

Les maladies autosomiques récessives

Emmanuelle HAQUET (MPCG-PhD)

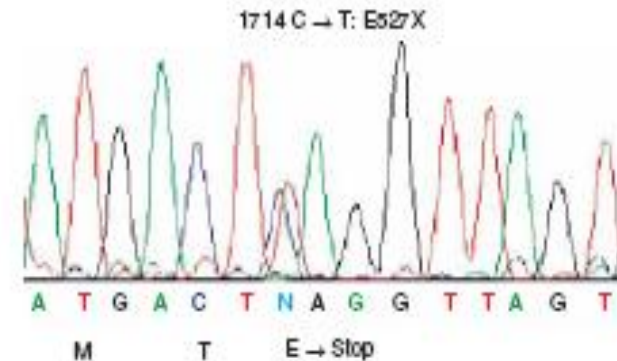
Conseillère en génétique

CHRU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

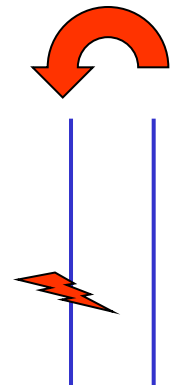


Définition

- Une maladie génétique est **autosomique** quand le gène lié à la maladie est situé sur un chromosome « autosome » (soit tous sauf le X et le Y)



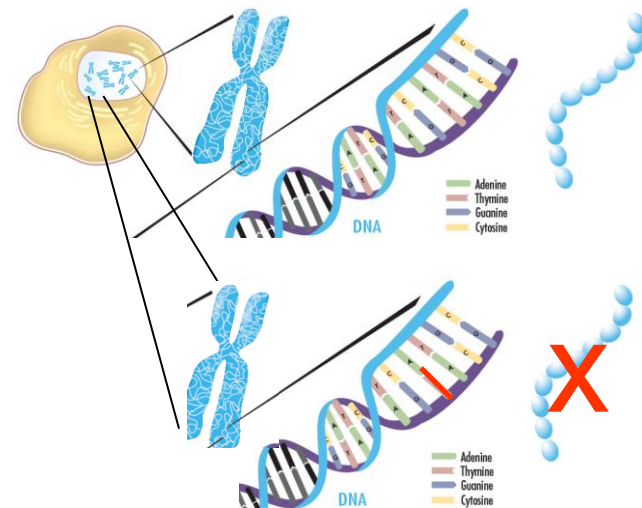
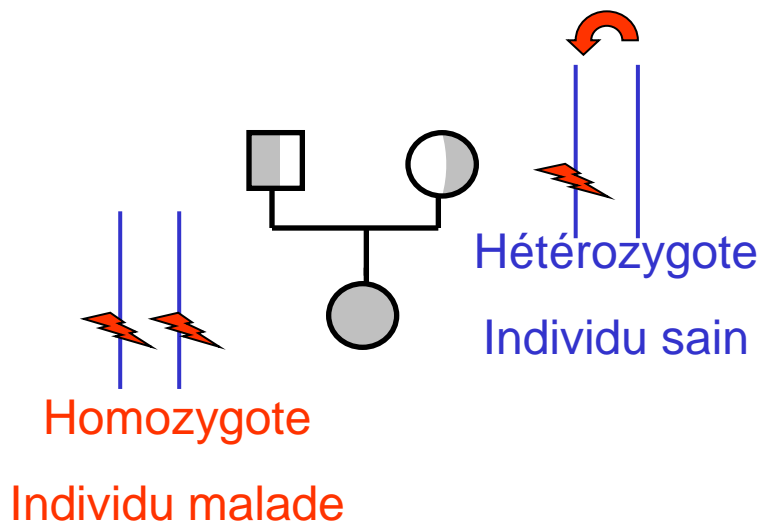
ATG ACT CAG allèle normal
 ATG ACT TAG allèle muté



- Et que l'allèle muté responsable de la maladie est **récessif** sur l'allèle sauvage (par opposition à dominant), il ne se traduit pas par un phénotype particulier.

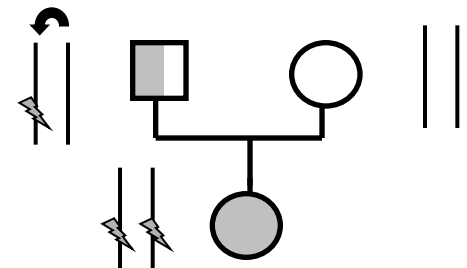
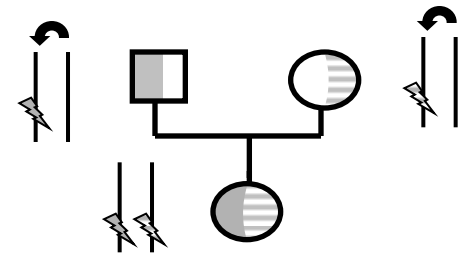
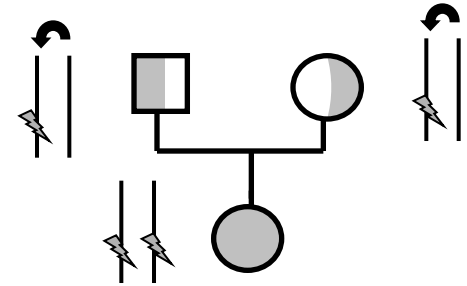
Définition

- Une maladie génétique est **autosomique** quand le gène lié à la maladie est situé sur un chromosome « autosome » (soit tous sauf le X et le Y)
- Et que l'allèle muté responsable de la maladie est **récessif** sur l'allèle sauvage (par opposition à dominant) ;
- Les hétérozygotes sont sains et la maladie ne s'exprime que chez les homozygotes.

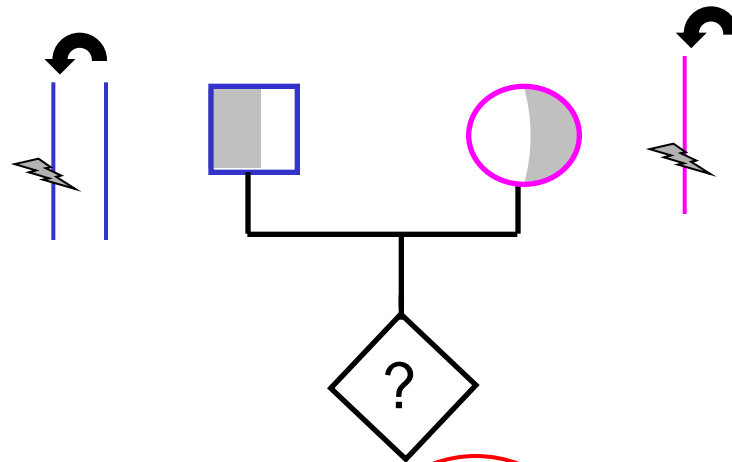


Pour aller plus loin...

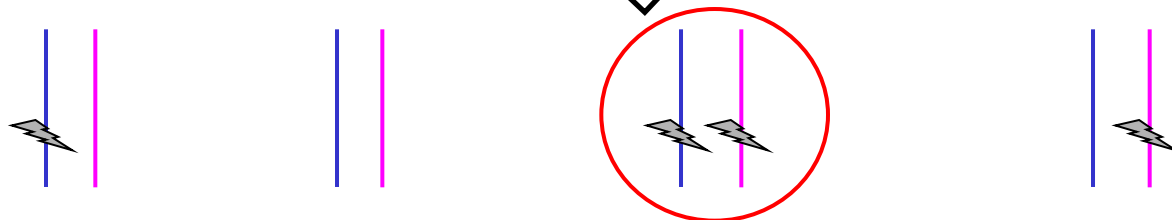
- Les deux mutations parentales sont identiques :
l'enfant est **homozygote**
- Les deux mutations parentales sont différentes :
l'enfant est **hétérozygote composite**
- Pour certaine maladie comme l'amyotrophie spinale infantile les **néomutations** sont relativement fréquentes (10%) dans ce cas un seul parent est hétérozygote et le risque pour une autre grossesse est moindre (1 à 2%, risque de mosaïque germinale chez le parent non porteur).



Risque pour un couple hétérozygote



4 possibilités :



Risque 1/4 (25%) à chaque grossesse

Pour un enfant sain, quel est son risque d'être porteur ?

2/3 (puisqu'il n'est pas malade, il reste 3 possibilités)

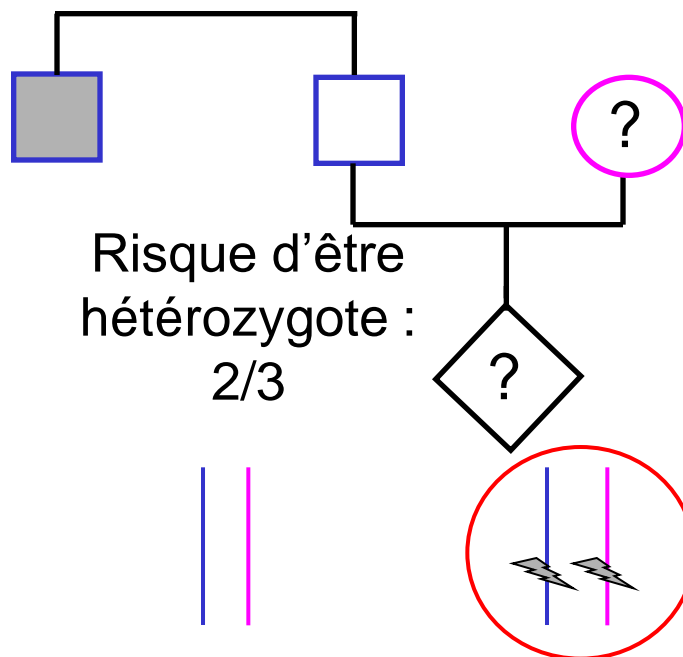
Maladie autosomique récessive et consanguinité

Maladie	Prévalence à la naissance (=homozygotes)	Fréquences des hétérozygotes
Hémochromatose	1/500	1/11
Mucoviscidose	1/3000	1/27
Amyotrophie spinale infantile	1/10 000	1/50
Phénylcétonurie	1/16 000	1/63
Polykystose rénale AR	1/40 000	1/100
Ataxie télangiectasie	1/100 000	1/158

$$\text{Fréquence des hétérozygotes} = \frac{\sqrt{1/\text{prévalence}}}{2}$$

$$\text{Ex : } \sqrt{10\ 000} = 100, 100/2 = 50$$

Risque pour un couple avec maladie AR chez un frère du papa



Risque de la population générale qui est fonction de la prévalence de la maladie.

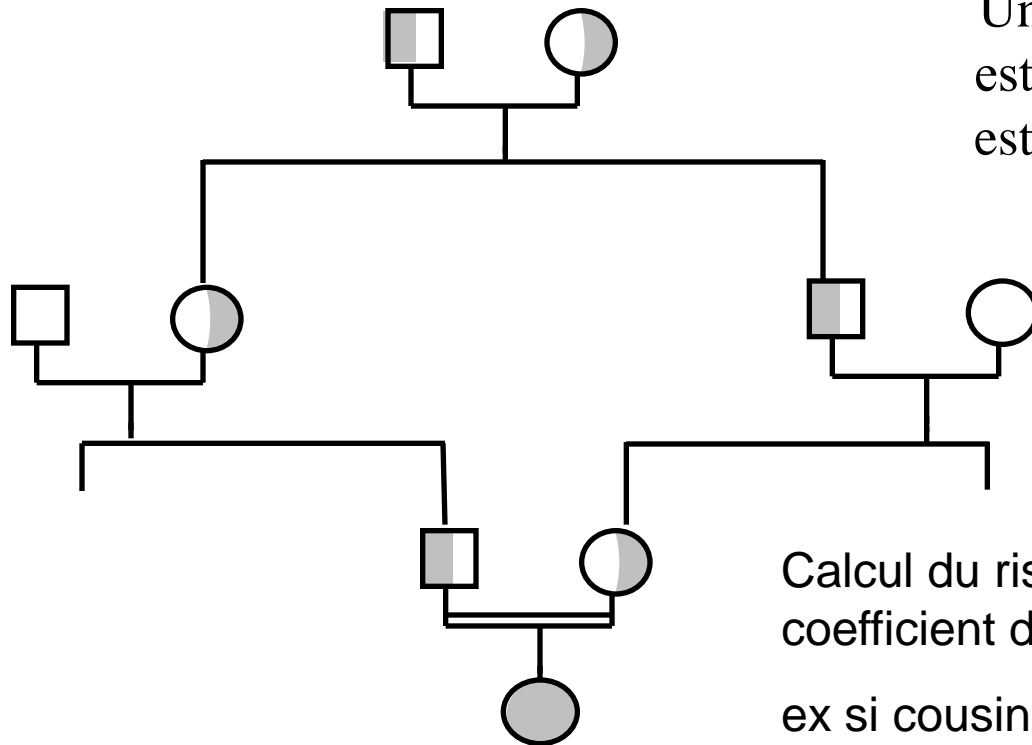
Maladie	Fréquences des hétérozygotes
Hémochromatose	1/11
Mucoviscidose	1/27
Amyotrophie spinale infantile	1/50
Phénylcétonurie	1/63
Polykystose rénale AR	1/100
Ataxie télangiectasie	1/158

Risque enfant malade = $\frac{1}{4}$ x risque père x risque mère

Ex amyotrophie : $\frac{1}{4} \times \frac{2}{3} \times \frac{1}{50} = \frac{1}{300}$

Plus la maladie est fréquente, plus le risque est élevé

Maladie autosomique récessive et consanguinité



Un couple avec un ancêtre commun est dit apparenté, c'est l'enfant qui est dit consanguin

et qui est à risque augmenté de maladie récessive

Calcul du risque par calcul du coefficient de consanguinité

ex si cousins germains : 1/16

En pratique si pas d'autres boucles de consanguinité, pour des cousins germains, risque augmenté par rapport à la population générale de 2 à 4 %

Ne concerne que les enfants du couple

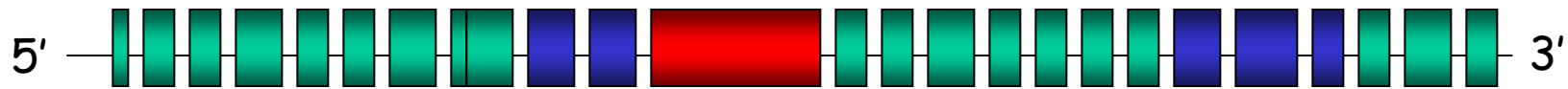
Exemple mucoviscidose

- Deux parents d'un malade sont hétérozygotes (porteurs sains) d'une mutation (néomutations rarissimes)
- Fréquence : 1/4 300 (France)
- Languedoc Roussillon : 1/5 300
- Donc 1 personne sur 36 est hétérozygote...
- Attention : Réunion, Lorraine, Bretagne, Alsace et Normandie : plus de 1/30

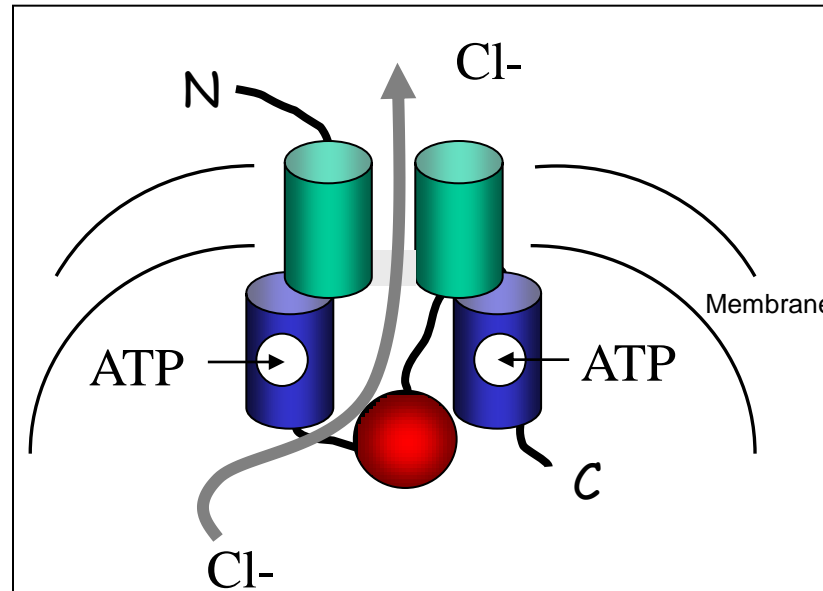
Gène et protéine CFTR

(Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

Localisé en 7q31 Isolé en 1989, 20 ans...



Le gène *cftr* : 230 Kb; ARNm 6,5 Kb; 27 exons, 1480 acides aminés.



Les mutations

Plus de 1500 décrites,

Attention : pas toutes pathogènes, certaines associées à des formes modérées...

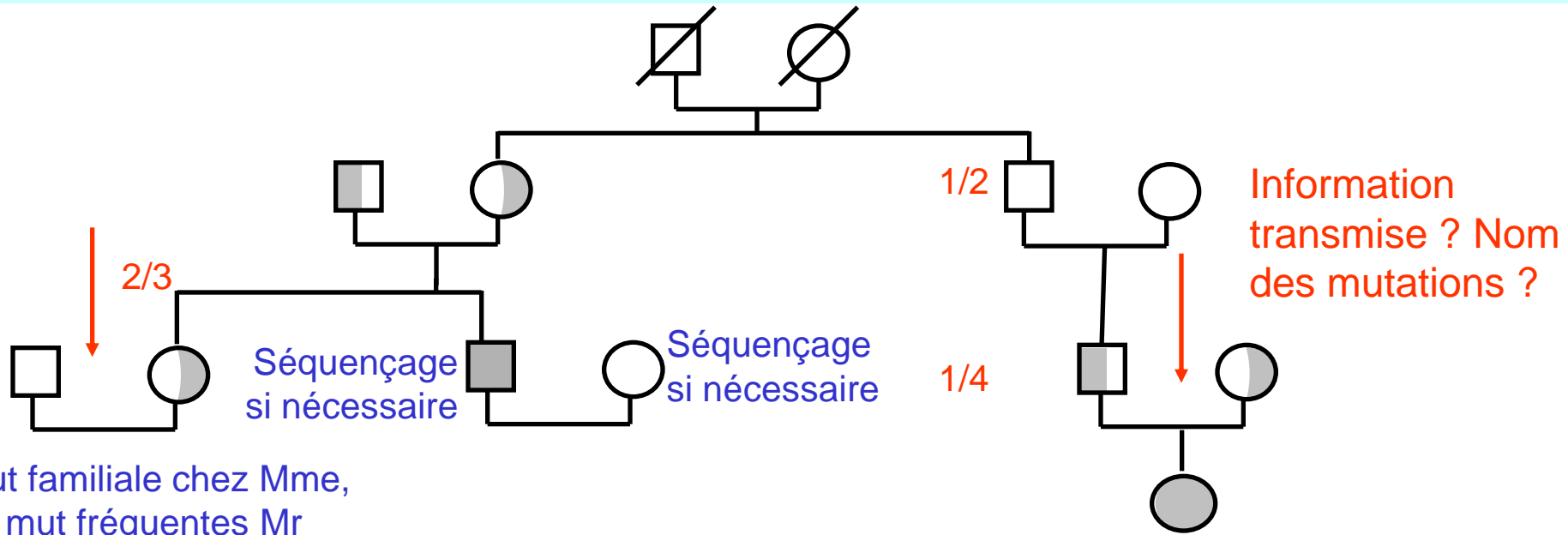
- **F508del : 67%** (mutation pathogène)

➡ 50% des malades sont homozygotes F508del,
38% hétérozygotes composites F508del/...

4 Entre 1 et 3%, 9 Entre 0,40 et 0,99% :

G542X, N1303K, 1717-1G > A, 2789 + 5G > A ; G551D, W1282X,
R553X, I507del, 2183AA > G, 1078delT,
711 + 1G > T, R1162X et Y1092X

Exemple d'arbre



Mut familiale chez Mme,
mut fréquentes Mr

En pratique recherche en routine recherche de 32 mutations (1) couverture 86%,
séquençage complet si recherche des mutations fréquentes négative chez un
malade ou un conjoint de malade (2), couverture 97%. Notion risque résiduel



Importance de la consultation en génétique pour les
parents d'un enfant malade et pour tous les apparentés

Conclusion

- les patients naissent en général de parents sains mais hétérozygotes
- risque de 25% (1/4) à chaque grossesse pour un couple hétérozygote
- les deux sexes sont atteints avec la même probabilité
- La probabilité d'être homozygote est plus importante dans les familles avec unions entres apparentés.