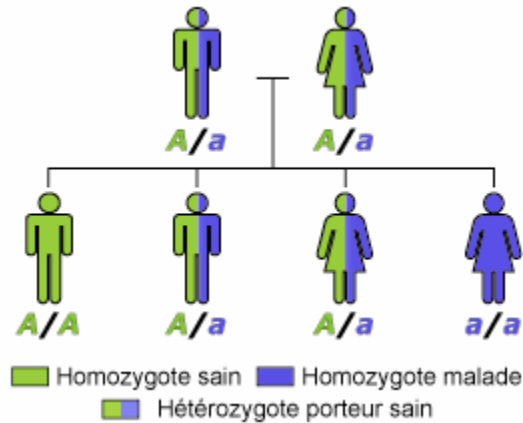


Maladies autosomiques récessives

Cas général

Définition

Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence de deux allèles mutés du gène est nécessaire pour que la maladie se manifeste. Les malades sont homozygotes pour le gène en cause.



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25%

Caractéristiques

Il y a autant de filles que de garçons atteints parce que le gène impliqué est sur un autosome.

Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations, car la plupart du temps, les sujets atteints naissent de parents hétérozygotes, porteurs sains (A/a).

Un couple à risque est formé par deux conjoints porteurs sains hétérozygotes (A/a). Il a, à chaque grossesse :

- un risque de 25% d'avoir un enfant atteint (homozygote a/a).
- une probabilité de 50% d'avoir un enfant porteur sain (hétérozygote A/a) qui peut avoir un enfant atteint si, et seulement si, son conjoint est lui-même porteur sain (avec un risque de 1/4).
- une probabilité de 25% de donner naissance à un enfant sain (homozygote A/A) qui ne peut pas avoir d'enfant atteint.

Un sujet malade qui se marie à un sujet normal donne habituellement naissance à des enfants normaux car les porteurs sains (A/a) sont beaucoup plus rares que les individus sains homozygotes (A/A).

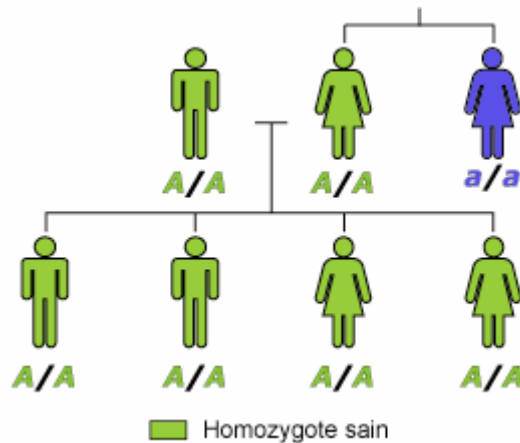
La maladie, du fait de la faible dimension des familles humaines, peut ne toucher qu'une personne dans une famille. Le cas isolé ne signifie donc pas nécessairement cas *de novo* (mutation survenue dans la lignée germinale de l'un des parents).

Risques de transmission:

Pour les individus sains de la fratrie:

Homozygote sain / Homozygote sain

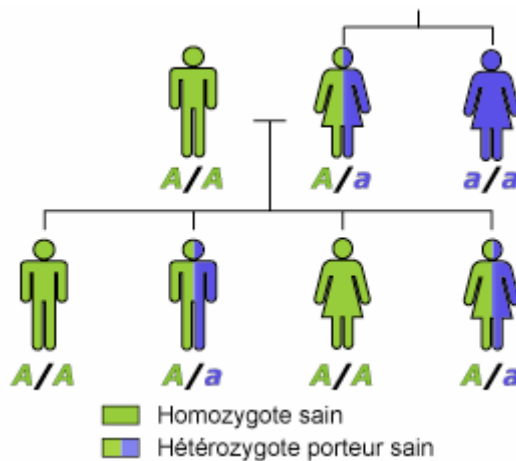
Pour les frères et soeurs homozygotes sains d'un sujet malade
(situation qui concerne un tiers des frères ou soeurs non malades) ...



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 0%.

Hétérozygote / Homozygote sain

Pour les frères et soeurs hétérozygotes sains d'un enfant malade (situation qui concerne les deux tiers des frères et soeurs non malades) avec un conjoint homozygote sain ...



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 0%

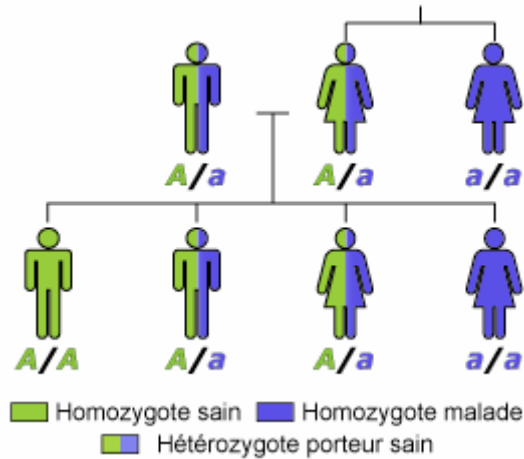
Cependant :

Un enfant sur deux, fille ou garçon, sera homozygote sain et n'aura aucun risque d'avoir un enfant atteint puisqu'il transmettra un allèle normal.

L'autre moitié des enfants, filles ou garçons, sera hétérozygote, porteur sain, et aura un risque d'avoir des enfants atteints que si son conjoint est lui même porteur sain, le risque étant alors égal à 1/4.

Hétérozygote / Hétérozygote

Pour les frères et soeurs hétérozygotes sains d'un sujet malade (situation qui concerne les deux tiers des frères et soeurs non malades) mais avec un conjoint également hétérozygote sain ...

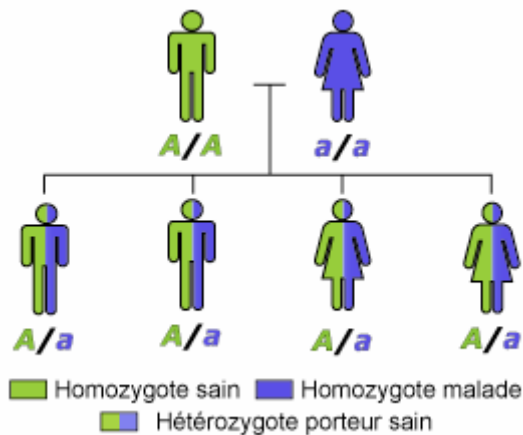


A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25%

Pour les individus malades :

Homozygote malade / Homozygote sain

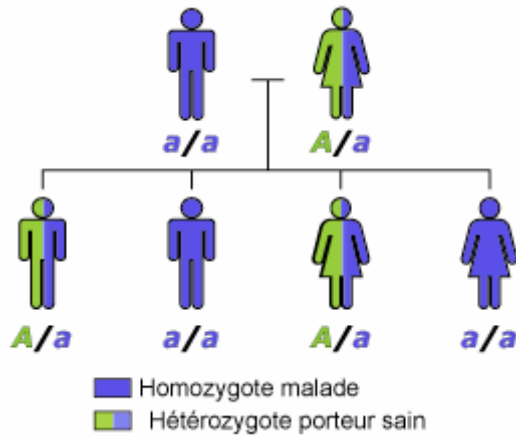
Le plus souvent, un individu malade épouse un homozygote sain.



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 0% :
Aucun enfant ne sera malade, ils seront tous hétérozygotes, porteurs sains.

Homozygote malade / Hétérozygote

Plus rarement, un individu malade épouse un hétérozygote sain.



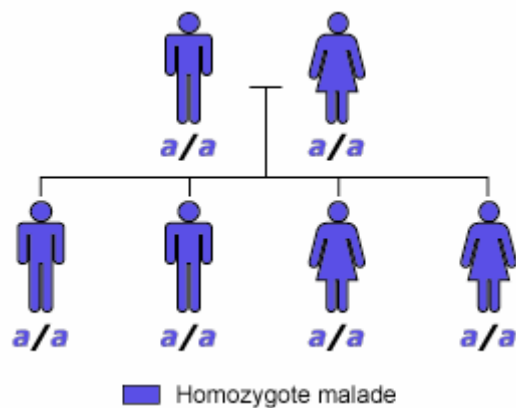
A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50%

Les autres enfants seront sains mais tous porteurs de l'allèle responsable de la maladie et donc susceptibles de la "transmettre", si son conjoint est lui-même porteur sain.

Ce type d'union pourrait être confondu avec le mode de transmission autosomique dominant.

Homozygote malade / Homozygote malade

L'union de deux sujets malades est exceptionnelle mais possible (rencontre dans les associations, structures spécialisées, etc.).



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 100%.

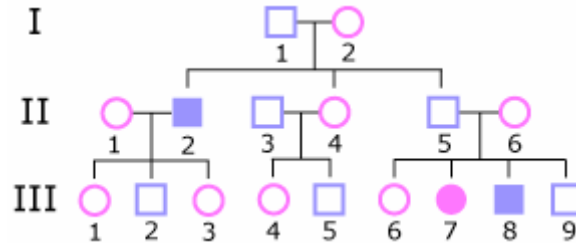
voir exceptions dans "Particularités : Hétérogénéité génétique"

Exemple : Mucoviscidose

Dans la famille ci-dessous, III-7 et III-8 sont atteints de mucoviscidose, la maladie autosomique récessive la plus fréquente en Europe (un nouveau-né sur 3 000 environ).

Ils sont porteurs de deux allèles pathologiques, et leurs parents II-5 et II-6 sont hétérozygotes porteurs sains.

Dans la plupart des cas, on observe très rarement d'autres individus atteints parmi les ascendants (comme ici II-2), aussi bien pour la mucoviscidose que pour toutes les autres maladies récessives qui sont plus rares qu'elle.



Analyse de l'arbre

Aucun des parents d'un malade n'est atteint par la maladie.

Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations.

Les hommes et les femmes sont également atteints.

Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif.

Risques pour la descendance

Le risque de "transmettre" la maladie pour une personne homozygote malade (a/a) ou pour une personne apparenté sain hétérozygote (A/a) dépend du statut de son conjoint.

Le risque de "transmettre" la maladie pour une personne homozygote saine (A/A) est nul.

Particularité : Fréquence des hétérozygotes, porteurs sains

S'il s'agit d'une maladie congénitale, la fréquence d'une maladie peut être donnée par sa **prévalence à la naissance** c'est à dire le nombre de naissances d'enfants malades par rapport au nombre total de naissances. Sinon, la fréquence d'une maladie est donnée par son taux d'**incidence**, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas rapportés à la population sur une période donnée (en général un an).

Le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint d'une maladie récessive dépend du risque pour chaque conjoint d'être hétérozygote, ce qui est lié à la fréquence des hétérozygotes dans la population (ou dans la famille s'il s'agit d'apparentés de malade).

Fréquence des hétérozygotes parmi la population générale

Sauf le cas des unions entre apparentés, les unions entre non apparentés sont aléatoires pour la plupart des gènes, notamment ceux impliqués dans les maladies mendéliennes.

- Si on désigne par **f** la fréquence des porteurs sains hétérozygotes (A/a), dans la population,
- Si on désigne par **(1 - f)** celle des homozygotes (A/A),
- Si on néglige la fréquence très faible des individus malades (qui souvent ne peuvent avoir de descendance).

La fréquence des couples à risque est égale à **f²**.

La fréquence de la maladie, c'est à dire des individus atteints est désignée par **R** (prévalence ou incidence de la maladie) et est égale à la fréquence **f²** des couples à risque multipliée par le risque 1/4.

De l'équation $R = f^2 / 4$, on tire que $f = 2 \times \sqrt{R}$.

Dans le cas de la mucoviscidose, il y a un enfant atteint sur 2500 ($R = 1/2500$) et $f = 1/25 = 4\%$