



RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

UE PL2.18 : BMOL 1-2

Date : 22/09/20

Plage horaire : 10h30-12h30

Enseignant : TRIAN Thomas

N°ISBN : 978-2-37366-088-3

Ronéistes DE CHAMPEAUX Laure – lolo2champeaux@gmx.fr
ARSOUZE Samuel – arsouze.samuel@gmail.com

Les maladies génétiques

Plan du cours :

I - Introduction

- A. Définitions et rappels
- B. Types de maladies génétiques

II – Concepts de base de l'hérédité mendélienne

- A. Définitions
- B. Dominance/Récessivité
- C. Loi de Hardy-Weinberg
- D. Pénétrance et expressivité

I – Introduction :

A. Définitions :

Les maladies génétiques regroupent les pathologies qui résultent de **l'altération des gènes** (ou donc on peut faire le lien entre un phénotype clinique et un génotype particulier).

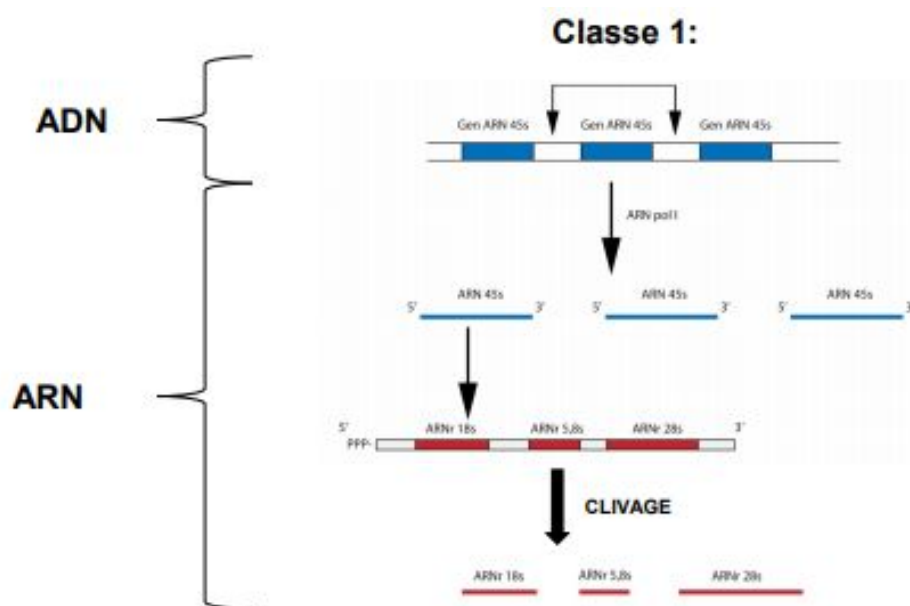
Elles appartiennent toutes aux groupes des maladies rares (incidence inférieure 1/2000 ; moins de 30000 personnes sont atteintes en France)

Elles peuvent être **congénitales ou non**. Une maladie congénitale est **présente dès la naissance**. Elle peut être génétique ou non (la rubéole contractée au cours de la grossesse peut engendrer des malformations congénitales, il ne s'agit pas pour autant d'une maladie génétique). **Beaucoup de maladies génétiques ne sont pas congénitales** (la maladie apparaît alors après la naissance).

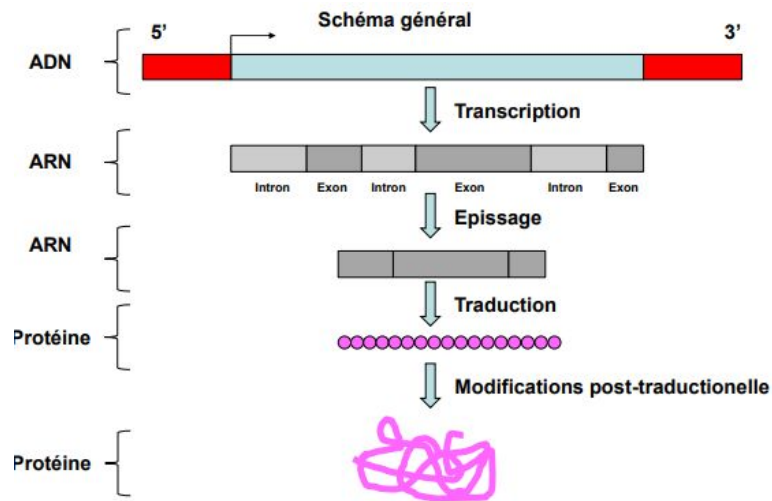
Quelques rappels de biologie moléculaire :

L'ADN est composé de gènes regroupés en 3 classes chez les eucaryotes :

- Les gènes de **classe 1** qui produisent les **ARNr**, qui sont des séquences répétées en tandem et séparées par des espaces inter-géniques. Grâce à ces ARNr on fabrique les ribosomes avec un grand ARN 45S qui sera ensuite clivé en 3 ARNr : 5,8S ; 18S et 28S.



- **Classe 2** : les plus intéressants, ils permettent la production de **protéines** : ils sont caractérisés par l'existence d'un promoteur, une région 5' (en amont du promoteur) non codante, une région 3' (en aval du gène) non codante, des exons/introns utiles pour la transcription et la traduction.



- **Classe 3** : ils ont comme produits des **ARNt**, des **ARNr 5S** et les **petits ARN** répétés en tandem eux aussi.

Quelques définitions :

Incidence : c'est le nombre de **nouveaux cas** d'une maladie par unité de temps dans une population.

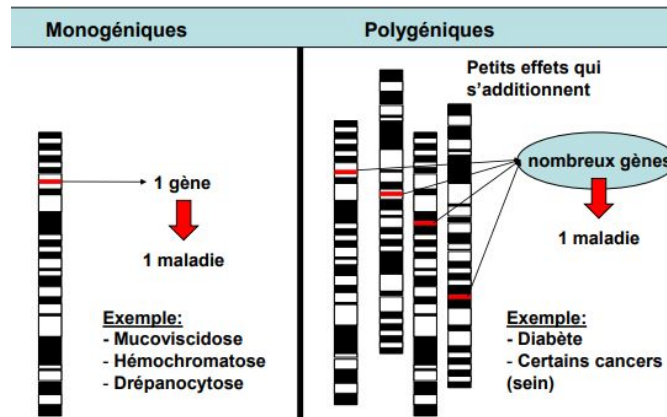
Prévalence : c'est le rapport du **nombre personnes atteintes** dans la population considérée.

Récurrence : dans une fratrie, ce risque représente la **probabilité de survenue d'un second cas** compte-tenu des lois de Mendel.

B. Types de maladies génétiques :

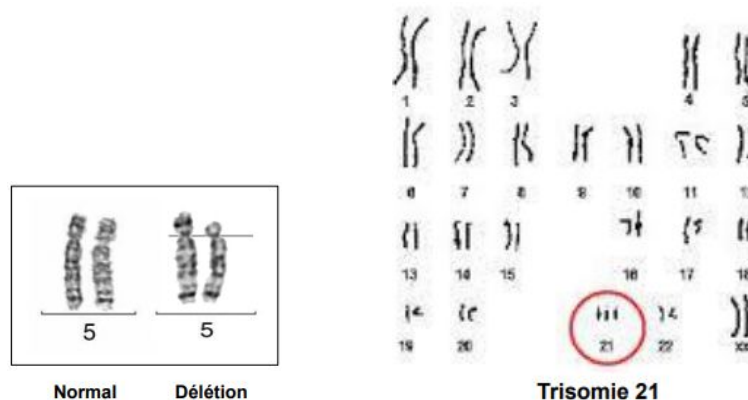
On recense 4 grand types :

- 1- **Mendéliennes, monogéniques** : on a une mutation sur un gène, ce qui va provoquer une maladie. C'est monofactoriel, on peut analyser la transmission de ces maladies car une mutation implique un gène et une maladie.
- 2- **Oligo/polygéniques** : multifactorielles, leur apparition est conditionnée par la présence de certaines combinaisons d'allèles : ce n'est pas parce qu'on a un gène muté qu'on va avoir une maladie, mais il va falloir une association de plusieurs gènes pour induire l'apparition de la maladie.



Des exemples très simples pour illustrer les maladies monogéniques : La mutation du canal CFTR dans le gène *cftr* entraîne la mucoviscidose, maladie monogénique. En revanche pour d'autres maladies comme le diabète ou le cancer du sein, on n'a pas un gène qui produit la maladie, mais une série de différents allèles qui interviennent et qui induisent la maladie.

- 3- **Maladies par aberration chromosomique** : elles sont dues à une anomalie de **nombre** ou de **structure** des chromosomes. Par exemple ici on a l'exemple d'une paire de chromosomes 5 normale et une paire avec un chromosome normal et un autre qui a perdu une partie par **délétion**. Autre exemple connu d'aberration : la **trisomie 21**. Sur le caryotype on voit qu'il y a 3 chromosomes pour le chromosome 21.

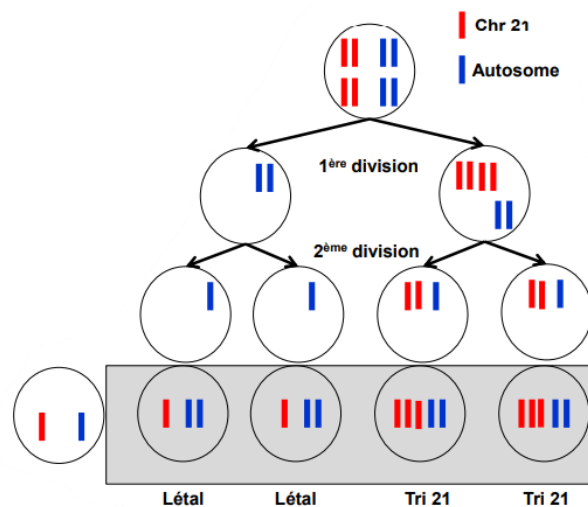


La trisomie 21 :

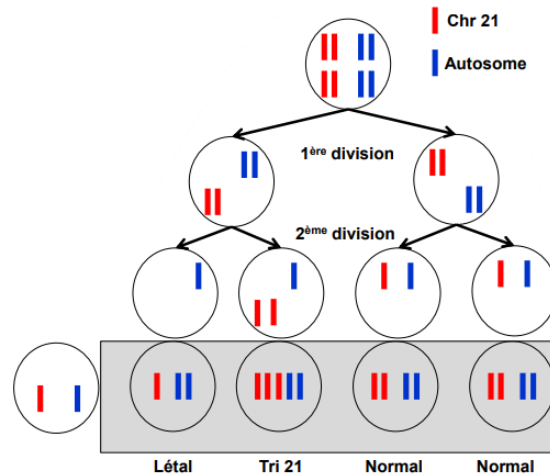
C'est la maladie par aberration chromosomique la plus fréquente, 1 enfant sur 700 naît avec cette maladie, mais 4/5^{ème} des cas de grossesses n'arrivent pas à terme. On a du mal à comprendre cette maladie, quand on regarde les chiffres on constate une disparité hommes/femmes car il y a plus d'hommes atteints que de femmes : 3 hommes pour une femme. En terme de clinique on observe un retard mental, des malformations cardiaques, digestives et rénales, des problèmes ORL et de croissance, et une espérance de vie limitée.

En général (**92% des cas**), on a une trisomie **libre et homogène** avec trois chromosomes 21 dans toutes les cellules de l'organisme.

Le problème intervient en général à la **1^{ère} division de méiose** (95% des cas) : tous les chromosomes 21 sont allés dans la même division, ce qui fait que lors de la deuxième division de méiose on a des œufs sans chromosome 21 et des œufs avec deux chromosomes 21 et où l'apport d'un troisième chromosome 21 par l'autre gamète va *in fine* induire une trisomie 21. Sachant que **toute monosomie autosomique est létale**, donc si on a un seul chromosome 1 jusqu'à 22 c'est létal, le résultat de cette fécondation sera soit une **fausse couche** pour les œufs qui se retrouvent avec un seul chromosome 21, soit une **trisomie** pour ceux qui se retrouvent avec trois chromosomes 21.

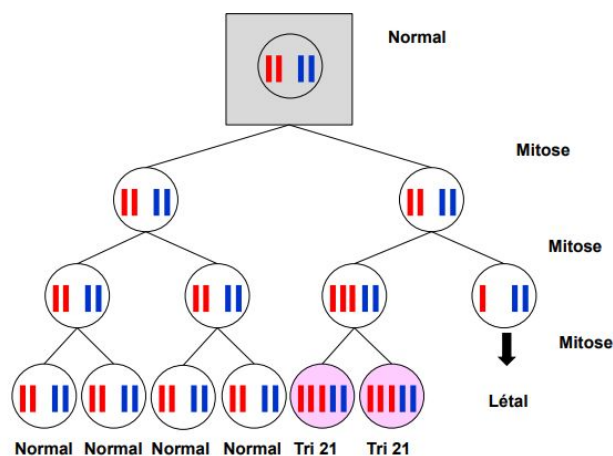


Le problème peut aussi arriver au moment de la **deuxième division** (arrive beaucoup moins souvent), on se retrouve avec soit un oeuf avec un seul chromosome 21 donc létal, ou bien avec trois chromosomes 21 donc trisomie 21, et ensuite avec des oeufs avec un nombre de chromosomes normal.



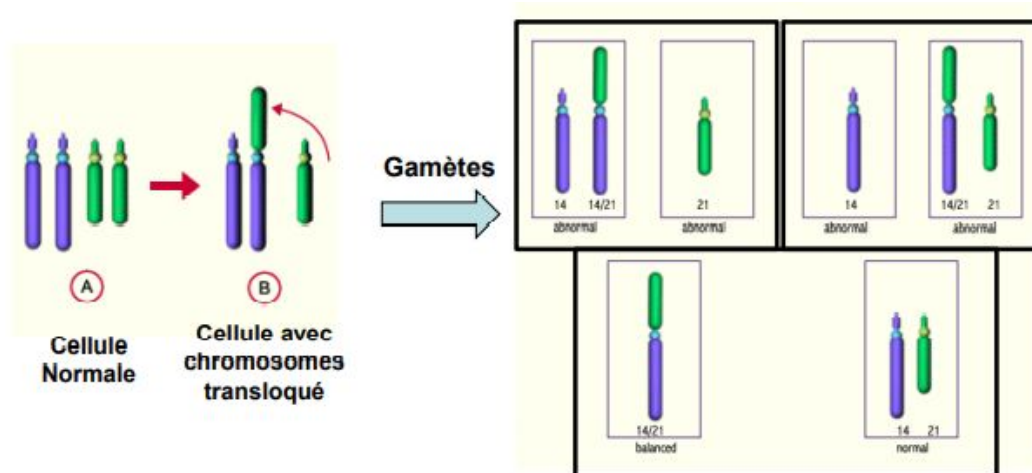
Il existe deux autres possibilités dans le cas de la trisomie 21, c'est premièrement la **trisomie 21 mosaïque** : seules certaines cellules présentent trois chromosomes 21, les autres en ont 2. Dans ce cas le problème a lieu **après la fécondation**, les méioses se déroulent correctement ainsi que la fécondation, mais lors des mitoses qui suivent la fécondation on a une **mitose** qui va poser un problème et où on se retrouvera avec trois chromosomes 21 d'un côté et un chromosome 21 de l'autre côté, donc toutes les cellules issues de cette lignée-là vont mourir puisqu'il s'agit d'une monosomie autosomique, et les autres cellules vont pouvoir se diviser mais avec une trisomie 21 ; donc on aura un **individu mosaïque** qui aura certaines cellules normales avec deux chromosomes 21 et d'autres cellules anormales avec une trisomie 21.

Cette forme représente **3% des cas**.

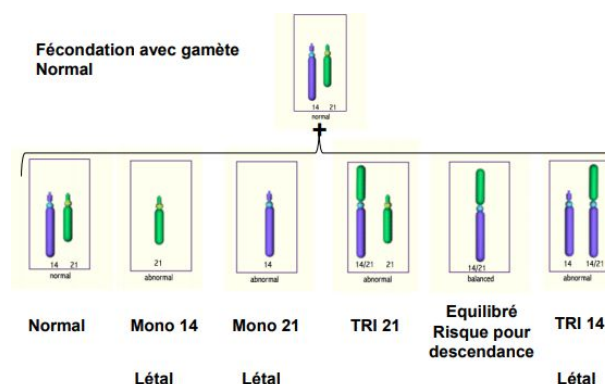


L'autre possibilité pour avoir une trisomie 21 c'est une **translocation** (5% des cas), en général c'est une **translocation robertsonienne**, donc sur les chromosome **acrocentriques**

(qui ont des bras courts très très petits). Le caryotype du sujet trisomique 21 présente alors 46 chromosomes dont deux chromosomes 21 sont libres et un troisième n'est pas libre et homogène mais il est venu se fixer sur un des chromosomes acrocentriques soit 13,14,15,21 ou 22, et la translocation la plus fréquemment retrouvée dans ce cas est une translocation **14,21** (un chromosome 21 est venu se fixer sur un chromosome 14). Au départ quand on passe d'une cellule normale à une cellule transloquée, cela n'est pas un problème car on ne change pas la quantité de matériel génétique ; mais quand on va produire des gamètes avec ces cellules qui ont été transloquées et faire une méiose on va avoir des **combinaisons aléatoires anormales** avec plusieurs possibilités ci-dessous :



Le problème, c'est qu'une fois fécondé avec un gamète normal, les différents gamètes qu'on va pouvoir obtenir chez une personne qui a une translocation robertsonienne, peuvent être soit normal, monosomique 14 donc létal, monosomique 21 donc létal aussi, trisomique 14 qui est létal également, trisomique 21, ou enfin équilibré mais transloqué donc avec un risque pour la descendance. En effet ce gamète qui a uniquement le chromosome transloqué n'entraînera pas de pathologie pour le sujet qui sera porteur de la translocation puisqu'il n'aura pas perdu de matériel, le risque sera donc pour sa descendance.



Dépistage de la trisomie 21 :

Le risque de la trisomie 21 est suffisamment élevé pour que lors de la déclaration d'une grossesse on essaye de dépister cette maladie ou au moins de vérifier chez le fœtus s'il y a des signes cliniques de trisomie 21.

Le calcul du risque d'avoir un enfant trisomique 21 est basé sur 2 éléments :

La première chose qu'on mesure est la **clarté nucale** (épaississement de la nuque). Cet épaississement existe chez tous les embryons et de manière transitoire, mais cet œdème est plus important chez l'embryon trisomique. Attention ce n'est pas parce qu'on remarque une clarté nucale plus importante que l'enfant est systématiquement trisomique 21, il s'agit d'un dépistage ! C'est juste un indicateur du **risque** qui est augmenté chez l'embryon dont la clarté nucale montre un épaississement plus important. La mesure se fait entre la 11^{ème} et la 13^{ème} semaine d'aménorrhée, on observe cet œdème au niveau postérieur du cou et on le mesure.



La deuxième est la mesure des **marqueurs sériques** chez la mère réalisée par une prise de sang, avec notamment les **HCG** dont le taux **augmente significativement** chez la mère d'un fœtus atteint de la trisomie 21. Encore une fois ce n'est pas systématiquement le signe que le fœtus est forcément atteint de la trisomie 21.

Grâce à ces calculs et ces mesures, on a un **élément statistique** pour prédire les risques que l'enfant soit trisomique 21, donner une valeur de probabilité : si le risque est inférieur à **1/250**, on propose un **vrai dépistage caryotypique** pour avoir la vraie réponse et savoir si le fœtus est porteur d'une trisomie 21.

Pourquoi ne fait-on pas systématiquement de dépistage par caryotype ? déjà cela coûte cher, et ensuite en prélevant les villosités chorionales pour effectuer ce dépistage, il y a un risque de fausse couche chez la mère.

L'âge de la mère rentre en ligne de compte : plus la femme est âgée plus le risque d'avoir un enfant trisomique est important. Dès les 38 ans de la mère, elle passe directement sous le risque de 1/250, on leur propose donc forcément le dépistage. Cela ne concerne pas le père, seulement la mère.

Age de la mère en années	Risque de naissance d'enfant trisomique
20	1/1537
21	1/1518
22	1/1495
23	1/1465
24	1/1427
25	1/1379
26	1/1320
27	1/1249
28	1/1165
29	1/1070
30	1/965
31	1/853
32	1/739
33	1/658
34	1/532
35	1/427
36	1/344
37	1/273
38	1/214
39	1/166
40	1/128

Il y a une nouvelle technologie, le **dépistage non invasif** de la trisomie 21 (DPNI) : on n'a pas à aller récupérer une cellule du fœtus dans l'utérus maternel, cela a changé depuis la publication d'une découverte relativement récente de 1997 : si on fait une prise de sang à la mère on découvre qu'il y a présence de **cellules fœtales dans le sang maternel**. On peut donc les analyser pour faire un dépistage du caryotype.

Cette présence de cellules fœtales est due au fait qu'à leur apoptose plusieurs de ces cellules fœtales vont dans le sang maternel, et donc leur ADN y est présent également.

Comment démontrer qu'on a de l'ADN fœtal dans le sang maternel ? on a fait une prise de sang à des femmes enceintes de garçons : on a noté la présence du **chromosome Y**, preuve donc de la présence d'ADN fœtal dans le sang maternel.

On appelle ce nouveau dépistage le **DPNI : dépistage non invasif de l'ADN fœtal**. Une fois extrait l'ADN, on utilise le **séquençage à haut débit** : en effet quand on va extraire l'ADN du sang maternel on va obtenir un mix d'ADN maternel et d'ADN fœtal, le ratio étant beaucoup plus élevé d'ADN maternel évidemment (environ 1/10^{ème}) ; de plus le chromosome 21 représente seulement **1 à 2%** du génome humain. On recherche donc un peu une aiguille dans une botte de foin, c'est pour cela qu'on se sert du séquençage à haut débit qui permet une vision suffisamment étoffée de ce qu'on recherche, c'est à dire une plus ou moins de chromosomes 21.

D'un point de vue légal, ce séquençage haut débit n'est pas considéré comme un test diagnostic mais bien comme un **dépistage** de la trisomie 21. Donc si à partir de ce test on affirme qu'il y a une trisomie 21, il faut quand même le **confirmer** par un vrai **caryotype** et donc prélever réellement du matériel fœtal. Cependant d'après les chiffres on n'est pas très loin d'avoir quelque chose qui fonctionne vraiment très bien.

Les facteurs influençant le résultat et la qualité du séquençage sont : le nombre de molécules de chromosome 21 comptées et la proportion d'ADN fœtal dans le sang maternel. C'est pour cela qu'on commence généralement le dépistage vers 12 semaines pour obtenir à peu près 10% de matériel génétique fœtal dans le sang de la mère.

Concernant la technique, on fait un séquençage haut débit et une **analyse bio-informatique** avec un rapport de la quantité d'ADN séquencée du chromosome 21 pour obtenir un **Z-score** ; on réalise la normalisation par rapport à l'ADN de référence et on quantifie le Z-score. On a quelques ratés avec de faux positifs et aussi quelques faux négatifs. Cependant la sensibilité et la spécificité sont très élevées donc c'est relativement précis.

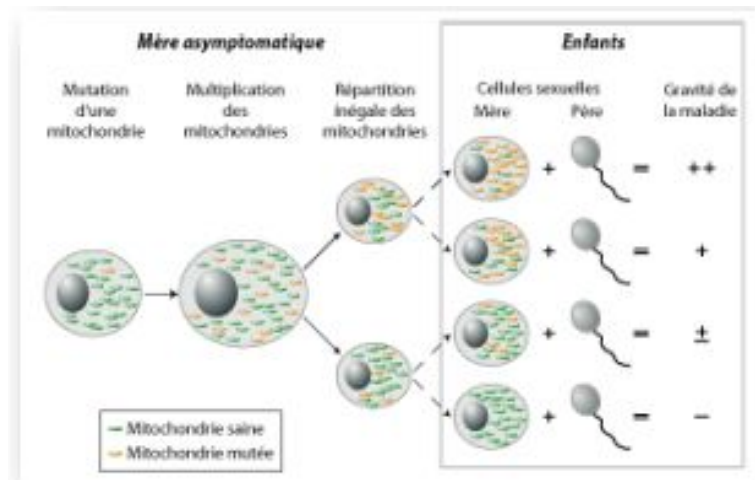
4- **Cytopathies mitochondriales** : ce sont des maladies dues à une mutation du génome mitochondrial (transmission **maternelle** uniquement). Quelques exemples de ces maladies mitochondriales :

Le syndrome de Kearns-Sayre, de prévalence très faible : **1/100 000**. Ce syndrome est dû à une **délétion d'une grande partie de l'ADN mitochondrial**, et la clinique est assez grave avec le plus souvent des symptômes oculaires et ensuite une surdité, une atteinte cardiaque puis cérébrale, et une myopathie des muscles squelettiques.

Le syndrome de Pearson : là aussi on a une **délétion de l'ADN mitochondrial**, ça va agir sur la chaîne respiratoire (des protéines produites par les mitochondries participent à cette chaîne respiratoire). Sur le plan clinique : cela se déclenche en général lors de la petite enfance avec une anémie, une insuffisance pancréatique etc.... Les patients survivent très peu à la petite enfance, et si c'est le cas ils se retrouvent avec le syndrome de Kearns-Sayre vu précédemment.

Une caractéristique un peu particulière dans les maladies mitochondriales est la notion d'**homoplasmie** et d'**hétéroplasmie** : dans une cellule, il y a plusieurs mitochondries, et donc une même cellule peut contenir à la fois des molécules normales et des molécules mutées. Si elles sont **toutes similaires** normales on parle d'**homoplasmie**, et également d'**homoplasmie** si elles sont toutes identiques mutées. Mais on peut aussi avoir une **hétéroplasmie** avec au sein d'une même cellule, voire d'une même mitochondrie, **des molécules d'ADN mutées et des molécules d'ADN normales**.

Si on a une hétéroplasmie avec par exemple ici que des mitochondries saines et une mutée, cela explique qu'au fur et à mesure des divisions on se retrouve avec des cellules qui ont beaucoup de molécules mutées ou peu voire plus de mitochondries mutées.



On va finir par atteindre **un seuil biochimique** : on a trop de mitochondries mutées, et apparaissent alors des manifestations cliniques. Cela dépend de plusieurs choses : du nombre de mitochondries mutées/normales et également du tissu. Ce n'est pas pareil d'avoir une atteinte mitochondriale au niveau des muscles où on a besoin de beaucoup d'énergie et d'avoir un problème au niveau des mitochondries des cellules de l'épiderme qui demandent beaucoup moins d'énergie, et pour lesquelles il faudra un plus grand nombre de mitochondries mutées pour avoir des problèmes aussi importants en conséquence.

Par exemple pour le syndrome de Kearls-Sayne on estime qu'il faudra un seuil d'environ 60% d'ADN délété (donc 60% de mitochondries avec la délétion) pour avoir des symptômes au niveau du muscle strié squelettique).

B/ concept de base de l'hérédité mendélienne

1) Définition

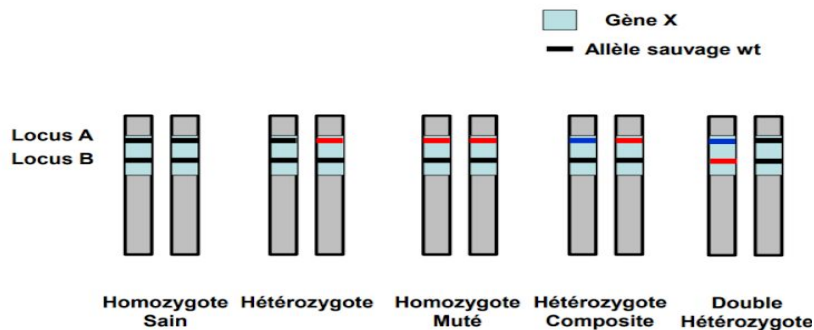
-Génotype : le génotype désigne au sens strict la constitution génétique de la cellule de l'individu ou de l'individu. Par simplification, ce terme désigne la **configuration des allèles à un locus donné**.

-Phénotype : le phénotype désigne les caractères observés. On peut également le définir comme la manifestation apparente de la constitution du génome sous la forme de traits morphologiques, d'une maladie, d'une variation qualitative ou quantitative du produit final de l'expression d'un gène.

-Gène : Le gène est l'unité d'information génétique. Site physique du gène c'est ce que l'on appelle **locus chromosomique**.

-Allèle : c'est la forme que peut prendre un gène à un locus donné. Les allèles d'un gène sont différents entre eux par des variations de séquence. L'allèle responsable de la maladie est appelé **délétère**, morbide ou pathologique par opposition au gène normal le wild type ou **gène sauvage** en français.

Notion d'homozygote et d'hétérozygote, les individus qui portent sur les deux chromosomes homologues le même allèle sont dit **homozygote** et si les allèles sont différents on parlera **d'hétérozygote**. Petite particularité chez l'homme qui n'a qu'un seul chromosome X on parle **d'hémizygote** dans ce cas de figure. Sur un locus deux allèles morbides différents et différent du wild type on parlera **d'hétérozygote composite**. Si sur deux locus différents on a pour chaque locus deux allèles différents on dira que c'est un double hétérozygote.



2) Dominance et récessivité

La notion de dominance et de récessivité veut dire que si on a un allèle A (wild type) qui est dominant sur un allèle B (muté), les phénotypes des génotypes AA et AB seront les mêmes car B est récessif. La **semi dominance** c'est lorsque le phénotype d'un sujet AB est intermédiaire entre celui qui est AA et celui qui est BB. A et B sont codominants. Exemple des groupes sanguin avec le groupe AB qui exprime les phénotypes des groupes A et B.

3) Loi de Hardy -Weinberg

Lire pour le plaisir d'apprendre :

3- Loi de Hardy-Weinberg

Mathématicien

[Mendelian genetics](#) were rediscovered in 1900. However, it remained somewhat controversial for several years as it was not then known how it could cause continuous characteristics. [Udny Yule](#) (1902) argued against Mendelism because he thought that dominant alleles would increase in the population. The [American William E. Castle](#) (1903) showed that without [selection](#), the genotype frequencies would remain stable. [Karl Pearson](#) (1903) found one equilibrium position with values of $p = q = 0.5$. [Reginald Punnett](#), unable to counter Yule's point, introduced the problem to [G. H. Hardy](#), a [British mathematician](#), with whom he played [cricket](#). Hardy was a [pure mathematician](#) and held [applied mathematics](#) in some contempt; his view of biologists' use of mathematics comes across in his 1908 paper where he describes this as "very simple".

DISCUSSION AND CORRESPONDENCE Mendelian Proportions in a Mixed Population

To The Editor of Science: I am reluctant to intrude in a discussion concerning matters of which I have no expert knowledge, and I should have expected the very simple point which I wish to make to have been familiar to biologists. However, some remarks of Mr. Udny Yule, to which Mr. R. C. Punnett has called my attention, suggest that it may still be worth making.

In the *Proceedings of the Royal Society of Medicine* (Vol I., p. 165) Mr. Yule is reported to have suggested, as a criticism of the Mendelian position, that if brachydactyly is dominant "in the course of time one would expect, in the absence of counteracting factors, to get three brachydactylous persons to one normal."

It is not difficult to prove, however, that such an expectation would be quite groundless. Suppose that Aa is a pair of Mendelian characters, A being dominant, and that in any given generation the numbers of pure dominants (AA), heterozygotes (Aa), and pure recessives (aa) are as $p:2q:r$. Finally, suppose that the numbers are fairly large, so that the mating may be regarded as random, that the sexes are evenly distributed among the three varieties, and that all are equally fertile. A little mathematics of the multiplication-table type is enough to show that in the next generation the numbers will be as

$$(p+q)^2 : 2(p+q)(q+r) : (q+r)^2.$$

G. H. Hardy
Trinity College, Cambridge,
April 5, 1908

Cette loi de Hardy-Weinberg, **n'est valable que dans certaines conditions**: Il faut qu'on soit dans une **panmixie** c'est-à-dire que les couples se forment au hasard. Il ne faut pas qu'il y ait de lien génétique entre couples. On part du principe qu'il n'y a **pas de force évolutive**, s'il y en a qui se fait en même temps, cela va agir sur la transmission du phénotype. On part aussi du principe que la **population est grande** et donc que les variations sont négligeables.

Il y a une relation directe entre la fréquence génotypique et les fréquences alléliques pour un locus donné. En situation naturelle, cela n'est pas vrai car les conditions ne sont pas respectées.

Illustration

Données

- 2 allèles : A domine a
- Considérons une population remplissant les critères de Hardy-Weinberg :
 - Fréquence allèle A = p
 - Fréquence allèle a = q
 - tableau des gamètes

Phénotypes	[A]	[A]	[a]
Génotypes	AA	Aa	aa
Effectifs N	n ₁	n ₂	

G _m	A	a
G _f	p	q
A	AA p ²	Aa pq
a	Aa pq	aa q ²

$$N = n_1 + n_2$$

$$f_{aa} = n_2/N$$

$$f_{Aa} \quad f_{AA} ?$$

- Les fréquences génotypiques se déduisent des fréquences alléliques selon la relation :
- Structure génétique de Hardy-Weinberg

$$f_{aa} = q^2 \quad f_{Aa} = 2pq \quad f_{AA} = p^2$$

$$f_{AA} + f_{Aa} + f_{aa} = 1$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

$$p + q = 1$$

Illustration

Ataxie de Friedreich

Prévalence: 1 / 50.000

Troubles de la coordination des mouvements, de l'articulation, associés à d'autres signes neurologiques

G _m	A	a
G _f	p	q
A	AA p ²	Aa pq
a	Aa pq	aa q ²

$$f_{aa} = q^2 \quad f_{Aa} = 2pq \quad f_{AA} = p^2$$

$$f_{AA} + f_{Aa} + f_{aa} = 1$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

$$p + q = 1$$

$$f_{aa} = 1/50000 = q^2$$

$$q = \sqrt{1/50000}$$

Donc

$$p + q = 1$$

$$p = 1 - \sqrt{1/50000}$$

Donc

$$f_{Aa} = 2pq = 2 \cdot (1 - \sqrt{1/50000}) \cdot (\sqrt{1/50000})$$

Donc

$$f_{AA} = p^2 = (1 - \sqrt{1/50000})^2$$

$$f_{AA} + f_{Aa} + f_{aa} = 1$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Donc, dans les conditions de l'équilibre de Hardy-Weinberg, les fréquences alléliques et génotypiques restent constantes d'une génération à l'autre.

Le **modèle de Hardy-Weinberg** constitue un **modèle d'inertie** : dans des conditions stables, la structure génétique de la population est stable, donc la variabilité reste constante. Cette relation peut être appliquée pour un locus quelque soit la situation de dominance ou de codominance entre les allèles.

4) Pénétrance et expressivité :

La pénétrance est le rapport entre le nombre de sujets phénotypiquement atteints et le nombre de sujets porteurs d'une mutation délétère. Cela veut dire que certaines maladies génétiques peuvent présenter l'anomalie génétique mais ne pas exprimer son phénotype. Elles ont donc une pénétrance incomplète. Par exemple une maladie peut avoir une pénétrance de 70% ce qui veut dire que 30% des personnes atteintes n'expriment pas les phénotypes de la maladie.

L'expressivité reflète l'hétérogénéité possible de la clinique. Il y a une subtilité par rapport à la pénétrance, c'est qu'il y en a qui seront beaucoup plus atteints que l'autre. C'est l'expressivité de la maladie. Donc pour une pénétrance incomplète elle aura une expressivité variable car il y aura des gens atteints et d'autres non.

Par contre une maladie peut avoir une pénétrance complète mais une expressivité variable.

C/ les différents types de mutation

- **Mutation silencieuse** : c'est celles qui ne subissent pas de modifications des acides aminés. Il n'y a pas d'effet sur la protéine.
- **Mutation non-sens** : c'est lorsque que la mutation fait apparaître un codon stop donc la protéine va être tronquée.
- **Mutation faux sens** : c'est lorsque la mutation va faire apparaître un nouvel acide aminé.

1) L'hérédité autosomique récessive

C'est une hérédité liée aux autosomes qui **atteint les deux sexes avec la même fréquence**. On a une **transmission horizontale** (en général la maladie touche une fratrie). L'allèle muté responsable de la maladie est **récessif** par rapport à l'allèle normal ce qui veut dire que pour être malade faut les deux allèles mutés.

Le risque de récurrence, c'est à dire qu'un couple ayant un enfant atteint d'une maladie autosomique récessive, s'ils ont un autre enfant il y a **25%** de chance qu'il soit aussi malade. En général si un sujet est atteint sa descendance a de grande chance de ne pas être atteint car il faudrait que le/la conjoint(e) possède aussi l'allèle muté. La consanguinité va augmenter l'incidence de ces maladies génétiques car on aura moins de brassage génétique.

2) Hérité autosomique dominante

Elle aussi est liée aux autosomes donc **les deux sexes sont touchés avec la même fréquence**. Là on aura plus une transmission au fil des générations soit une transmission **verticale**. L'allèle muté est dominant sur l'allèle sauvage donc quelqu'un d'hétérozygote sera malade. Le plus souvent c'est le cas. **Les atteintes homozygotes sont rares**. Sauf exception un sujet atteint a forcément un parent atteint. L'exception peut être d'avoir une pénétrance incomplète ou encore les mutations de novo. Les risque de transmission est de **50%**.

3) L'hérité liée à l'X

Les sujets atteint sont le plus souvent des hommes car ils sont **hémizygotes**, ils ne possèdent qu'un seul chromosome X. Ils sont retrouvés dans la lignée maternelle, dans la descendance il y a aucun garçon atteint et **toutes les filles seront conductrices de la mutation**. (Lorsque la mutation est transmise par l'homme). Les femmes hétérozygotes sont généralement cliniquement **saines** mais peuvent transmettre la mutation. **Et dans sa descendance 1 garçon sur 2 est atteint**.

Pas de sujet atteint dans la lignée paternelle. Petite particularité pour les femmes hétérozygotes qui sont généralement asymptomatiques mais elles peuvent exprimer une maladie avec une sévérité variable car on sait que chez les femmes **l'un des chromosomes X est inactivé**. Il est inactivé selon un mode de mosaïque ou un coup c'est la X normal qui est inactivé et l'autre coup c'est l'autre. Donc en fonction de la quantité de X normal activé ou inactivé on va pouvoir avoir des femmes atteintes.

Particularité avec les mutations de novo (qui apparaît après la fécondation). En général dans ces maladies on va détecter les femmes conductrices qui sont en général phénotypiquement normales, pour pouvoir prendre en charge la grossesse. On a intérêt à le détecter car c'est elle qui transmet cette maladie.