

## CHAPITRES III: MODES DE TRANSMISSION DES MALADIES HEREDITAIRES HUMAINES ET CONSEIL GENETIQUE

On peut, de façon très schématique, considérer les grands groupes de maladies héréditaires :

- Les maladies monogéniques
- Les maladies multifactorielles ou polygéniques
- Les maladies par aberration chromosomique (qui seront traitées dans le chapitre "Cytogénétique").

### 1. RAPPEL DE GENETIQUE FORMELLE

Certaines maladies génétiques humaines suivent les lois de Mendel qui s'intéressent à la transmission des caractères héréditaires entre des géniteurs et leur descendance. Les observations de Mendel ont été enrichies et parfois corrigées avec les avancées de la cytologie et de la biologie moléculaire.

Mendel ne connaissait pas les gènes ni les chromosomes. Ce qu'il appelait un **caractère** héréditaire, on sait maintenant qu'il est porté par un **gène**. Et ce qu'il appelait une copie de caractère héritée de l'un des deux parents, est en fait une copie du gène (ou **allèle**). On sait maintenant que les gènes sont portés par les chromosomes.

Les premières observations de Mendel ont permis de dire qu'un caractère héréditaire est formé par deux copies de ce caractère chacune provenant d'un parent. Ces deux copies (ou allèles) se sont rencontrées lors de la fécondation (rencontre des **gamètes** ou cellules sexuelles). Ils se sont séparés lors de la méiose des **cellules germinales** pour donner les gamètes.

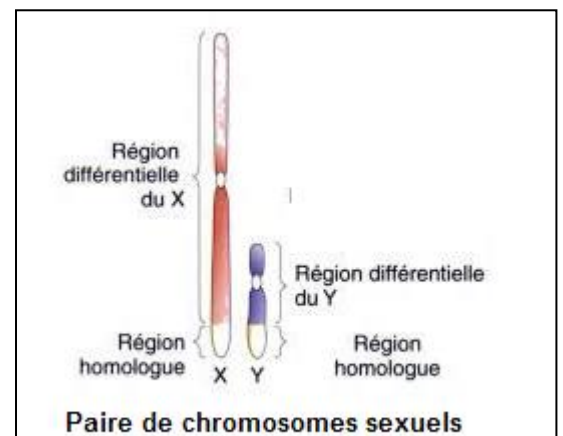
Mendel n'avait décrit que les caractères indépendants (ce que l'on appelle maintenant les gènes localisés sur des chromosomes différents) mais en réalité, les caractères peuvent être liés (gènes localisés sur le même chromosome), c'est la **liaison génétique (ou linkage)**.

Le terme **génotype** a été introduit pour décrire, au sens strict, la constitution génétique de la cellule ou de l'individu. Il désigne aussi la configuration des allèles à un locus donné. Le terme **phénotype** désigne les caractères physiques observables (ou mesurables) déterminées par le génotype.

L'être humain possède 23 paires de chromosomes, dont chacune est dite une paire de **chromosomes sexuels**. Les autres chromosomes sont dits « **autosomes** », ils correspondent à des paires **homologues**.

**Les chromosomes X et Y contiennent des régions homologues et d'autres non homologues ou différentielles** (figure en face). Les gènes localisés sur les régions différentielles sont transmis différemment entre les sujets des deux sexes. On parle de **gènes liés à l'X ou à l'Y**.

Cependant, des gènes non liés aux chromosomes sexuels mais sur les autosomes peuvent s'exprimer différemment chez les deux sexes. Ceci est dû, en grande partie à l'**environnement interne qui est contrôlé par des hormones sexuelles** (voir régulation de l'expression des gènes par des facteurs de transcription dans le chapitre de génétique moléculaire). Ce sont des **gènes influencés par le sexe**.



**Une paire de chromosomes sexuels**

La majorité des gènes fonctionnent avec deux allèles, chaque allèle est porté par un chromosome homologue (par exemple : deux allèles d'un gène sont portés par les deux chromosomes homologues 17. L'un de ces deux chromosomes provient du père et l'autre de la mère).

Certains gènes fonctionnent avec une seule copie, c'est le cas des gènes situés sur la région différentielle des chromosomes sexuels et d'autres gènes aussi qu'on verra en avançant.

Si les deux allèles d'un gène sont strictement identiques, on dit que l'individu qui les possède est **homozygote**, si non, on dit qu'il est **hétérozygote**.

Quand c'est l'un des deux allèles d'un gène qui détermine le phénotype, on dit qu'il est **dominant** sur l'autre allèle qui est alors dit **récessif**.

#### Exemples de croisements de deux parents

**Parents:**  $\square\square$  (phénotype dominant) x  $\square\square$  (phénotype récessif)

**Gamètes:**  $\square$   $\square$  x  $\square$   $\square$

**Descendants :**  $\square\square$

100% (phénotype récessif)

Les deux parents sont "**homozygotes**" et les descendants sont **hétérozygotes**

**Parents:**  $\square\square$  (phénotype dominant) x  $\square\square$  (phénotype récessif)

**Gamètes:**  $\square$   $\square$  x  $\square$   $\square$

**Descendants :**  $\square\square$   $\square\square$   $\square\square$   $\square\square$   
 50% (phénotype dominant) 50% (phénotype récessif)

On en déduit que l'individu qu'on étudie est "**hétérozygote**"

Quand chacun des deux allèles donne son phénotype à lui en même temps que l'autre allèle on dit qu'ils sont **codominants**.

Quand les deux allèles participent de manières égales à donner un phénotype nouveau chez les hétérozygotes (qui est différent de chacun des deux phénotypes des homozygotes pour les deux allèles), on dit qu'il existe une **dominance incomplète** entre les deux allèles.

Quand un allèle se manifeste par la mort de l'individu avant la maturité, lors de la période prénatale ou post-natale, cet allèle est dit : **allèle létal**.

Un phénotype peut être influencé par plusieurs gènes situés à des régions différentes. Les effets de ces gènes s'additionnent et produisent différents résultats intermédiaires (exp : plusieurs degrés de la taille d'un individu). Ceci s'appelle : **la polygénie**.

La plupart des gènes, en réalité, présentent plus de deux formes alléliques, c'est le **polyallélisme**. Exp : les gènes du système HLA ; le gène du système des groupes sanguins ABO (chaque individu possède un locus situé sur chacun des deux chromosomes 9. Donc il possède deux endroits pour la localisation des allèles de ce gène qui peuvent être l'un des suivants :  $I^A$ ,  $I^B$  et  $i$ . Un individu peut ainsi avoir plusieurs combinaisons de deux à deux de ces allèles :  $I^A I^A$ ,  $I^A i$ ,  $I^B I^B$ ,  $I^B i$ ,  $I^A I^B$  et  $ii$ . Ce sont les 6 génotypes possibles avec les trois allèles de ce gène).

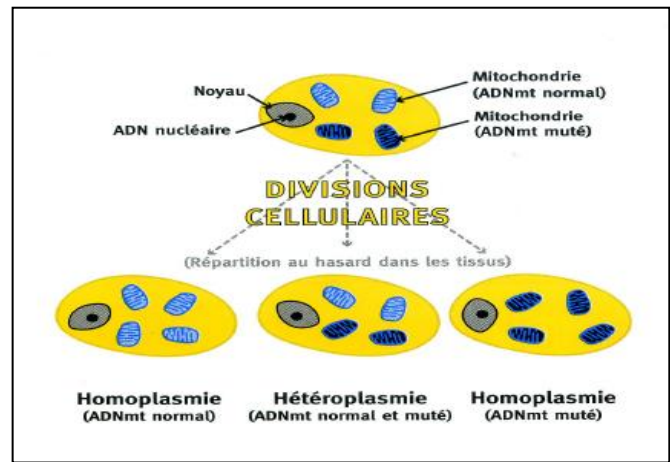
**Les mères** transmettent les mitochondries contenues dans le cytoplasme des gamètes femelles vers l'œuf fécondé, d'où transmission de l'**ADN mitochondrial (ADNmt)**. C'est une **hérédité maternelle ou cytoplasmique, différente de l'hérédité mendélienne**.

Lorsqu'il existe une altération de l'ADN mitochondrial (**maladie mitochondriale**), elle ne concerne qu'une partie des mitochondries de la cellule (**hétéroplasmie**).

Au fil des divisions cellulaires, la répartition des mitochondries mutées se fait au hasard.

Leur répartition varie d'une génération de cellules à l'autre, d'un tissu à l'autre, d'un organe à l'autre.

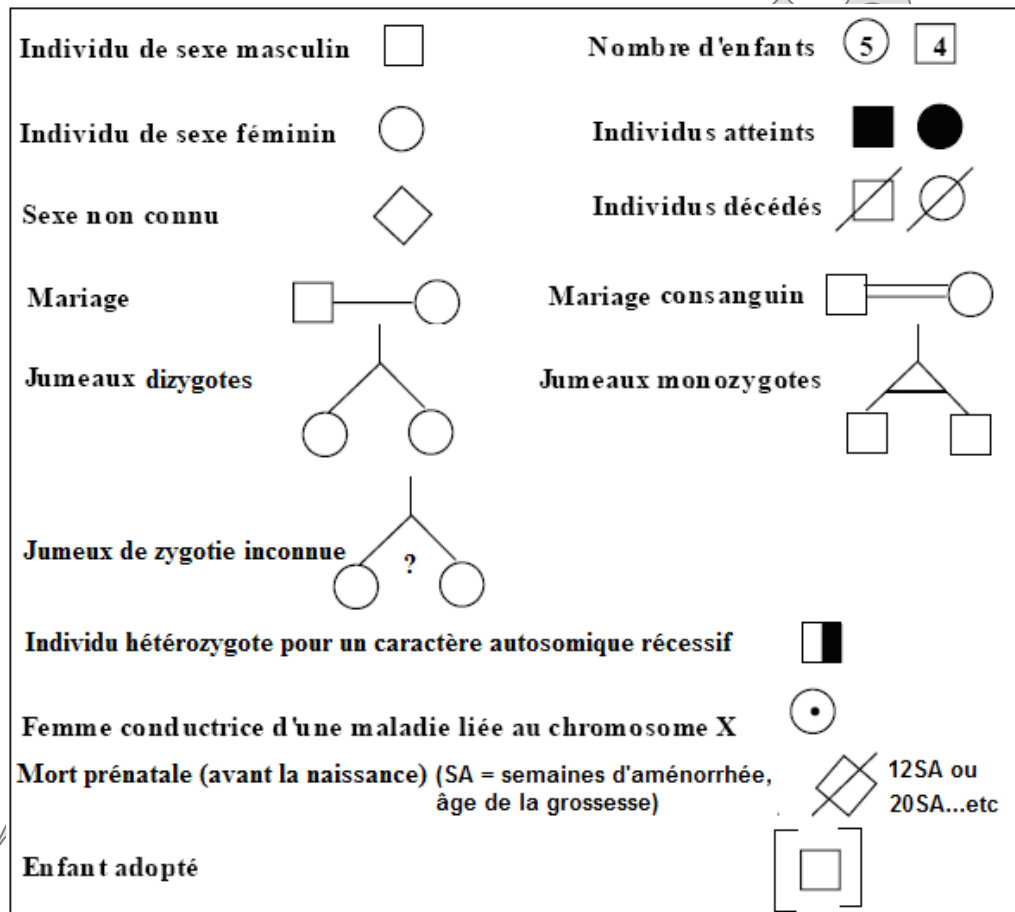
L'expression de la maladie est donc variable et le diagnostic de maladie mitochondriale est difficile.



## 2. L'ARBRE GENEALOGIQUE

Pour étudier la transmission des maladies génétiques, on utilise ce qu'on appelle l'arbre généalogique ou "pedigree" qui est une **représentation schématique de l'histoire génétique d'une famille**.

Il utilise différents symboles ayant chacun une signification particulière, voici quelques-uns:



Lors de la représentation de l'arbre généalogique, chaque ligne (ou niveau) correspond à une génération de la famille à laquelle un chiffre romain est attribué (I, II, III...).

Les individus de chaque génération sont numérotés de gauche vers la droite en commençant par ceux qui sont nés les premiers.

On appelle **proposant (ou indicateur génétique ou propositus)** Première personne chez qui on détecte la présence d'une affection génétique, et qui sert de point de départ pour une enquête génétique sur cette affection.

### 3. LES MALADIES MONOGENIQUES (OU MONOFACTOIRIELLES)

Ce sont les maladies dues à l'atteinte d'un seul gène qui peut être situé sur un chromosome autosomique ou sexuel ou sur l'ADN mitochondrial.

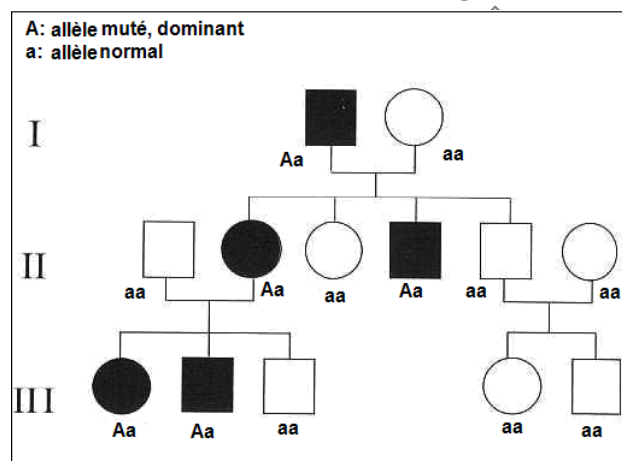
Selon le **mode de transmission** du gène malade, on distingue :

#### LES MALADIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES (AD)

##### Caractéristiques des maladies AD

L'arbre généalogique dans ce type de maladies présente certaines **caractéristiques générales**:

- Existence d'au moins un individu atteint au cours de chaque génération (il n'existe **pas de saut de générations**)
- La probabilité d'atteinte d'un individu ne dépend pas de son sexe (**autant de filles que de garçons**). **La transmission père-fils est possible.**
- **Si un individu est atteint, au moins l'un de ses deux parents l'était aussi.**
- **Deux parents atteints peuvent avoir des enfants non atteints**
- **Un individu atteint a 50 % de risque de transmettre la maladie à ses enfants** (50% à chaque grossesse)
- La répartition des sujets atteints apparaît **verticale** sur l'arbre généalogique.

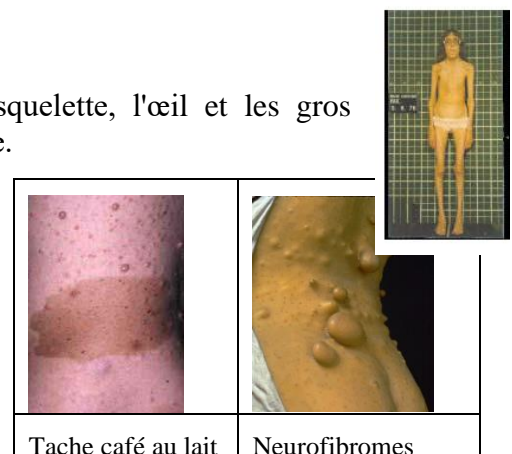


Les mariages entre deux individus atteints par la même maladie AD sont peu fréquents, le plus souvent il s'agit de mariages entre un individu normal et un hétérozygote.

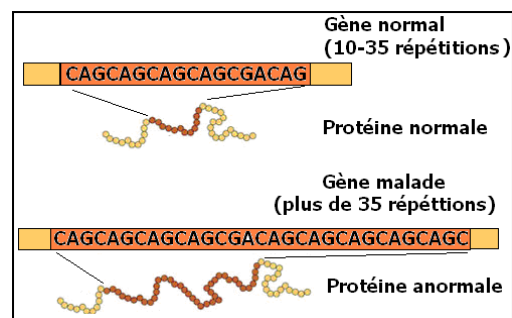
**Les sujets homozygotes dominants sont exceptionnels et sont plus sévèrement atteints que les hétérozygotes** (à l'exception de très peu de maladies AD : chorée de Huntington et les dystrophies myotoniques).

##### Exemples:

- **Maladie de Marfan** : affection touchant notamment le squelette, l'œil et les gros vaisseaux, et due à des mutations dans le gène d'une fibrilline.
- **Neurofibromatose de type 1** : Maladie caractérisée par la présence de neurofibromes (tumeurs sur le trajet des nerfs) et de taches pigmentées (taches café au lait)



- **Chorée de Huntington** : maladie neurologique dégénérative de l'adulte caractérisée par des mouvements anormaux et des troubles psychiques. Elle est due à une mutation par insertion entraînant l'augmentation du nombre normal de triplets CAG sur l'exon d'un gène. (nombre normal de répétition de ce triplet : 10-35, la maladie peut apparaître à partir de 36 répétitions). C'est une maladie à "triplets instables".



### Particularités des maladies AD

#### 1- Pénétrance incomplète

La pénétrance est le pourcentage d'individu ayant le gène morbide (causant la maladie) et présentant des signes de la maladie.

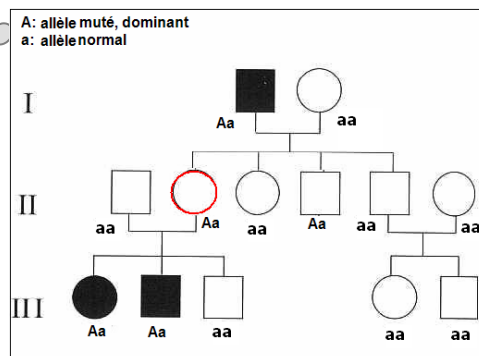
En effet, chez certains individus on peut observer une absence de signes de l'affection alors qu'ils sont bien porteurs de la mutation. Ces sujets apparemment sains peuvent donc être porteurs du gène muté et transmettre la maladie à leur descendance donnant lieu ainsi à un "saut de génération".

$$\text{La pénétrance d'un allèle morbide} = \frac{\text{Nombre d'hétérozygotes malades}}{\text{Nombre total d'hétérozygotes}}$$

Ainsi, une pénétrance  $P = 80\%$  signifie qu'un sujet porteur de la mutation a 80% de risque d'être malade.

Ce phénomène peut être expliqué par:

- Des gènes modificateurs ou des facteurs de l'environnement qui interagissent avec l'allèle défectueux.
- L'âge, ex: la pénétrance de la mutation de la chorée de Huntington est de 0% à la naissance, de 50% vers 40 ans et de 100% vers 70 ans.



#### 2- Expressivité variable

C'est la variabilité de l'amplitude de l'expression du phénotype pathologique ; les signes cliniques peuvent être variables d'un individu à l'autre en qualité (nature des signes) ou en quantité (sévérité).

Ce phénomène peut être expliqué par:

- Des gènes modificateurs ou des facteurs de l'environnement qui interagissent avec l'allèle défectueux.
- L'hétérogénéité allélique : différents types de mutations causant la maladie.

#### 3- Mutations de novo ou néomutation

Il arrive qu'un sujet malade naisse de deux parents sains et non porteurs de la mutation.

Ce phénomène est expliqué par l'apparition de l'allèle muté dans l'un des gamètes parentaux.

La proportion des néomutations est très élevée dans certaines maladies: ex: la maladie de Marfan (50%).

L'âge paternel élevé favorise pour certaines maladies autosomiques dominantes la survenue des mutations *de novo*.

#### 4- Mosaïques germinales

C'est la présence d'une double population de cellules germinales (celles avec une mutation + les sauvages.) chez un parent apparemment sain car cette mutation est absente de ses cellules somatiques.

Ce parent peut transmettre la mutation germinale à sa descendance, ce qui peut donner l'impression d'être devant plusieurs cas de mutations *de novo* ou devant une maladie autosomique récessive.

Ex: L'ostéogénèse imparfaite.



### 5- Anticipation

C'est l'apparition de la maladie **de plus en plus précocement au cours des générations successives**. Elle est observée dans **les maladies dues à des "triplets instables"**. Ces triplets ont la capacité d'être **amplifiés en nombre au cours des générations successives**:

Ex: la chorée de Huntington.

### 6- Pléiotropie

Dans certaines maladies, l'atteinte d'un seul gène entraîne des manifestations de la maladie au niveau de nombreux tissus. Ex : **la maladie de Marfan**.

### 7- Influence et limitation du sexe dans certaines maladies autosomiques

Bien que Les maladies autosomiques se voient théoriquement chez les deux sexes, on peut voir certaines d'entre elles plus fréquemment ou même exclusivement chez un sexe.

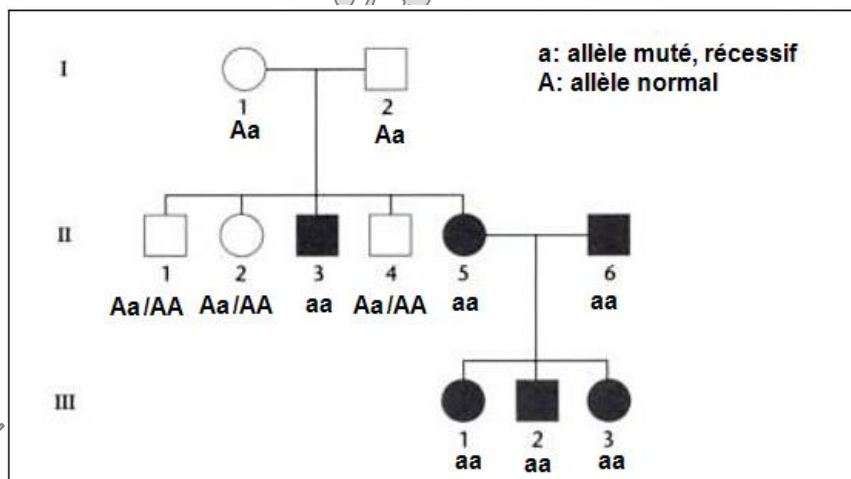
Exemple:

- **Hémochromatose héréditaire**: surcharge en fer plus fréquente chez les hommes (la perte menstruelle protégerait les femmes).
- **Calvitie**: AD chez l'homme et AR chez la femme (donc plus fréquente chez l'homme).
- **Hydrométocolpos**: (cloison transversale du vagin → dilatation en amont) AR, elle ne se manifeste que chez les filles.

## LES MALADIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES (AR)

### Caractéristiques des maladies AR:

- **Des parents sains peuvent avoir des enfants atteints.**
- **Les garçons et les filles** sont atteints de la même fréquence
- **Tous les descendants de parents atteints sont eux-mêmes atteints**
- La répartition des sujets atteints apparaît **horizontale** sur l'arbre généalogique : souvent plusieurs membres d'une même fratrie sont atteints alors que leurs parents ne le sont pas.



### Exemples

- **La drépanocytose et les thalassémies**: sont des anémies héréditaires dues à des anomalies des globines qui forment l'hémoglobine.
- **La phénylcétonurie**: anomalie du métabolisme de la phénylalanine.

### Particularités des maladies AR

#### 1- Consanguinité ou parenté

C'est l'**union entre deux sujets ayant au moins un ancêtre commun**. Dans ce cas, **le risque** d'hériter un allèle identique de cet ancêtre est d'autant **plus important** que le degré de parenté est élevé.

## 2- Hétérogénéité génétique

L'hétérogénéité génétique **intéresse tous les modes de transmission mais est particulièrement illustrée par les maladies AR**. On distingue :

### Hétérogénéité allélique ou intralocus

Une maladie peut être due à des mutations différentes (alléliques) dans le même gène (**une maladie / plusieurs allèles morbides**).

Ex: La Phénylcétonurie: le gène de phénylalanine hydroxylase possède 463 allèles différents.

### Hétérogénéité interlocus

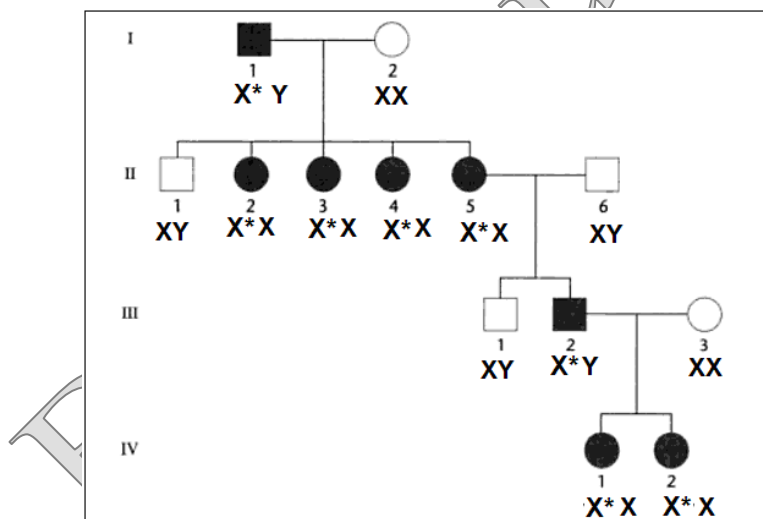
Un phénotype apparemment identique peut être causée par des mutations dans des gènes différents (**une maladie / plusieurs gènes**).

Ex: la rétinite pigmentaire (plus de 45 gènes impliqués).

## LES MALADIES DOMINANTES LIEES A L'X (DLX)

### Caractéristiques des maladies DLX

- Les **deux sexes** peuvent être touchés par la maladie
- L'homme atteint transmet le gène muté à toutes ses filles mais à aucun de ses fils (**pas de transmission père-fils**). Par contre la femme atteinte peut transmettre la maladie aux filles comme aux garçons.
- La maladie est **généralement moins sévère chez les filles hétérozygotes que chez les garçons** (ceci est expliquée par le phénomène de Lyonisation : voir plus loin). .
- Comme pour l'hérédité AD, **la pénétrance peut être incomplète et l'expressivité variable**.



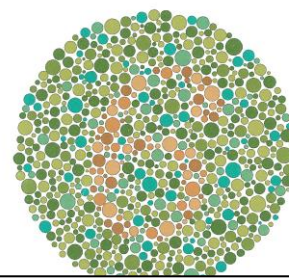
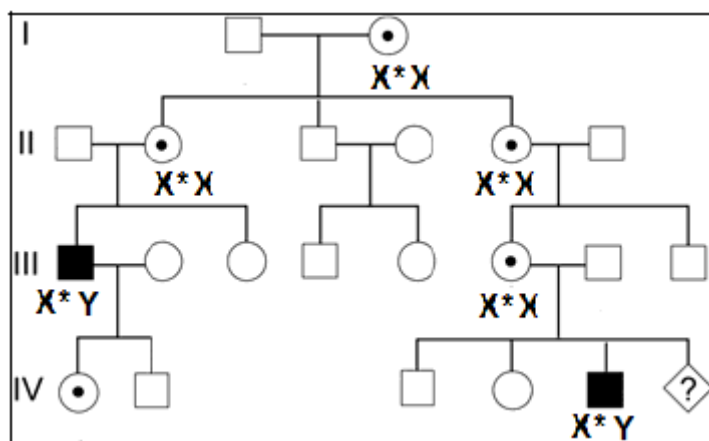
### Exemples

**Syndrôme de l'X fragile:** responsable de retard mental.

## LES MALADIES RECESSIVES LIEES A L'X (RLX)

### Caractéristiques des maladies RLX

- **Des parents sains peuvent donner naissance à des enfants atteints**
- Les femmes hétérozygotes ne sont pas atteintes mais peuvent transmettre la maladie; elles sont dites **conductrices ou porteuses saines de la maladie**. Elles transmettent la maladie à la **moitié de leurs fils en moyenne** mais à **aucune de leurs filles**. En moyenne, la moitié de celles-ci sont porteuses saines.
- **Un homme malade ne transmet la maladie à aucun de ses fils ni de ses filles** mais toutes celles-ci sont porteuses saines.
- **Globalement, la maladie est plus fréquente chez les garçons que chez les filles.**



Quel chiffre voyez-vous sur cette image ?

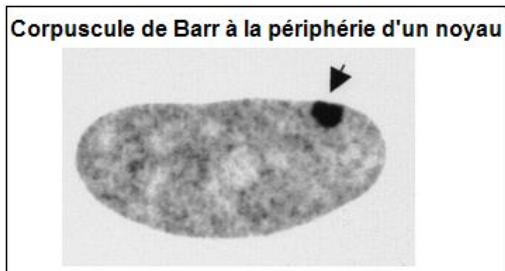
### Exemples

- **Hémophilie A ou B:** diminution ou absence du facteur VIII ou IX de la coagulation.
- **Daltonisme:** anomalie de la vision des couleurs (souvent incapacité de différencier le rouge du vert).

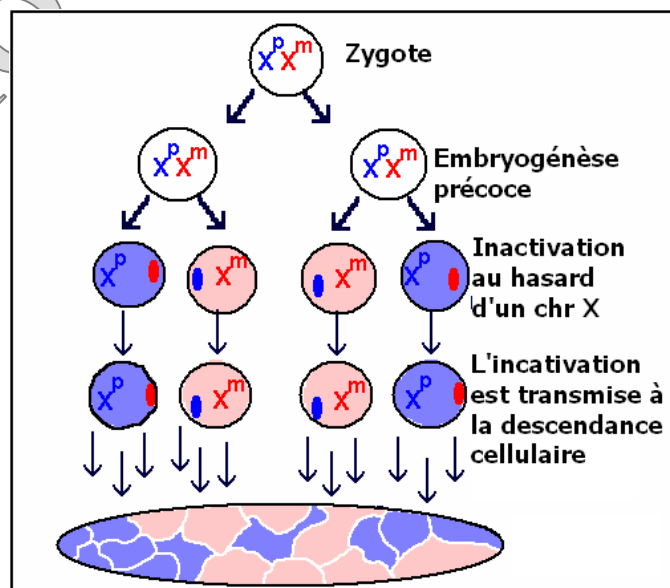
### Particularités des maladies RLX

#### 1- Conséquences de l'inactivation de l'X ou Lyonisation

Pour éviter un déséquilibre entre les deux sexes hétérogamétiques, l'un des chromosomes X de la femme est toujours inactivé dans les cellules somatiques, son choix se fait au hasard lors de l'embryogenèse, il forme le corpuscule de Barr. Cette inactivation est incomplète.



Chez une même femme, certaines cellules auront l'X maternel inactivé, alors que d'autres auront l'X paternel inactivé. L'inactivation de l'X est donc différente selon les tissus. Ainsi, l'X porteur du gène récessif de la maladie peut être actif dans certains tissus entraînant des anomalies des analyses biologiques et parfois cliniques chez les femmes porteuses.



#### 2- Les mutations *de novo*

Une maladie RLX peut survenir suite à une mutation *de novo* lors de la gamétogenèse.

#### 3- Le dépistage des femmes conductrices

Le dépistage des conductrices est **essentiel** en raison du risque de transmission et des possibilités éventuelles de diagnostic prénatal qui peut se faire:

- Par la recherche de signes cliniques ou biologiques mineurs (situation rare due à la Lyonisation)
- Par biologie moléculaire.



### Transmission d'un gène autosomique soumis à L'EMPREINTE PARENTALE

**L'Épigénétique** : est l'étude des modifications (activation ou inactivation) transmissibles et réversibles de l'expression des gènes sans changements des séquences nucléotidiques.

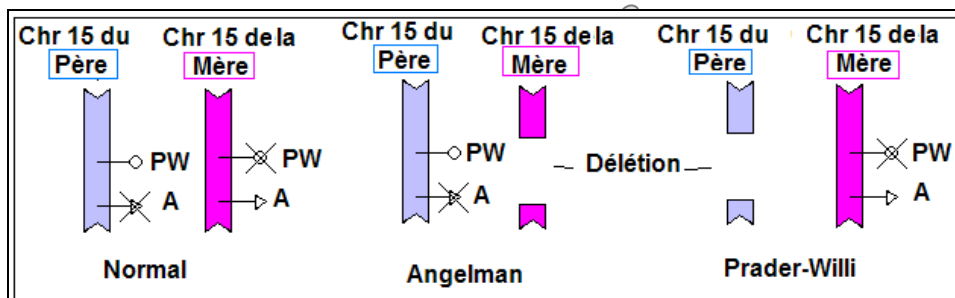
Ces modifications peuvent se produire au **niveau de l'ADN** (par méthylation des cytosines) ou des **protéines liées à l'ADN** (par acétylation (ou méthylation aussi) des histones).

**L'inactivation du chromosome X** est une modification épigénétique qui s'est déroulée durant l'embryogenèse.

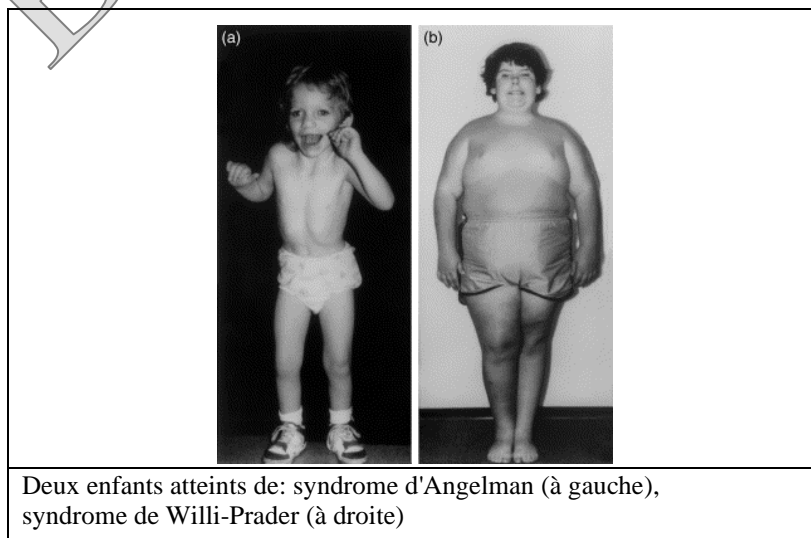
**L'empreinte parentale ou imprinting** est une modification épigénétique par **inactivation sélective de quelques gènes** dispersés du génome durant la **spermatogenèse ou l'ovogenèse**, de sorte que le génome diploïde issu de la fécondation est **fonctionnellement haploïde pour ces gènes** qui n'auront que des copies de l'un des deux parents.

### La conséquence de l'imprinting sur la transmission de certaines maladies :

- Les maladies associées à des mutations de gènes à empreintes paternelles sont exclusivement transmises par la mère (ex: **syndrome d'Angelman**),
- Les maladies associées à des mutations de gènes à empreintes maternelles sont exclusivement transmises par le père (ex: **syndrome de Prader-Willi**).



Sur le schéma en dessus, deux gènes sont représentés dans la région critique qui subit une délétion. Chacun est inactivé par *imprinting*, le gène du syndrome d'Angelman (A) est éteint dans le chromosome hérité du père alors que le gène du syndrome de Prader-Willi (PW) est éteint dans le chromosome hérité de la mère. La perte de la forme active de l'un des deux gènes est la cause des deux syndromes (Quand une délétion recouvrant la région critique est héritée sur un chromosome, l'un des deux syndromes apparaît). On peut dire qu'on a deux syndromes différents dus à une même mutation sur le même chromosome, à cause du phénomène de l'*imprinting*.



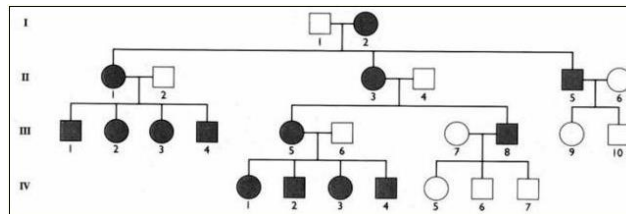
#### 4. LES MALADIES MITOCHONDRIALES

##### Caractéristiques des maladies mitochondriales

- L'ADN mitochondrial (ADNmt) est hérité de la mère seulement (hérédité maternelle). Les pères ne transmettent pas leur ADNmt à leurs descendants.
- Tous les enfants d'une mère ayant une mutation de l'ADNmt ont un risque d'être malades ou d'être porteurs asymptomatiques de la maladie.
- Un individu serait atteint de la maladie mitochondriale si le pourcentage des mitochondries possédant de l'ADNmt atteignait une certaine valeur seuil au-delà de laquelle l'ADNmt muté n'est pas compensé par l'ADNmt non muté.
- Le mélange de mitochondries possédant l'ADNmt muté et celles possédant l'ADNmt normal dans le cytoplasme est appelée: **hétéroplasmie**.
- Si l'individu n'hérite que les mitochondries normales de sa mère qui avait une hétéroplasmie dans ses gamètes, il sera strictement sain.

**L'expression de la maladie est donc variable et le diagnostic de maladie mitochondriale est difficile.** Dans les cas typiques, l'arbre généalogique montre que:

- une femme atteinte transmet la maladie à toute sa descendance.
- un homme atteint ne transmet jamais sa maladie.



**Comment déterminer le mode de transmission d'une maladie à partir d'un arbre généalogique.**

En considérant un mode de transmission sans les particularités déjà étudiées, les questions suivantes permettront grandement de le retrouver:

Saut de génération?	Transmission père-fils?	Différence de fréq. selon le sexe?
<b>Oui:</b> mode <b>récessif</b> (exclu la dominance ou mode mitoch.)	<b>Oui:</b> mode <b>autosomique</b> (exclu le mode LX ou mitoch)	<b>Oui:</b> mode <b>récessif lié à l'X</b>
<b>Non:</b> mode <b>dominant (ou mitochondrial)</b>	<b>Non:</b> mode <b>lié à l'X ou mitochondrial</b>	<b>Non:</b> autres modes

#### 5. LES MALADIES POLYGENIQUES OU MULTIFACTORIELLES

La survenue de ces maladies est le résultat de l'interaction de **plusieurs facteurs**:

- **La prédisposition génétique:** Présence d'une combinaison d'allèles de **nombreux gènes** situés sur des loci différents (il existe un effet cumulatif entre ces allèles).
- **Les facteurs environnementaux** favorables au déclenchement de la maladie.

**C'est le cas de plusieurs maladies qui sont beaucoup plus fréquentes que les maladies monogéniques telles que: l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, l'asthme et certaines malformations congénitales.**

**Ainsi, dans le diabète de type II (non insulino-dépendant):** A la prédisposition génétique polygénique, il faut des facteurs environnementaux qui le déclenchent, dont les principaux sont le surpoids (augmentation du poids) et le manque d'activité physique.

## 6. CONSEIL GENETIQUE

**Le conseil génétique est une consultation dans laquelle une personne qui transmet une maladie ou qui est susceptible de l'être:**

- reçoit des informations sur cette **maladie**,
- sur son **mode de transmission**
- et surtout sur les **risques (ou probabilités) de la transmettre** à sa descendance.
- différentes **solutions de prévention** peuvent lui être proposées quand elles existent

**Les personnes concernées peuvent être**

- Les couples après la naissance d'un premier enfant atteint d'une maladie génétique.
- Un sujet ayant un parent plus lointain qui était malade et qui veut connaître ses risques.
- Un sujet déjà malade mais qui veut connaître les risques de transmission à sa descendance.
- Dans les maladies génétiques à déclaration tardive (ex: chorée de Huntington) des adultes peuvent se demander quels sont leurs risques.

**Conséquences du conseil génétique:**

**1. Diagnostic d'un hétérozygote pour une maladie AR ou RLX :** transmission possible à la descendance?

**2. Diagnostic pré-symptomatique:**

- **Adulte:** si la personne désire prendre des précautions divers (socio-économiques,...)
- **Enfant:** seulement si mesures thérapeutiques possibles ou surveillances spécifiques.....

**3. Le diagnostic prénatal (DPN):** Interruption de grossesse ou non?

- 11 SA → biopsie trophoblaste,
- 15-16 SA → Liquide amniotique
- Dernièrement: 9-10 SA → **Diagnostic prénatal non invasif (DPNI)** (ADN fœtal dans le sang maternel)

**4. Diagnostic pré-implantatoire (DPI):**

- Stade 8 cellules (avant implantation lors d'une Fécondation in vitro: FIV)
- Choix d'un embryon sain.
- Possibilité de choisir un "**Bébé médicament**" (ou "**Bébé du second espoir**"): bébé sain + génétiquement compatible avec l'un de ses frères malades pour lui greffer ses cellules hématopoïétiques.

**Comment se fait le conseil génétique?**

Il se fait en plusieurs étapes:

- 1- Reconstituer l'histoire de la maladie dans la famille: l'**arbre généalogique**.
- 2- Rassembler les éléments qui permettent d'**être sûres de la maladie**.
- 3- Estimer le **risque de survenue ou de récurrence (réapparition) de la maladie** :

**Calcul du risque dans les maladies multifactorielles**

**Des risques empiriques (incidences de la maladie)** dans la population sont calculés et donnés dans des tableaux.

Mais il faut savoir que le **risque de récurrence d'une maladie multifactoriel augmente si** :

- Plusieurs membres de la famille sont atteints.
- La maladie a une expression sévère chez le proposant.
- Le degré de parenté est élevé.
- Le proposant affecté est du sexe le moins fréquemment touché.

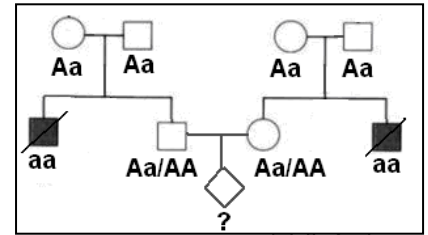
**Calcul du risque dans les maladies monogéniques**

Les **schémas de transmission mendélienne** sont utilisés et le risque de survenue peut être calculé si le génotype des parents est connu.

**Exemple :** soit le couple J et C qui ont chacun un frère mort par la même maladie AR. Ce couple veut savoir **quel est son risque (R) d'avoir un enfant malade.**

D'après ces données on peut conclure que :

- J et C ne sont pas de génotype aa (car ils ne sont pas malades)
- J et C sont issus d'un mariage entre deux individus porteurs de l'allèle malade : Aa x Aa
- J et C ont donc un génotype Aa ou AA
- J ou C ont chacun une probabilité (P) de 2/3 d'être porteurs de l'allèle malade : Aa, (car on a le rapport : 1 AA:2 Aa:1 aa à l'issue du mariage Aa x Aa, et J et C ne peuvent pas être de génotype aa).



Ainsi, le risque (R) que l'enfant de ce couple soit malade =

Pr. que J soit porteur **ET** que C soit porteur **ET** que leur enfant soit homozygote récessif =  
Pr. que J soit porteur **X** Pr. que C soit porteur **X** Pr. que l'enfant soit homozygote récessif =

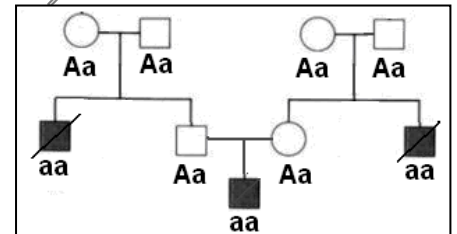
Donc

$$R = \frac{2}{3} \cdot \frac{2}{3} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{9}$$

Supposons que ce couple décide d'avoir un enfant (car il a 8/9 chances d'être normal), mais malheureusement cet enfant est né malade. On déduit ainsi que ce couple est forcément de génotypes : Aa x Aa.

La probabilité qu'un autre enfant issu de ce mariage soit malade devient donc :  $\frac{1}{4}$  (selon les lois de Mendel).

Et la probabilité que ce couple ait, par exemple, 3 enfants tous malades sera de :  $\frac{1}{4} \cdot \frac{1}{4} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{64}$



### Les difficultés

Les difficultés sont rencontrées dans les cas particuliers de : pénétrance incomplète, expressivité variable, âge de début retardé, hétérogénéité génétique, mutation *de novo*, mosaïque, hérédité mitochondriale, connaissances supplémentaires sur la transmission de la maladie dans une famille ou sur le degré de fiabilité d'un test diagnostic...etc.

L'incorporation de ces informations modifie les estimations du risque. Pour cela plusieurs méthodes sont utilisées comme l'utilisation du **tableau de probabilité bayésienne** (qui ne sera pas abordée ici faute de temps suffisant).