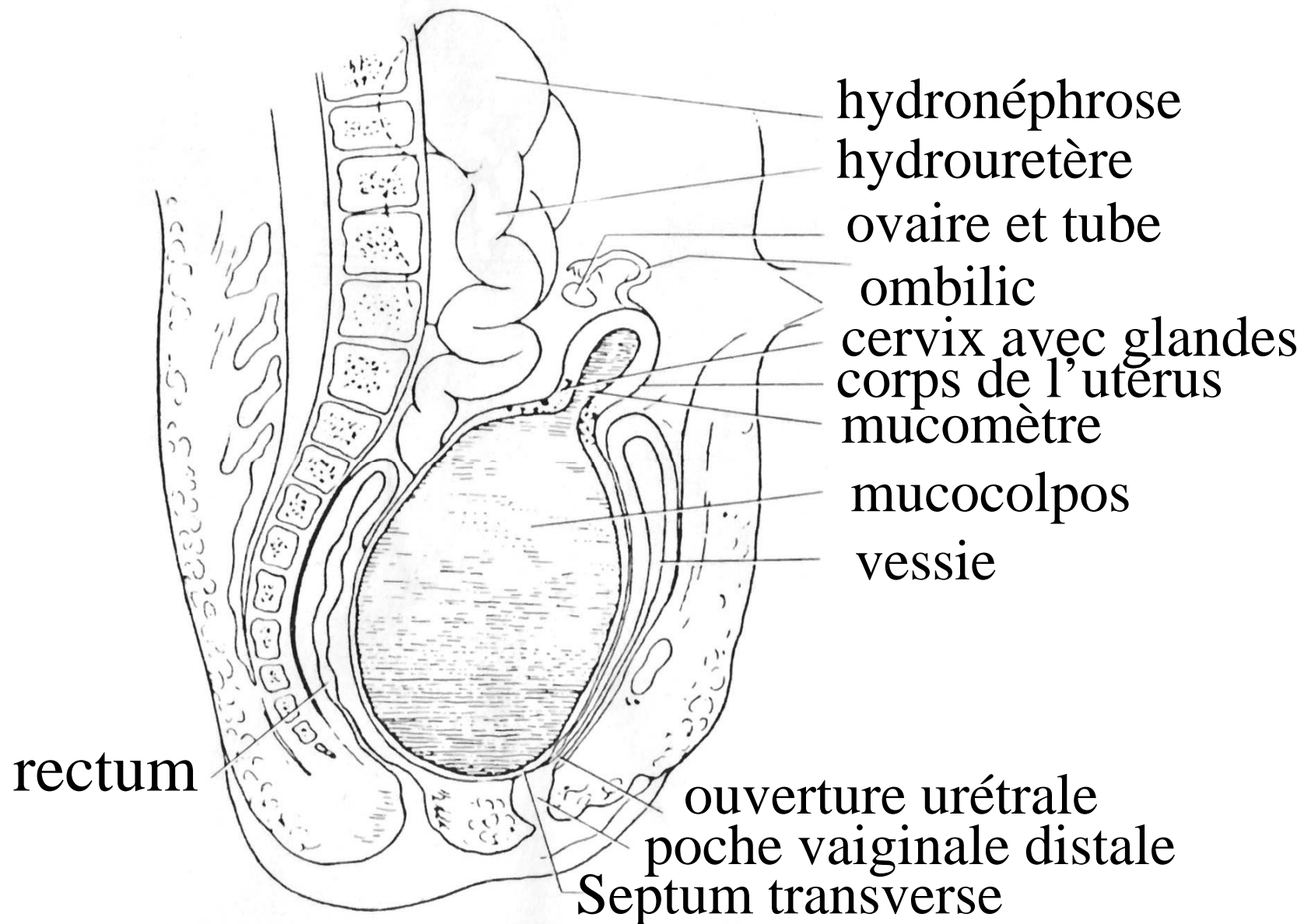
I. Hydroméetrocolpos (AR)

La fille nouveau-née homozygote présente:

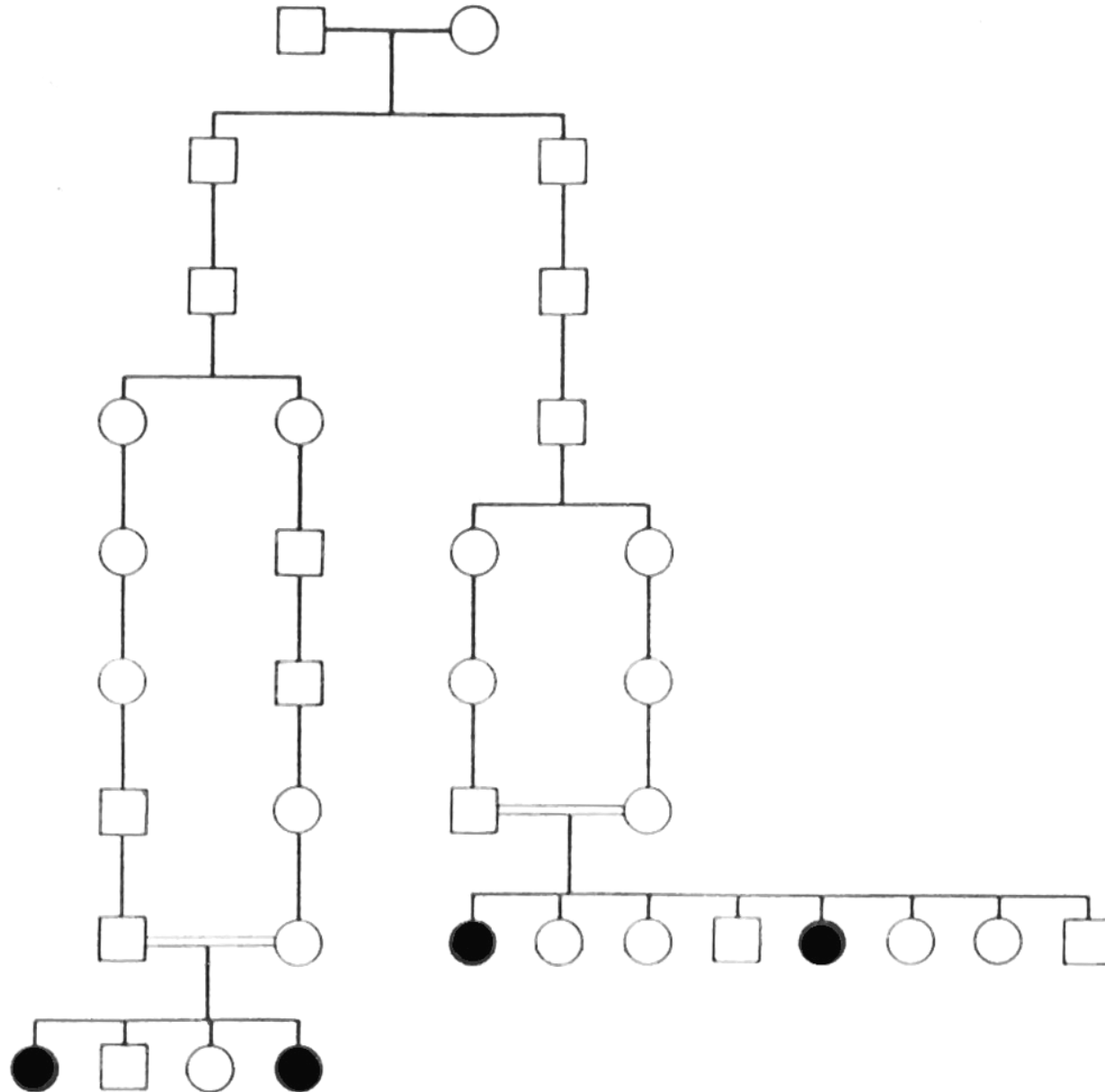
un septum vaginal transverse,

une tumeur abdominale constituée de l'utérus et du vagine dilatés.

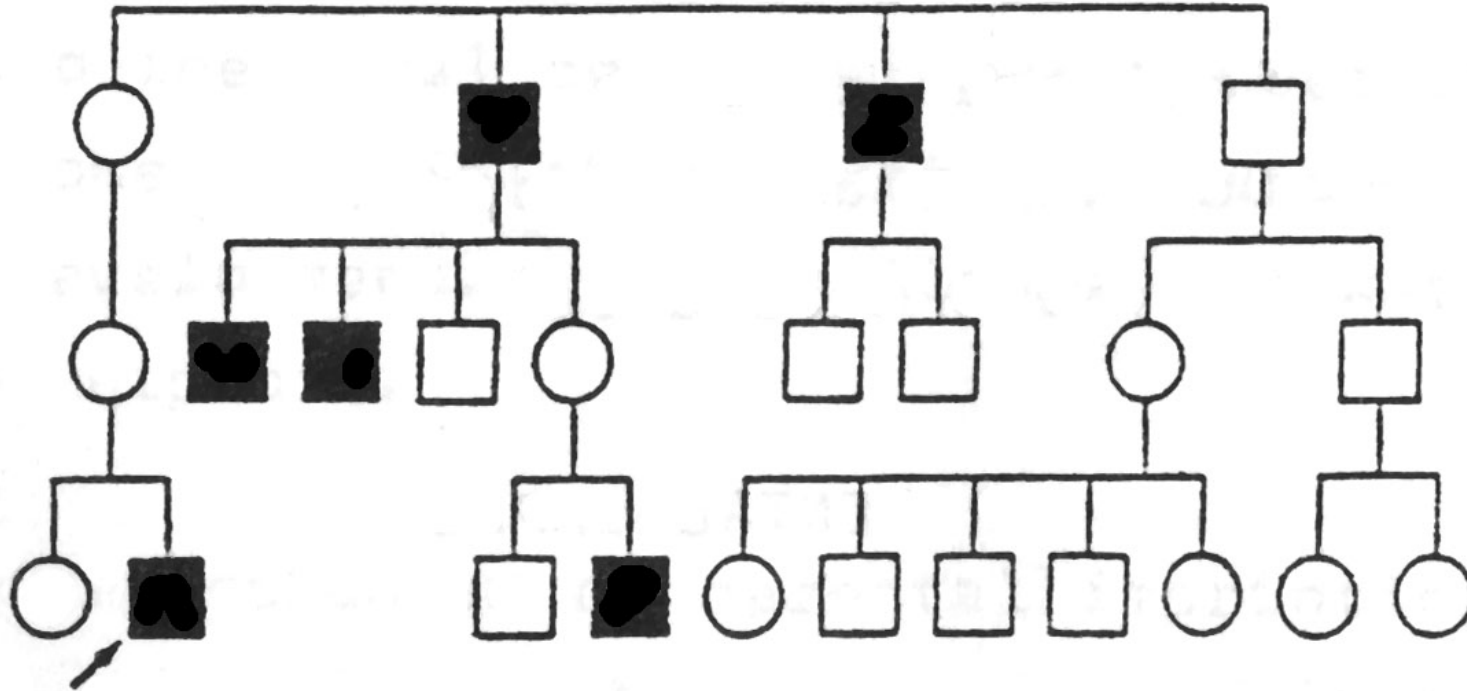
Croquis artistique de l'hydroméetrocolpos, prolapsus de l'utérus avec l'accumulation du fluide



Hydroméetrocolpos chez les descendants consanguins relatifs



II Puberté précoce (AD)



Les garçons hétérozygotes développent les caractères sexuels secondaires et peuvent éjaculer à 4 ans voire plus jeune, Jeunes ils sont de grande taille, mais à cause de la fusion avancée des épiphyses des os longs, ils sont enfin de petite taille.

Conséquences génétiques de l'X-inactivation

1. Compensation

Le nombre de patients atteints du G6PD lié à l'X ou AHG(globuline antihémophilique) est égal dans les deux sexes.

2. Mosaïcisme

Le clone des fibroblastes cultivés d'une femme hétérozygote pour les allèles du G6PD démontre deux populations cellulaires: L'un avec un X actif et l'autre avec un X alternativement actif

3. Hétérozygote malade:

A cause de l'X-inactivation, une femme hétérozygote d'une maladie liée à l'X peut exprimer les symptômes cliniques au même degré qu'un hémizyote atteint.

La variabilité hétérozygote est noté dans:

Daltonisme

Hémophilie classique

Maladie de Christmas

Dystrophie musculaire de Duchenne

Beaucoup de maladies des yeux

Empreinte parentale

1. L'empreinte parentale (génétique) est un processus de la formation des cellules reproductives matures, par lequel l'oeuf et le spermatozoïde sont traités différemment, donc la même mutation mène à des expressions cliniques différentes chez des descendants suivant le sexe des parents transmetteur.

2. Par l'analyse moléculaire, Donlon(1988) et Knoll et al (1989) montrèrent que une délétion similaire de 15q11.2 est présent chez des patients qui ont le syndrome de Prader-Willi et le syndrome d'Angelman. Mais la délétion chromosomique est d'origine paternelle dans le syndrome de Prader-Willi, et maternel dans le syndrome d'Angelman. Une anomalie de développement embryonnaire est associée à une microdélétion par l'empreinte génétique. Le fait indique que les deux chromosomes des parents, normalement mais différemment "imprinted" sont nécessaires pour le développement de l'embryon normal.

3. Les cellules embryonnaires avec une paire de chromosomes héritée du père ou de la mère, par exemple l'hétérodisomie uniparentale (la paire de chromosomes correspond à la paire homologue d'un des parents), ou l'homodisomie (la paire de chromosomes correspond à deux copies identiques d'un des deux chromosomes d'un parent) sont incompatibles avec un développement normal. Les cellules de môle ont un caryotype du diploïde des parents.

4. Le mécanisme moléculaire de l'empreinte parentale n'a pas été clairement définie. Il est suggéré que la méthylation différentielle jouerait un rôle régulateur.

Exemples de l'empreinte des parents

syndrome	Anomalie chromosomique	symptômes cliniques
Mole	Diploïde paternel	Hyperprolifération haute des trophocytes, tissu embryonnaire n'est pas présent ou sérieusement détruit
Prader-Willi	Délétion paternelle de 15q11-12 Hétérodisomie maternelle du chromosome 15	Hypotonie et incapacité à s'alimenter dans l'enfance, petits mains et pieds, obésité
Angelman	Délétion maternelle de 15q11-12	Retard du développement, paroxysme du rire

Anticipation génétique

1.L'anticipation génétique est la tendance apparente des certaines maladies héréditaires dont l'âge d'apparition devient plus précoce et la sévérité augmente suivant les générations successives.

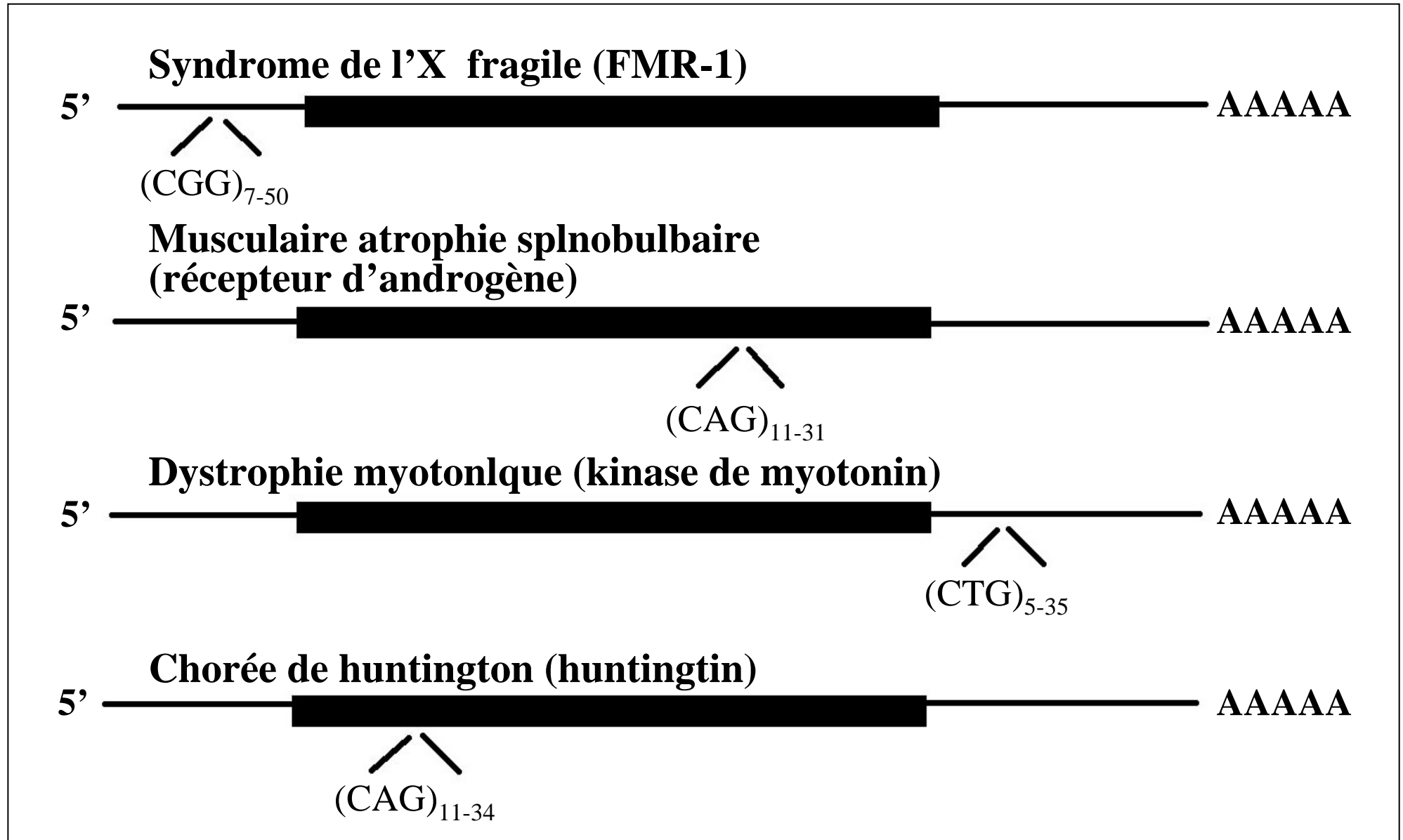
2.La dystrophie myotonique et la chorée de Huntington sont deux exemples de l'anticipation génétique. Le phénomène similaire est trouvé dans le syndrome de l'X fragile, l'atrophie musculaire spinobulbeuse et l'ataxie spinocérébelleuse.

3. Après un doute sur sa présence réelle depuis 40 ans, on démontre ces dernières années des mutations instables des répétitions de trinuécléotides dans des gènes. Il y a des polymorphismes du numéro de répétitions de trinuécléotides. Les répétitions sont instables et expansives. Quand le nombre des répétitions devient plus important que celui de la limite normale, des symptômes cliniques apparaissent. Les patients avec des répétitions longues présentent des symptômes plus sérieux que ceux avec des répétitions moins longues. Donc, avec l'expansion des répétitions de trinuécléotide, l'âge d'apparition sera plus précoce et des symptômes cliniques seront plus sévères dans des générations successives.

Nombre normal et pathologique des répétitions de trinuécléotide instables

Maladie	Répétition de trinuécléotide	Num. des répétitions		
		normal	porteur	malade
Syndrome de l'X fragile	CGG(FMR-1)	7-50	60-200	>200
Atrophie musculaire spinobulbeuse	GAG(Récepteur d'androgène)	11-31	?	39-60
Dystrophie myotonique	CTG(kinase de myotonin)	5-35	?	>50
Chorée de Huntington	CAG(Huntingtin)	11-34	?	>42

Locations et tailles normales des répétitions de trinuéotide



Dystrophie myotonique (Maladie de Steinert)

Symptômes cliniques: majeurs

1. Hypotrophie musculaire, notamment des muscles faciaux, sterno-mastoïdiens et des bras. L'hypotrophie des muscles faciaux produit un facies sans expression.
2. Myotonie, au niveau des mâchoires et des mains.
3. Cataracte
4. Alopécie frontale chez les hommes.
5. Atrophie testiculaire chez les hommes, aménorrhée dysménorrhée et kyste ovarien chez les femmes.

Hérédité: AD

L'expansion des répétitions de trinuéotide instable CTG>50 du gène de kynase de myotonin.

Mère et enfant avec la dystrophie myotonique



Atrophie musculaire spinobulbeuse(syndrome de Kennedy)

symptômes cliniques majeurs:

- 1.Fasciculation (constriction spontanée de la fibre musculaire)
prédominant dans les muscles périoraux péribuccaux
- 2.Atrophie et désuétude musculaires
- 3.Gynécomastie chez les hommes
- 4.Hypertrophie des muscles jumeaux de la jambe.
- 5.La maladie débute dans l'adolescence, mais l'évolution clinique
lente est compatible avec une durée de vie normale.

Hérédité: XR.

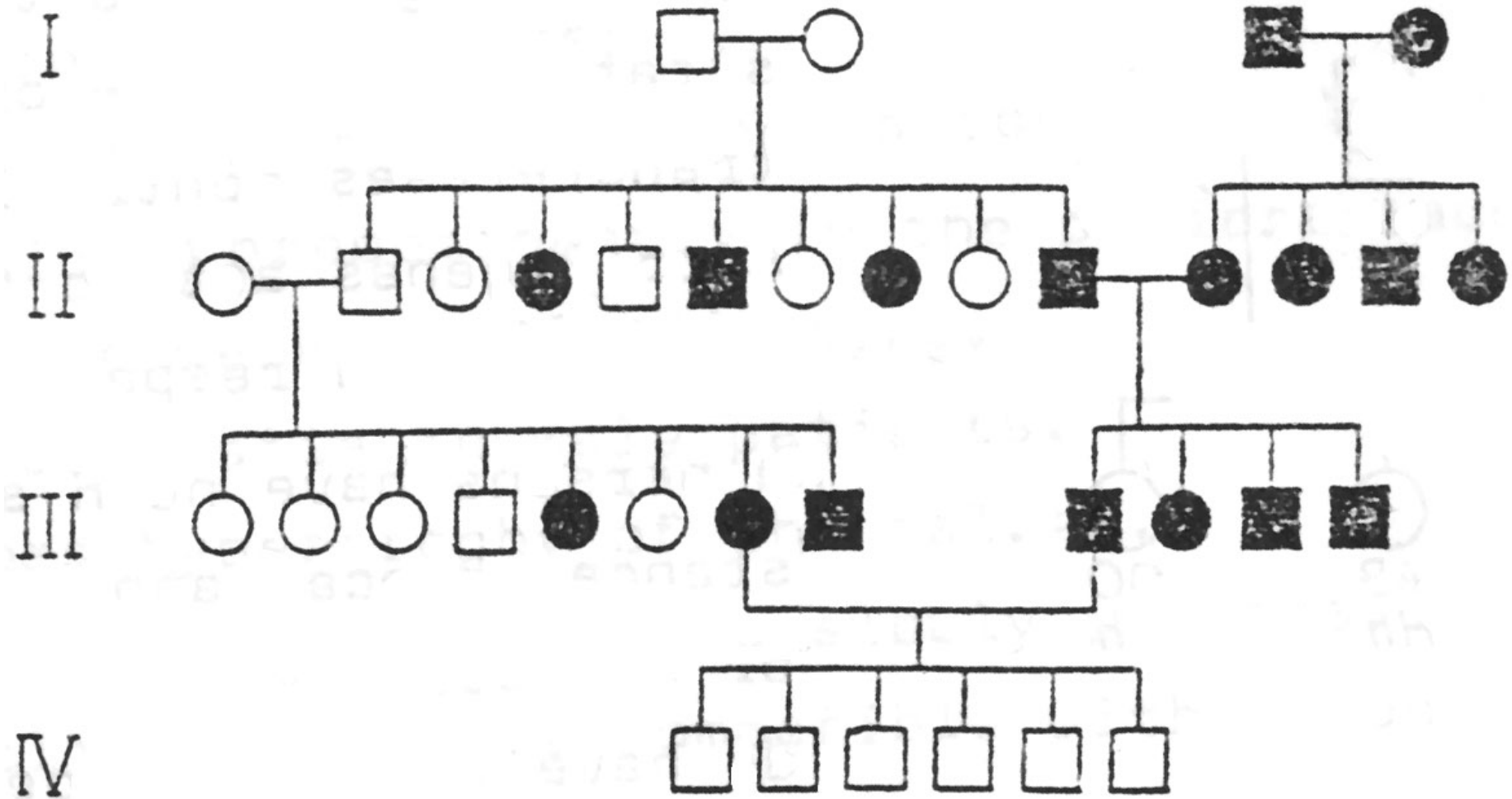
L'expansion des répétitions de trinuéotide instables CAG 39-60
dans le gène de récepteur d'androgène.

Hétérogénéité génétique

Si les mutations des loci différents peuvent être responsables d'un même phénotype ou des phénotypes similaires qui sont difficile à distinguer, alors on dit que le phénotype est génétiquement hétérogène.

La connaissance de l'hétérogénéité génétique est un aspect important du diagnostic clinique et du conseil génétique pour les maladies génétiques.

Sourd-muet héréditaire (AR) montrant l'hétérogénéité génétique (stevenson et cheeseman, 1956)



Dystrophie musculaire progressive

Type	Age d'apparition	Asthénie	Pseudo -hypertrophie	Cardio -myopathie
1.Duchenne(XR)	Enfance(5)	P→ E	+++	+
2.Becker(XR)	Puberté(3-25)	P→ E après quelques arrées	+++	-
3.Dreifuss(XR)	Enfance(7)	E, contracture du coude	-	+
4.Leyden-Moebius (AR) (bras-jambes)	Adulte	E→P après 10-20 ans	rare	-
5.Landouzy-Dejerine (AD) (facioscapilo -humérale)	Chaque âge, d'habitude en puberté	E→P après beaucoup d'ans	très rare	-

*P,E muscles de pelvis→épaule-lombes

Phénocopie

La phénocopie est une situation dont les environnements sont responsables, qui ressemble à celle de l'hérédité

1. Malnutrition produit la phénocopie

facteur d'environnement	phénocopie
Kwashiorkor (malnutrition maligne due à la déficite de protéine)	Albinisme acquis

2. Phénocopies provoquées par des affections fœtales

facteur d'environnement	Phénocopie
Rubéole	surdité
	Maladie congénitale du coeur
	Anomalies des yeux
Toxoplasmose ou cytomégalovirus	Retard mental

3. Les facteurs physiques et chimiques qui agissent sur les fœtus conduisent à la phénocopie

Facteur d'environnement	Phénocopie
Progestérone	Anomalie externe génitale des organes génitaux externes
Alcoolisme chronique	Retard de développement et Retard mental Microcéphalie Fissures palpébrales courtes
Phénytoïne	Retard de développement et Retard mental Hypertélorisme Palatoschizis Oreille basse Ongle et phalange hypoplastique
X-irradiation	Microcéphalie
Thalidomide	Phocomèle
Aminoptérine	Malformation du système nerveux central

Coefficient de parenté et mariage consanguin

1. Théorie de l'addition:

Si un événement présente quelques formes alternatives, l'atteinte de chaque alternative est considérée comme l'atteinte de l'événement désiré, la probabilité successive est la somme des probabilités de ces formes alternatives.

2. Théorie de la multiplication:

La probabilité de certains événements simultanés est le produit des probabilités des événements.

Coefficient de parenté (coefficient de relation):

La probabilité d'un gène obtenu par hasard de l'individu I qui est identique avec un gène dans le même locus obtenu par hasard de l'autre individu J.

Degrés de parenté pour le propositus

Degrés de parenté pour
les propositus

lien de parenté

Premier degré

Parents, frères et soeurs, enfants

Deuxième degré

Grand-père, grand-mère,
oncle ou tante, demi-frères-soeurs,
neveu ou nièce, petit-fils,
petite-fille

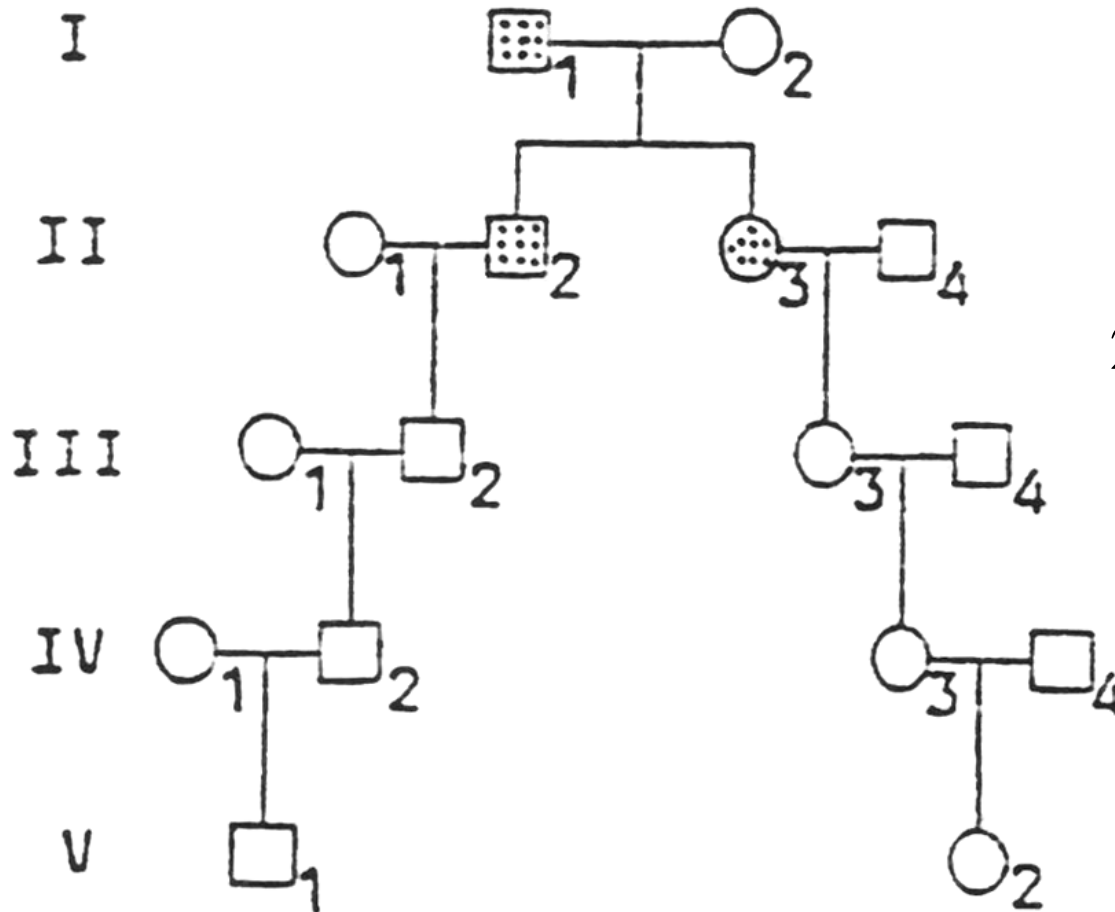
Troisième degré

Arrière-grand-père, arrière-
grand-mère, arrière-petit-fils,
arrière-petite-fille, premier
cousin ou cousine

Coefficient de parenté

1. $K(\text{relation du 1}^{\text{er}} \text{ degré}) = 1/2$

on suppose que les parents aient une de paire gènes A_1A_2



1) parent-enfant (I-1/II-2):

$P(\text{II-2 obtient } A_1 \text{ du parent}) = 1/2$

$K(\text{parent-enfant}) = 1/2$

2) frère-soeur (II-2/II-3):

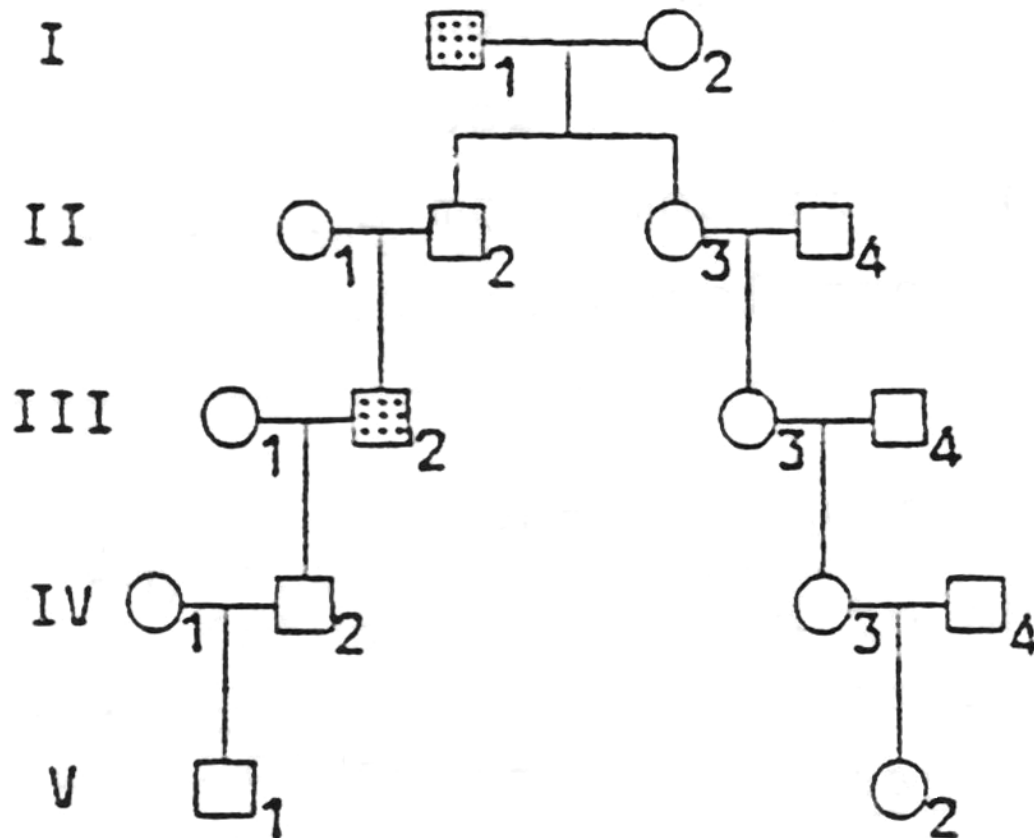
$p(\text{II-2 et II-3 partagent } A_1 \text{ de I-1})$
 $= 1/2 \times 1/2 = 1/4$

$p(\text{II-2 et II-3 partagent } A_1 \text{ de I-2})$
 $= 1/2 \times 1/2 = 1/4$

$k(\text{frère-soeur}) = 1/4 + 1/4 = 1/2$

2. $K(\text{relation du } 2^{\text{ème}} \text{ degré}) = 1/4$

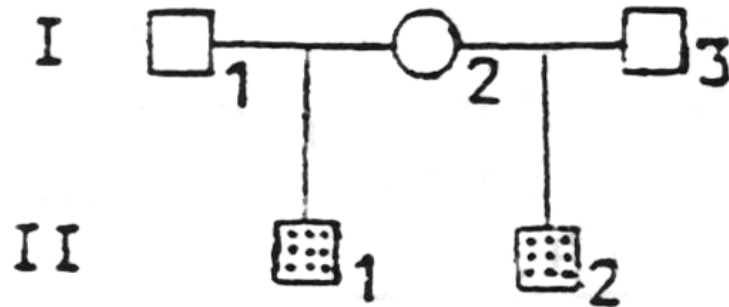
on suppose que le grandpère ait une de paire gènes A_1A_2



Grandpère-petitfils (I-1/III-2):
 p (III-2 obtient A_1 du grandpère)
 $= 1/2 \times 1/2 = 1/4$
 k (grandpère-petitfils) $= 1/4$

3. $K(\text{relation du } 2^{\text{ème}} \text{ degré}) = 1/4$

on suppose I-2 ait une de paire gènes A_1A_2



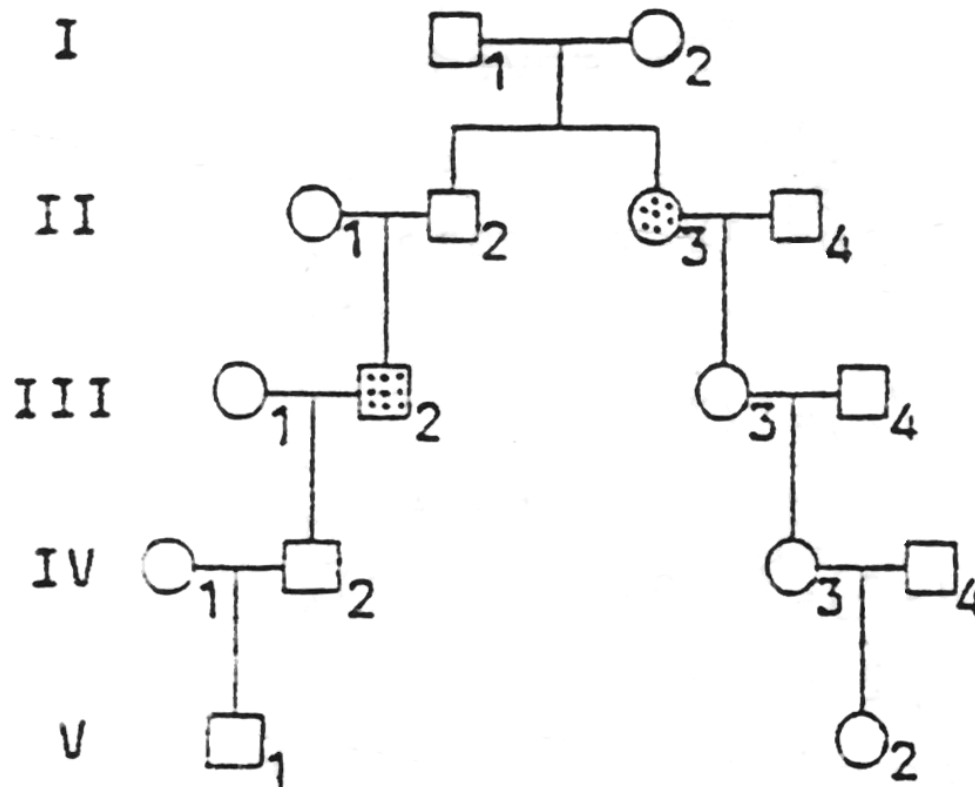
Demifrère-demifrère (II-1/II-2):
p (II-2 et II-2 partagent A_1 de I-2)

$$= 1/2 \times 1/2 = 1/4$$

k (demifrère-demifrère) = $1/4$

4. $K(\text{relation du } 1^{\text{er}} \text{ degré}) = 1/4$

on suppose que les grands parents ait une paire de gènes A_1A_2



Oncle/tante-neveu/nièce (II-3/III-2):

$p(\text{III-2 et II-3 partagent } A_1 \text{ de I-1})$

$$= (1/2 \times 1/2) \times 1/2 = 1/8$$

$p(\text{III-2 et II-3 partagent } A_1 \text{ de I-2})$

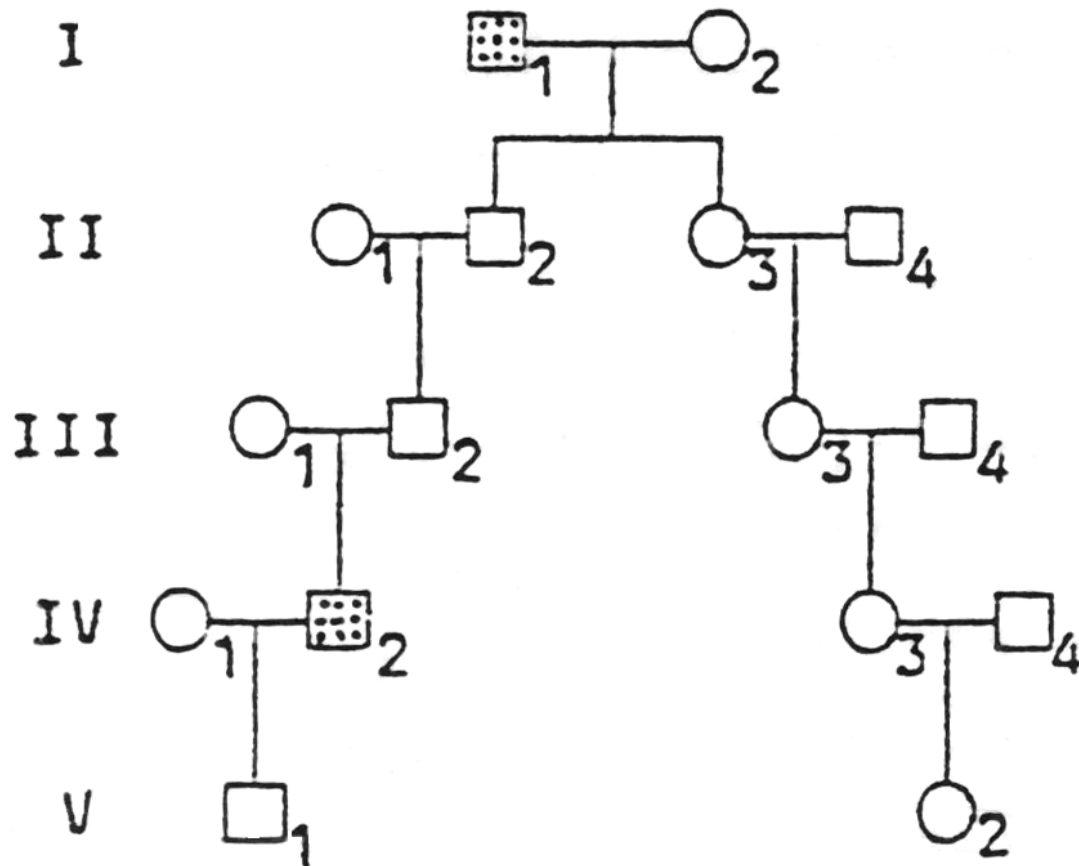
$$= (1/2 \times 1/2) \times 1/2 = 1/8$$

$k(\text{oncle/tante-neveu/nièce})$

$$= 1/8 + 1/8 = 1/4$$

5. $K(\text{relation du } 3^{\text{ème}} \text{ degré}) = 1/8$

on suppose que l'arrière-grandpère ait une paire de gènes A_1A_2



Arrière-grandpère-arrière petit-fils
(I-1/IV-2):

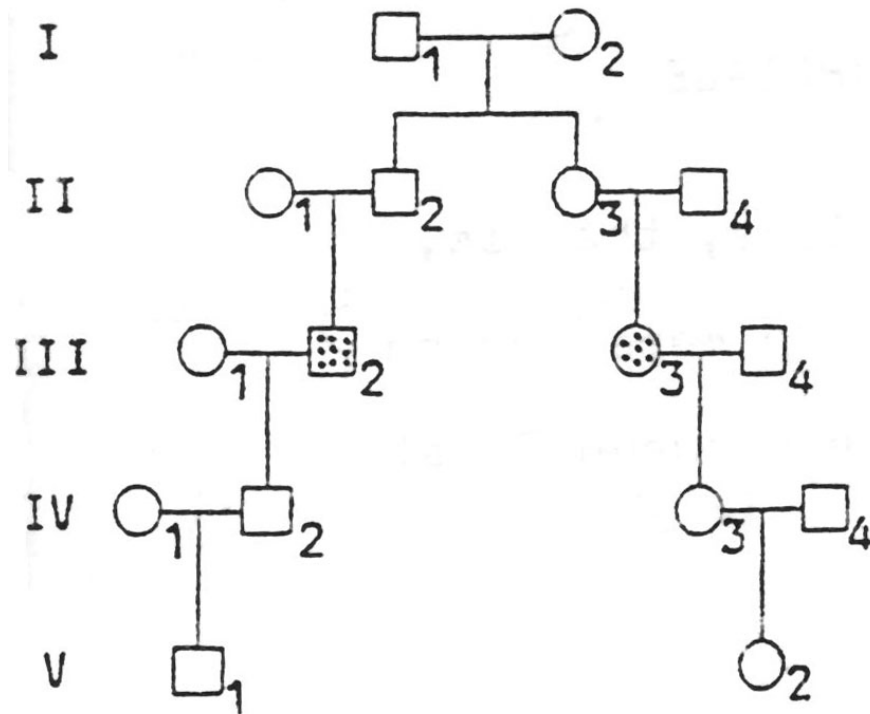
p (IV-2 obtient A_1 du l'arrière
-grandpère)

$$= 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$$

k (arrière-grandpère - arrière
-petit-fils) = $1/8$

6. $K(\text{relation du } 3^{\text{ème}} \text{ degré}) = 1/8$

on suppose que les grands parents aient une paire de gènes A_1A_2



1^{er} cousin-1^{er} cousin (III-2/III-3)

p (III-2 et III-3 partagent A_1 de I-1)
 $= (1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2) = 1/16$

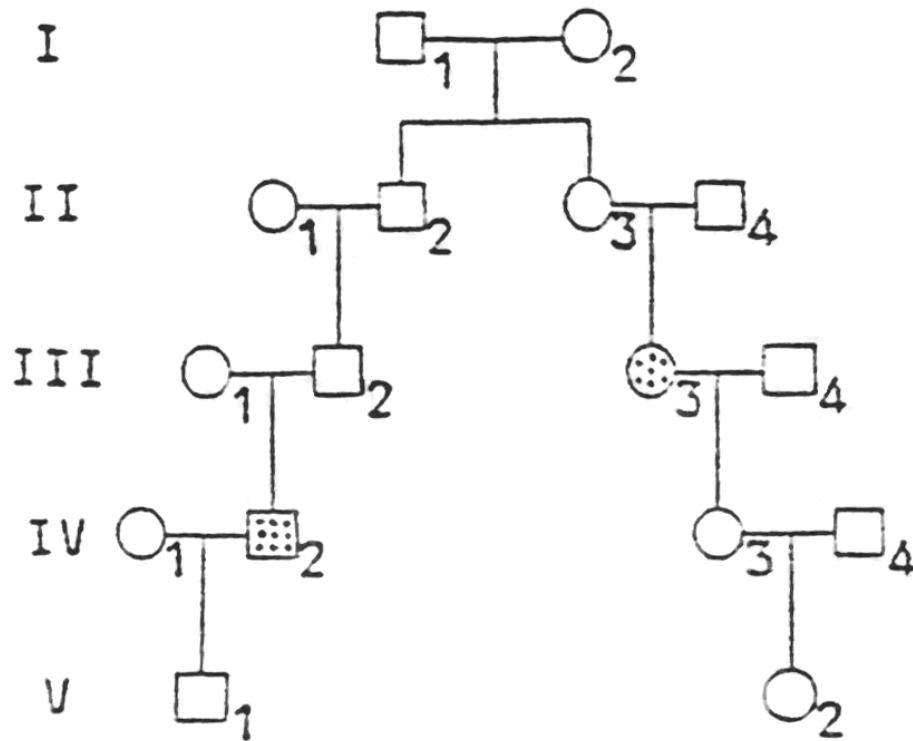
p (III-2 et III-3 partagent A_1 de I-1)
 $= (1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2) = 1/16$

$k =$ (1^{er} cousin-1^{er} cousin)

$= 1/16 + 1/16 = 1/8$

7. $K(\text{relation du } 4^{\text{ème}} \text{ degré}) = 1/16$

on suppose que les arrières-grands parents aient ait une paire de gènes A_1A_2



1^{er} cousin moins un (III-3/IV-2)

p (III-3 et III-2 partagent A_1 de I-1)
 $= (1/2 \times 1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2) = 1/32$

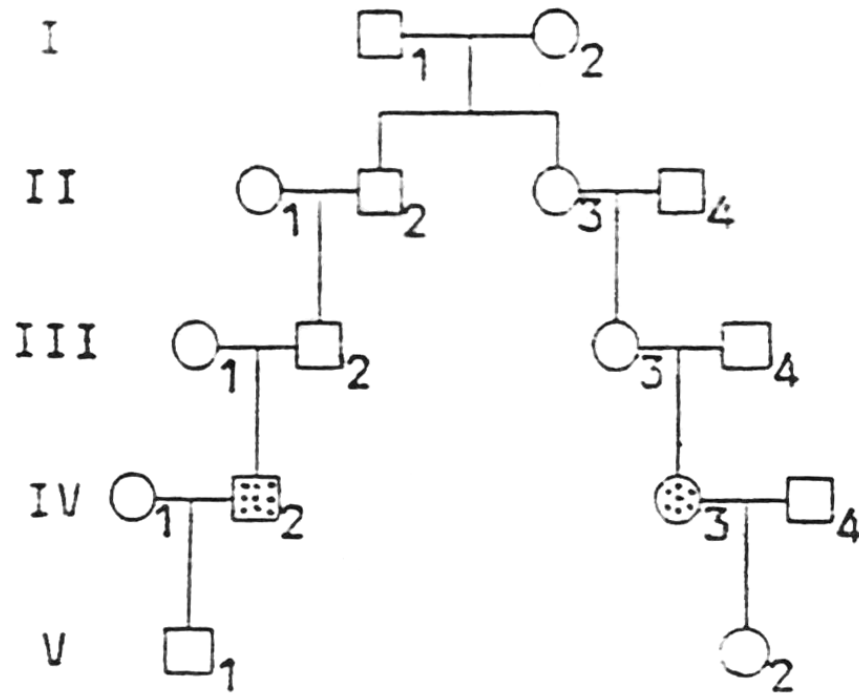
p (III-3 et III-2 partagent A_1 de I-1)
 $= (1/2 \times 1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2) = 1/32$

$k =$ (1^{er} cousin moins un)

$= 1/32 + 1/32 = 1/16$

8. $K(\text{relation du } 5^{\text{ème}} \text{ degré}) = 1/32$

on suppose que les arrières-grands-parents aient une paire de gènes A_1A_2



2^{ème} cousin-2^{ème} cousin (IV-2/IV-3):

p (IV-2 et IV-3 partagent A_1 de I-1)

$$= (1/2 \times 1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2 \times 1/2)$$

$$= 1/64$$

p (IV-2 et IV-3 partagent A_2 de I-1)

$$= (1/2 \times 1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2 \times 1/2)$$

$$= 1/64$$

$k = (2^{\text{ème}} \text{ cousin}-2^{\text{ème}} \text{ cousin})$

$$= 1/64 + 1/64 = 1/32$$

Mariage consanguin

Un mariage entre deux personnes qui ont un ou plusieurs ancêtres communs, généralement, il a lieu entre les premiers cousins.

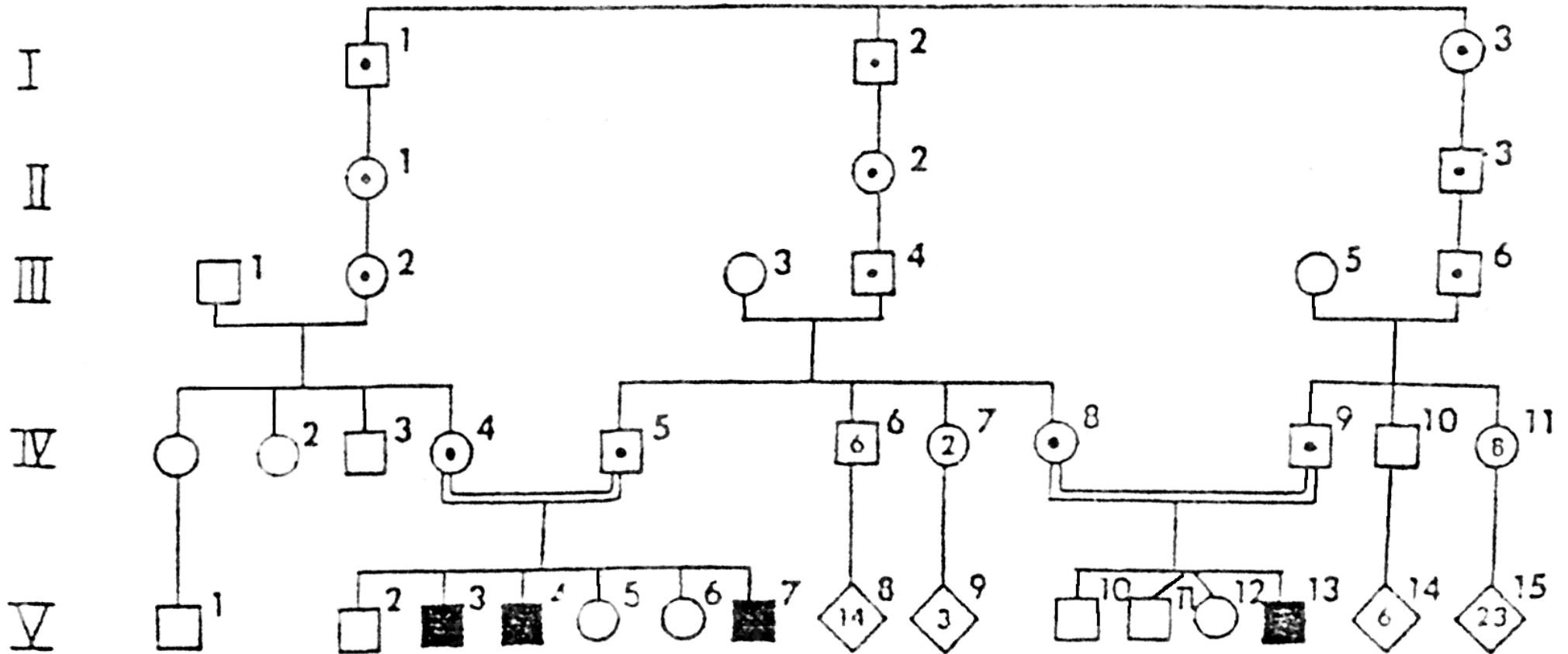
Coefficient de parenté

Degré de parenté	lien de parent	K	
1 ^{er} degré	Parent-enfant	1/2	
	frère-soeur	1/2	$(1/2)^1$
2 ^{ème} degré	grand-père-petit-fils	1/4	
	oncle/tante neveu/nièce	1/4	$(1/2)^2$
	demigermain-demigermain	1/4	
3 ^{ème} degré	arrière-grand-père- arrière-petit-fils	1/8	
	1 ^{er} cousin-1 ^{er} cousin	1/8	$(1/2)^3$
	1 ^{er} cousin moins un	1/16	$(1/2)^4$
5 ^{ème} degré	2 ^{ème} cousin-2 ^{ème} cousin	1/32	$(1/2)^5$

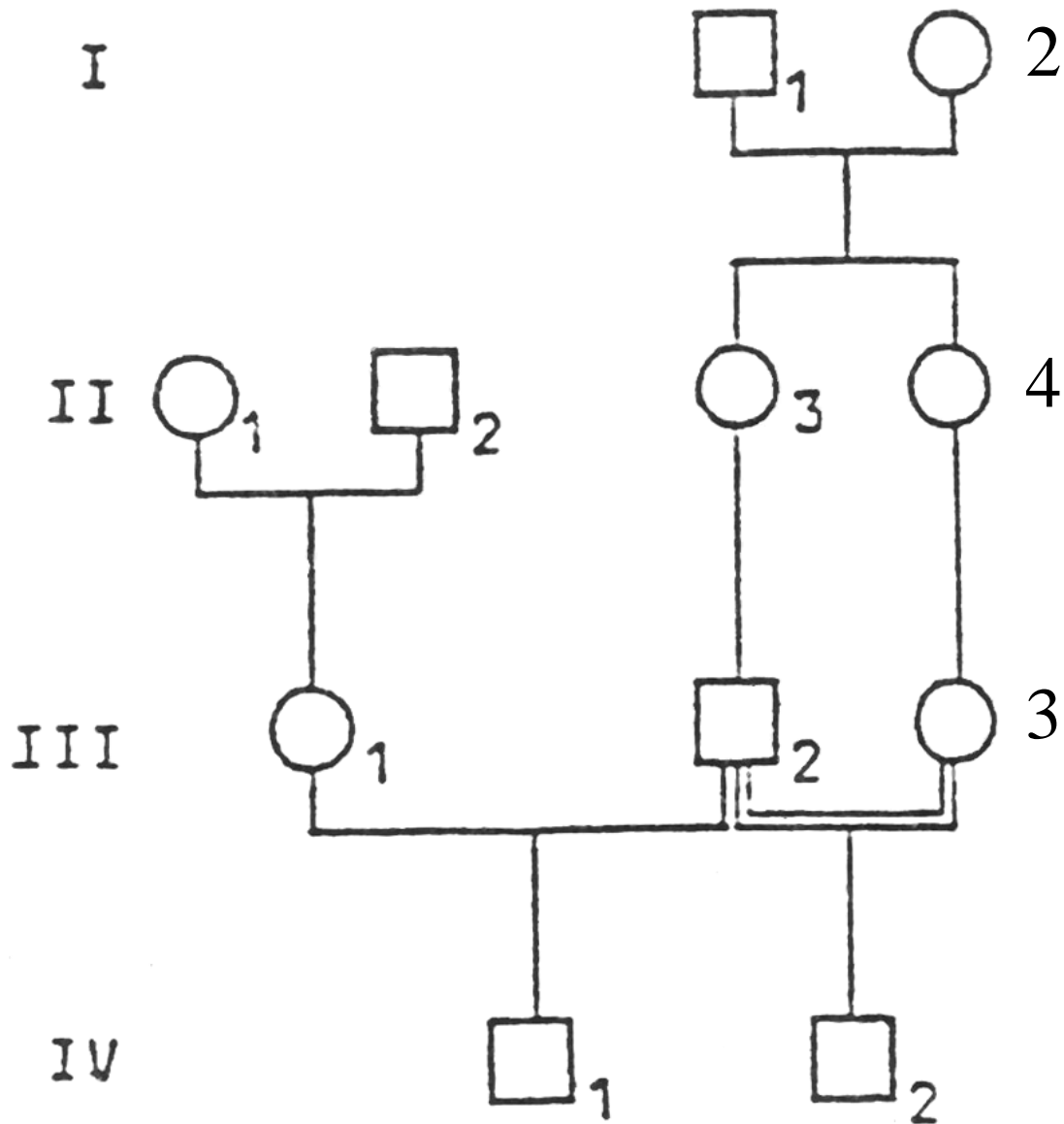
Significations de la consanguinité des parents

1. Le mariage consanguin entraîne un risque plus élevé que le mariage arbitraire de produire un enfant atteint par une maladie AR.
2. Plus la maladie AR est rare, plus le risque d'avoir un enfant atteint issu d'un mariage consanguin est élevé, ou plus la fréquence des enfants atteints des parents consanguins est élevée.

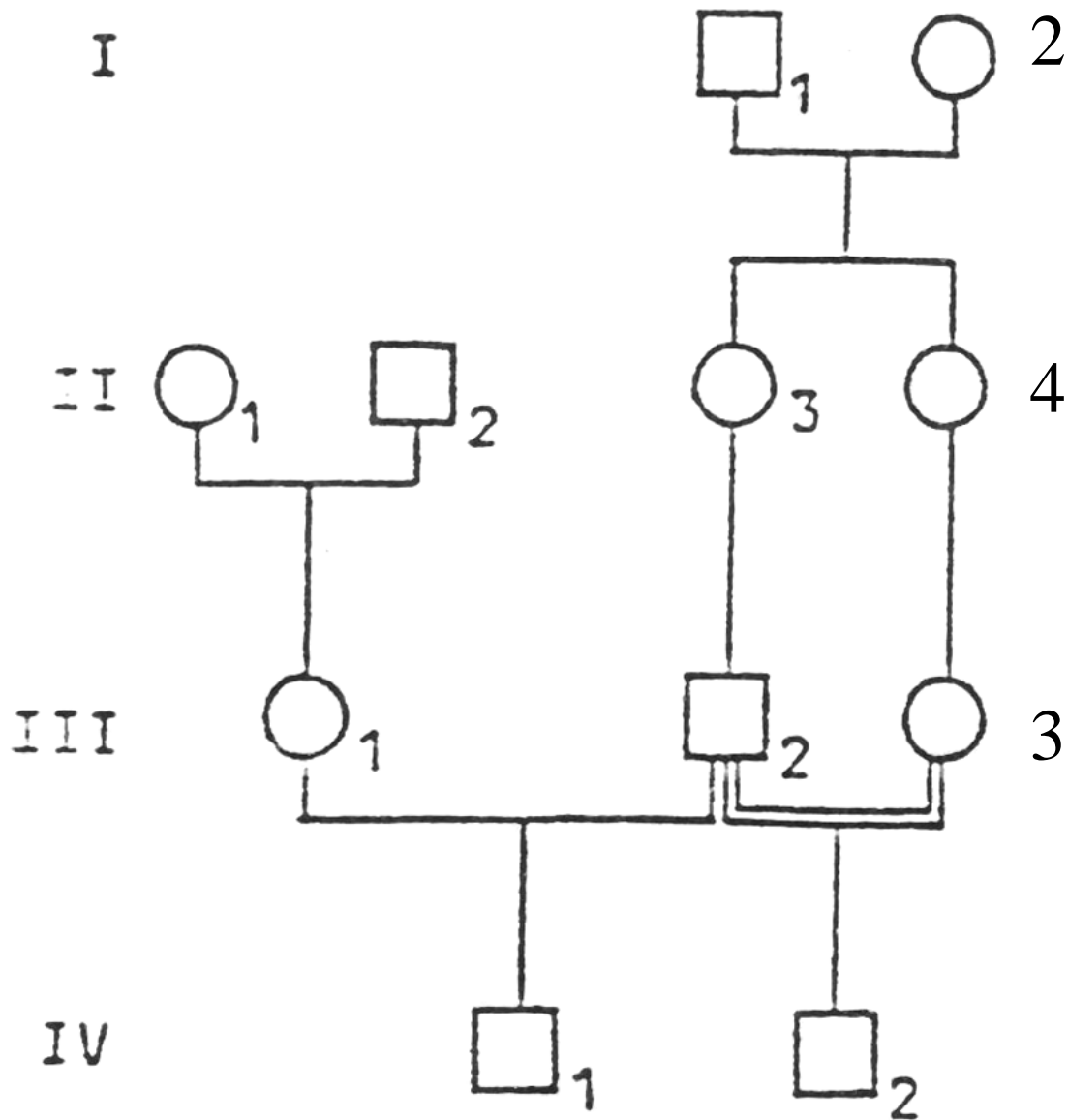
Pédigrée de la fibrose kystique du pancréas illustrant l'effet de la constanguinité parentale des gènes mutés récessifs



3. Dans la médecine clinique, les enfants atteints d'une maladie AR ont plus souvent les parents apparentés. Même si les parents sont considérés non-apparentés, ils ont peut-être les ancêtres communs pendant les dernières générations s'ils sont issus d'une même région géographique. Au contraire, la consanguinité des parents peut être une preuve de la maladie A.R.



Fréquence du porteur de la
 fibrose kystique dans la
 Population générale = $1/44$
 Risque (III-2 \times III-1)A
 = $(1/44 \times 1/44) \times 1/4 = 1/7744$
 Risque (III-2 \times III-3)B
 = $(1/44 \times 1/8) \times 1/4 = 1/1408$
 B/A = 5.5



Fréquence du porteur de la galactosémie dans la population générale = $1/150$

Risque (III-2 \times III-1)A
 $= (1/150 \times 1/150) \times 1/4$
 $= 1/90,000$

Risque (III-2 \times III-3)B
 $= (1/150 \times 1/8) \times 1/4$
 $= 1/4,800$

$B/A = 18.75$