UE5 : Génétique Médicale
Professeur Odile BOESPFLUG-TANGUY
Mail : odile.boespflug-tanguy@rdb.aphp.fr
Lundi 12/11/12 de 8h30 à 10h30
Ronéotypeur : Adrien Sanches
Ronéolecteur : Jean Waguet

UE5 – COURS N°3

Hérédité mendélienne Autosomique récessive (AR)

Plan du cours

I- Maladie génétique mendélienne de transmission autosomique récessive

A/ Généralités

B/ Fréquence des maladies récessives autosomiques

C/ Consanguinité et maladies autosomiques récessives

D/ Particularités moléculaires des maladies AR

II- La mucoviscidose ou Fibrose Kystique (CF)

A/ Généralités

B/ Physiopathologie de la mucoviscidose

C/ Dépistage néonatal et conseil génétique

III- L'amyotrophie spinale ou Spinal Muscular Atrophies (SMA)

A/ Généralités

B/ Les gènes SMN1 et SMN2

IV- Conclusion

Bien qu'il s'intitule normalement "Maladies récessives autosomiques et liées à l'X", la prof a uniquement fait son cours sur les maladies récessives autosomiques (elle n'a donc pas parlé de celles liées à l'X). Elle n'a également pas suivi le plan indiqué dans le descriptif du cours sur l'emploi du temps papier de la fac, où à la place de parler de la drépanocytose et du syndrome de l'X fragile elle a fait une partie sur la mucoviscidose. Je lui ai demandé ce qui était important à savoir sur son cours, elle m'a répondu qu'il ne fallait pas tout connaître par cœur mais surtout avoir bien compris le principe des maladies autosomiques récessives, et que nous verrons les applications de ce cours dans l'ED correspondant.

Maladies récessives autosomiques

I- Maladie génétique mendélienne de transmission autosomique récessive

A- Généralités

Tout d'abord, rappelons que pour faire une maladie autosomique récessive (AR), l'allèle muté (qui est récessif sur l'allèle sauvage) doit se retrouver chez l'individu de la même façon à l'état homozygote, car la maladie ne s'exprime que chez l'homozygote. En effet les hétérozygotes sont sains.

Les maladies AR ont plusieurs caractéristiques :

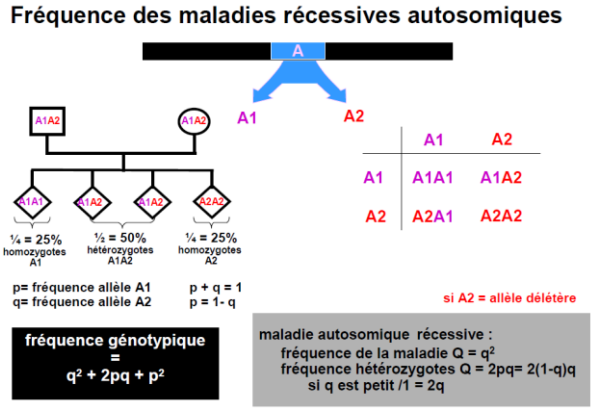
- Les sujets atteints naissent de parents normaux mais hétérozygotes.
- La maladie touche de façon égale les garçons et les filles.
- Le plus souvent il s'agit de maladie non pas verticale (comme pour les maladies dominantes) mais plutôt de répartition horizontale, les sujets atteints sont dans la même fratrie.
- Il y a souvent un excès de mariage consanguin dans ce type de pathologie.

Les parents hétérozygotes peuvent avoir dans leurs gamètes un certain nombre d'allèles qui sont mutés, donc le gamète sera soit malade soit non malade pour chacun des parents, c'est-à-dire que chaque gamète a 50% de chance d'avoir l'allèle muté. Donc si deux parents sont hétérozygotes, ils ont 50% de chance d'avoir un enfant hétérozygote (enfants transmetteurs), 25% de chance qu'il soit homozygote normal, ou 25% de chance qu'il soit homozygote atteint.

B- Fréquence des maladies récessives autosomiques

Prenons deux individus hétérozygotes pour l'allèle A, qui seront donc A1/A2, et considérons A2 comme l'allèle délétère. Le père pourra transmettre dans ses gamètes soit l'allèle A1 soit l'allèle A2 (comme les gamètes sont des cellules haploïdes). De même pour la mère hétérozygote. On aura donc soit :

- Un enfant A1/A1, homozygote sain (1/4 = 25%)
- Un enfant A2/A2, homozygote atteint (1/4 = 25%)
- Un enfant A1/A2, hétérozygote sain (2/4 = 50%)



Parlons maintenant des fréquences de ces allèles.
Soit p la fréquence de l'allèle A1 et q la fréquence de l'allèle A2.
On a alors p + q = 1 (comme il n'y a que ces 2 formes alléliques). Donc p = 1 – q.

La **fréquence de la maladie Q** dans la population est donc : $Q = q^2$.
La **fréquence des hétérozygotes** dans la population est 2pq. Or si q est très petit par rapport à 1, comme 2pq = 2(1-q)*q, alors la fréquence des hétérozygotes est de 2q.
La **fréquence des homozygotes sains** dans la population est p^2.

Ce qui nous permet d'obtenir la **fréquence génotypique** de ces allèles : $q^2 + 2pq + p^2 = 1$.

Les formules ne sont <u>pas à connaître</u> d'après la prof

On peut donc facilement calculer la fréquence des maladies AR et la fréquence des hétérozygotes. L'avantage des maladies récessives est que tous les malades sont homozygotes, donc c'est facile puisque q^2 est à la fois la fréquence de la maladie dans la population et à la fois la fréquence des homozygotes.

C'est bien beau mais à quoi ça sert tout ça ? A rieeeeeen. Non en fait d'après la dame au micro ça sert par exemple si on a une maladie dont on connait l'incidence, c'est-à-dire qu'on a regardé depuis très longtemps, qu'on a fait des études d'épidémiologie génétique, donc on connait sa fréquence.

Regardons cette diapo qui illustre avec des exemples ce qu'on vient de dire. Si une maladie est d'incidence 1/100 (q^2), c'est-à-dire 1 malade pour 100 individus, alors la fréquence de cette mutation (q) est de √1/100, donc 1/10, et la fréquence des hétérozygotes (2pq = 2(1-q)*q) est donc 18/100.

On voit bien que **plus la maladie est rare, plus la fréquence des hétérozygotes est faible.**

Incidence de la maladie
fréquence des hétérozygotes

incidence maladie q^2	fréquence mutation q	fréquence hétérozygotes 2pq=2(1-q)q
1/100	1/10	2x9/10X1/10= 1,8/10
1/1000	1/32	2x31/32x1/32= 1/16
1/10 000	1/100	1/50
1/50 000	1/224	1/112
1/100 000	1/316	1/158

Ce qui est intéressant là dedans, ça va être de savoir quel est le risque pour un individu d'être atteint d'une maladie. On va pouvoir définir ce risque en fonction du risque que les parents soient porteurs à l'état hétérozygote de cette mutation. Dans les maladies AR, quand on calcule des risques pour des maladies on calcule **toujours pour un couple**, puisqu'un hétérozygote est non malade donc ça ne sert à rien de faire le diagnostique d'hétérozygoties si on ne sait pas si l'autre personne qui va amener son patrimoine génétique est également à risque d'être hétérozygote. Dans les maladies AR, c'est très important de connaitre le risque qu'une personne dans la population générale soit hétérozygote. On ne va pas raisonner de la même façon si ce risque est de 1/158 ou de 1/16. Donc il faut bien comprendre qu'on va faire des mesures de santé publique, des dépistages, en tenant compte de la fréquence de ces hétérozygotes, donc ça ne se fera pas de la même façon selon les maladies.

C- Consanguinité et maladies autosomiques récessives

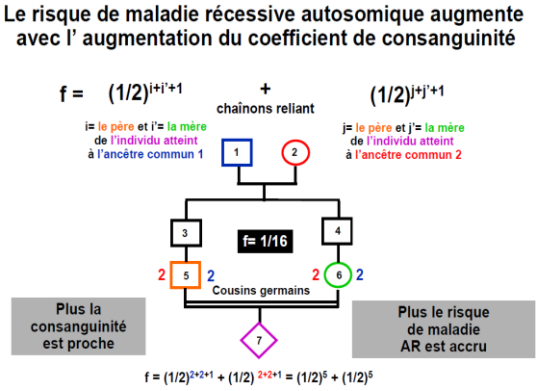
Un autre élément important dans les maladies AR, c'est la notion de **consanguinité**. On retrouve beaucoup de mariages consanguins dans ces maladies, pourquoi ? Prenons l'exemple de cousins germains qui vont avoir leurs grands-parents en commun (les ancêtres communs) et imaginons qu'ils avaient un allèle délétère qui a été transmit d'un côté et de l'autre (chez les parents des cousins, et chez les cousins). Lorsque ces 2 cousins vont faire une union pour avoir des enfants, on va retrouver avec une plus grande fréquence cet allèle car ils ont un ancêtre commun proche. Ils ont donc une plus grande fréquence d'avoir cet allèle à l'état hétérozygote, donc une plus grande fréquence d'avoir un enfant porteur de cet allèle à l'état homozygote.

Ce sont des individus qui ne font plus partie de la population générale car ils ont déjà un ancêtre commun, donc obligatoirement ils sont à beaucoup plus haut risque d'avoir des allèles qu'ils vont partager. Plus ils vont avoir d'allèles **en commun** plus il va y avoir un risque de maladie AR pour l'enfant.

Ce risque de maladie AR va dépendre du nombre de chaînons qui va séparer l'enfant qui est atteint et ses 2 parents de l'ancêtre qui est commun. Plus il est proche et plus il y a de risque de partager un allèle qui sera commun : c'est le degré de parenté, et il est mesuré par le **coefficient de consanguinité**. C'est la probabilité pour qu'un individu consanguin possède en double exemplaire la copie d'un allèle présent chez un quelconque ancêtre commun.

La prof insiste là dessus car on à tendance à penser lorsqu'on voit des familles consanguines qu'il va leur arriver beaucoup de choses. Il faut bien comprendre qu'il ne va pas y avoir plus de mutations sur une maladie, pas plus de fréquence de mutation, ou pas plus de maladies dominantes. Ce qu'il va y avoir plus c'est la proportion d'individu qui vont être homozygotes par ascendance commune par rapport à des individus qui sont eux hétérozygotes. C'est-à-dire qu'on va augmenter le risque de maladies autosomiques **récessives**. On n'augmente donc pas le risque de maladie dominante, on n'augmente pas le risque d'avoir des mutations, par contre on augmente le risque que cette mutation se retrouve à l'état homozygote chez l'individu et donc entrainant une maladie AR. C'est très important pour pouvoir donner des conseils génétiques.

Pour revenir à ce que nous disions avant, on affirmait que le risque de maladie AR augmentait avec le **coefficient de consanguinité**. Ce coefficient est relié par la formule : $f = (1/2)^{i+i'+1} + (1/2)^{j+j'+1}$ (*qui n'est pas à connaître, on veut juste voir le principe afin de comprendre pourquoi les maladies AR augmentent avec ce coefficient*).



C'est une formule qui va relier dans un premier temps l'ancêtre commun 1 avec le père et la mère de l'enfant à risque, puis relier l'ancêtre commun 2, lui aussi avec les parents de l'enfant à risque. Ce coefficient dépend du nombre de chaînons qui va unir les parents de l'individu à risque, avec les ancêtres communs.

➔ **Plus la consanguinité est proche, plus le risque de maladie AR est accru.**

Voyons comment avec des exemples :

On rappelle que q est la fréquence de la mutation dans la population générale et q^2 la fréquence de la maladie. Si on a une population consanguine avec essentiellement des cousins germains, le coefficient de consanguinité f est de l'ordre de 1/16 (cf. diapo ci-dessus avec la formule du coefficient). La fréquence de la maladie au lieu d'être q^2 sera alors f*q.

Donc si q est de 1/50, au lieu d'être à 1/2500 (q^2) on passe à 1/800 (f*q) d'être homozygote. Le risque est multiplié par 3, ce qui n'est pas beaucoup dans ce cas, mais si on prend une maladie très rare dans la population générale, comme q^2 = 1/1000000 par exemple, le risque peut être multiplié par 62 !

Consanguinité et pathologie

augmente le risque de maladies autosomiques récessives

Si q= fréquence de la mutation dans la population générale, fréquence de la maladie = q2
en cas de consanguinité fréquence de la maladie = fq
où f = Coefficient individuel de consanguinité

Cousins germains, f = 1/16

fréquence mutation q	risque maladie q^2	risque consang fq	Accroissement du risque
1/50	1/2 500	1/800	X 3
1/200	1/40 000	1/3 200	X 12
1/1 000	1/1 000 000	1/16 000	X 62

Plus la maladie est rare plus l 'effet de la consanguinité se fait ressentir

Donc il faut bien comprendre que quand on a une consanguinité il y a un risque d'augmenter la fréquence des maladies AR, mais le risque est surtout d'augmenter la fréquence de maladies qui sont très rares. C'est ce qui se passe dans ces populations consanguines, comme certaines où il y a même une consanguinité de l'ordre de 70% des couples.

➔ **Plus cette population va être consanguine, plus le risque d'avoir des maladies rares va augmenter.**

D- Particularités moléculaires des maladies AR

Dans ces maladies autosomiques récessives, on retrouve également une **hétérogénéité génétique**. En fait une même maladie, c'est-à-dire un même phénotype (l'ensemble des signes que va présenter le malade), va être due à plusieurs gènes différents. Par exemple dans les rétinopathies pigmentaires héréditaires AR, il y a plus de 40 gènes différents responsables de cette même maladie. Dans les surdités sensorielles isolées AR, il y a plus de 60 gènes.

Même si il y a un gène unique ou peu de gènes, chaque famille est porteuse d'une mutation qui lui est presque unique : c'est l'**hétérogénéité allélique**. Pour un même gène, il y a beaucoup de mutations différentes. Donc quand on va vouloir chercher l'anomalie génétique pour une famille, ce qu'on sait sur les autres familles ne va pas aider. Il va falloir analyser pour chaque famille l'ensemble du gène.

C'est là où se trouvent toutes les difficultés, on multiplie le nombre de gène et on multiplie le nombre de mutations pour un gène donné. C'est ce qui explique qu'on est encore loin d'avoir trouvé tous les gènes associés aux maladies AR, et toutes les mutations associées à ces gènes.

II- La mucoviscidose ou Fibrose Kystique (CF)

A- Généralités

La **mucoviscidose** en France elle est de l'ordre de 1/2000 naissances vivantes (q^2), ce qui veut dire qu'il y a 1/22 (2q) porteurs hétérozygotes. C'est la maladie récessive autosomique la plus fréquente dans la population caucasienne. C'est une maladie fréquente qui a été décrite largement avant qu'on trouve son origine génétique. Elle a été appelée comme ça puisque c'est une pathologie qui touche les secrétions exocrines, et qui vont être anormalement épaisses et visqueuses.

Il y a le mot mucus dans cette maladie car elle a été identifiée dans **l'épithélium respiratoire**. On s'est rendu compte que ce mucus était très anormalement épais, ce qui donnait de la toux (car difficile à expectorer), et comme ça stagne puisque ça ne remonte pas avec les cils on aura des surinfections broncho-pulmonaires, avec des bactéries de plus en plus résistantes.

On retrouve les autres symptômes dans les organes sécrétant :
Dans les **fonctions digestives** on a :

- Le **pancréas** : comme il sécrète des enzymes digestives, on aura des diarrhées chroniques, une hypotrophie, ou même une dénutrition.
- Le **foie/voie biliaire** : les voies biliaires se bouchent provoquant un ictère et une cirrhose biliaire.
- Les **intestins** : formation de bouchons provoquant une constipation, ce qui donne chez le nouveau né un iléus méconial (un des premiers signes visibles chez l'enfant après la naissance, le bébé n'évacue pas son méconium (l'espèce de caca vert) et se met en occlusion), et plus tardif il y aura une constipation chronique et un prolapsus rectal (forcément à force de pousser…).

On aura également des signes au niveau du **tractus génital**. Il arrive quelquefois que des patients atteints de mucoviscidose ne présentent rien d'autre qu'une stérilité ou une hypofertilité. Elle fait partie des maladies qu'on détecte maintenant chaque fois qu'on a un couple où il y a une hypofertilité (en particulier chez l'homme car le plus souvent on a une anomalie du canal déférent).

Il y a quelquefois des signes au niveau des **glandes sudoripares**, des anomalies dans la sueur.

Il faut **suspecter** cette maladie. Dans 10% des cas il y des signes présents dès la période néo-natale par l'iléus méconial notamment. Le plus souvent cependant le diagnostic se fait chez l'enfant devant un retard de croissance et des infections respiratoires, en général dans les 6 premiers mois de vie. Avant, le test diagnostic se faisait par élévation de l'ion chlore dans la sueur > 60mmol/l (valable qu'après 1 mois), c'est le « test de la sueur ». Chez l'adulte le diagnostic se fait surtout lorsqu'il consulte pour une stérilité.

C'est une maladie **d'évolution** sévère. Dans sa forme classique avec obstruction intestinale précoce, retard de croissance, et infections respiratoires, les enfants décédaient avant l'âge de 10ans il n'y a pas si longtemps. Aujourd'hui l'espérance de vie a été transformée, on parle de 20ans et plus de 50% des patients survivent au delà de 20ans. La survie devient relativement possible au delà de l'âge adulte. On se pose même la question du conseil génétique de ces parents qui sont eux même porteur de la mucoviscidose.

Le **traitement**, la prise en charge précoce respiratoire et digestive (transplantation pulmonaire et hépatique) a transformé le pronostic de cette maladie, et c'est la raison pour laquelle on a essayé de mettre un place un dépistage afin de traiter le plus précocement possible les enfants atteints de mucoviscidose. Le dépistage a un effet très important sur la partie digestive, mais moins important sur la partie respiratoire (qu'on ne comprend pas très bien d'un individu à un autre).

B- Physiopathologie de la mucoviscidose

Cette maladie est en fait due à une mutation dans un gène situé sur le chromosome 7 en 7q31. C'est un gène qu'on a appelé CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) du nom de la **protéine CFTR**. Cette protéine est un canal qui module la perméabilité membranaire à l'ion chlore en fonction de la concentration intracellulaire d'AMP.

On a trouvé dans ce gène pour expliquer cette maladie plus de 200 mutations tout le long des exons (les plus courantes), c'est l'hétérogénéité allélique. Dans la population caucasienne on s'est rendu compte qu'il y avait dans 70% des cas une **délétion ΔF508**. C'est une délétion de 3 nucléotides, un codon, codant pour la phénylalanine (F) en position 508 de la protéine CFTR. Normalement avec la nouvelle nomenclature on ne dit plus une délétion ΔF508, mais F508del-CFTR. Au passage quand on parle du gène il est écrit en *italique*, alors que quand c'est la protéine on ne l'écrit pas en italique.

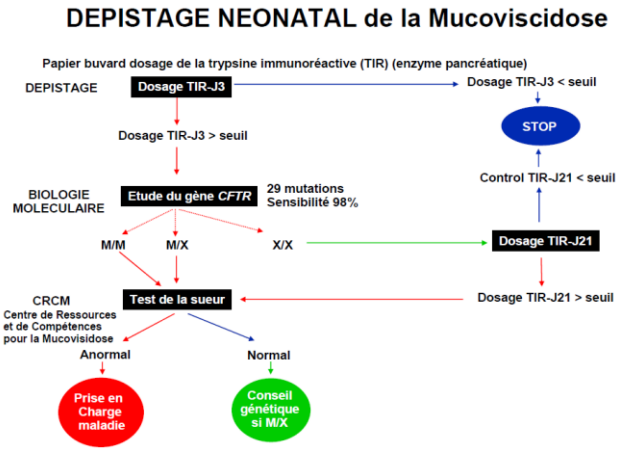
Pourquoi cette délétion est si fréquente dans la population caucasienne ? Pourquoi il y a autant d'hétérozygote (pour rappel 1/22) ? On pense que c'est dû au choléra. Parce que le choléra donne une diarrhée extrêmement importante, et donc on pense que les hétérozygotes dans des situations de diarrhée extrêmement importante avaient 2 avantages : leur caractère hétérozygote diminuait la prolifération des bactéries et il avait également des diarrhées beaucoup moins forte. Par conséquent ils mourraient moins, et forcément quand on meurt moins dans une population et qu'il y a un facteur extérieur qui intervient, on peut se mettre à sélectionner les hétérozygotes si les homozygotes sains meurent. Les hétérozygotes qui auront un avantage vont donc survivre dans la population, contrairement aux homozygotes atteints qui auront la mucoviscidose.

C- Dépistage néonatal et conseil génétique

En France la première chose qu'on fait quand on suspecte une mucoviscidose c'est l'analyse de **ΔF508**, ça nous permet de dépister 70% des gens comme ça. Le problème après c'est de dépister les autres, et on a mis en place, en France, une stratégie où il y a en fait **26 mutations les plus fréquentes** qui sont dépistées par les labo standard, et 2 ou 3 labo très spécialisés qui sont capables d'aller beaucoup plus loin pour aller rechercher des mutations encore plus rares.

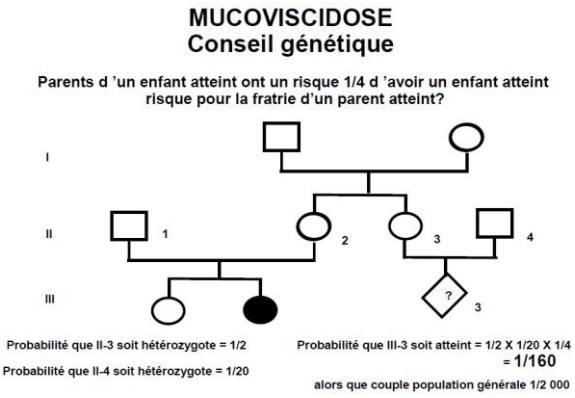
A quoi ça sert de chercher une mutation puisque le traitement va être le même ? En fait ça permet d'être sûr que le gène CFTR est impliqué, mais aussi c'est important pour le conseil génétique.

Voyons maintenant comment calculer la probabilité d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose dans la population générale. On sait que la fréquence des hétérozygotes dans la population générale est de 1/22. On considère 2 individus de la population générale qui ne sont pas consanguins, il faut d'abord calculer la probabilité qu'ils soient tous les 2 hétérozygotes : 1/22*1/22 = 1/484. Ensuite la probabilité que l'enfant soit atteint est de 25% si les parents sont hétérozygotes donc 1/4*1/484 = 1/1936. Dans la population générale le risque d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose correspond à la fréquence de la maladie, c'est-à-dire environ 1/2000. Cette probabilité n'est pas du tout négligeable et c'est la raison pour laquelle on fait un **dépistage néonatal** : car on a un test biochimique fiable et qu'on peut bénéficier d'une prise en charge précoce.



En France, le **dépistage** se fait de cette façon : A 3 jours de vie on dépose une goutte de sang des enfants sur un petit spot sur un papier buvard et on dose une enzyme pancréatique, la **trypsine immunoréactive** (TIR). Quand cette enzyme est très élevée ça veut dire qu'on a un pancréas qui marche mal, et on s'est rendu compte qu'il y avait une corrélation entre le taux de TIR dans le sang et le fait d'être porteur d'une mutation CFTR. Après avoir dosé on regarde le taux : s'il est inférieur au seuil on dit que le dépistage est négatif, à l'inverse s'il est supérieur au seuil (qui est fait de façon à ce qu'on ne passe pas à côté de la maladie) on dit qu'il est positif. Forcément on va dépister des faux positifs. A ce moment on **étudie le gène CFTR**, toujours à partir du même buvard, et on étudie 29 mutations de ce gène CFTR qui correspondent à 98% des mutations dans la population caucasienne. Si le laboratoire de biologie moléculaire trouve que l'individu est soit homozygote soit hétérozygote pour une mutation il va faire par sécurité un **test de la sueur**. Si on n'a pas trouvé de mutation sur les 2 allèles, on refait le **dosage de la TIR au 21e jour** chez l'enfant, si ce contrôle est inférieur on arrête, mais si il est supérieur on fait le test de la sueur. Malheureusement, on ne peut pas faire le test de la sueur avant 1 mois, et c'est bien pour ça qu'on fait tous ces dosages avant. Ce test de la sueur se fait dans les CRCM (Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose), s'il est anormal on considère que l'enfant est atteint et on prend en charge la maladie, s'il est normal on considère alors que l'individu est hétérozygote et on va faire du conseil génétique aux parents, puisqu'il a bien hérité son allèle muté d'un de ses parents.

Nous allons voir maintenant comment se passe le **conseil génétique**, sous forme de plusieurs situations. Je vous explique la première et ensuite je laisse les diapos pour les 3 autres étant donné que le principe est le même.



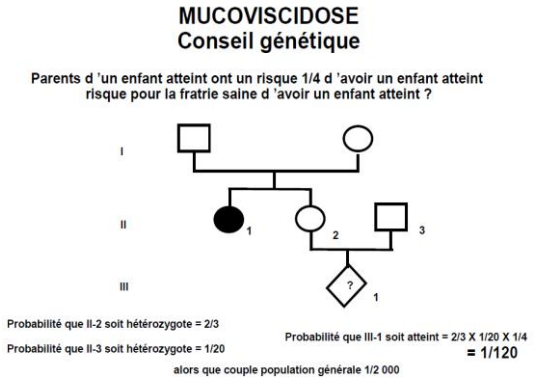
Le premier cas se présente de cette façon : un couple vient vous voir et vous demande le risque que leur enfant soit atteint de mucoviscidose sachant que la mère de ce couple a une sœur qui a une fille malade. On commence par dire que la sœur est hétérozygote obligatoire (vu qu'elle n'est pas malade mais que sa fille l'est), donc obligatoirement un de ses deux parents est transmetteur. Le risque pour la mère qui vient consulter est donc de ½. Son conjoint, qui lui vient de la population générale a donc un risque d'être hétérozygote à 1/20 (normalement 1/22 mais on

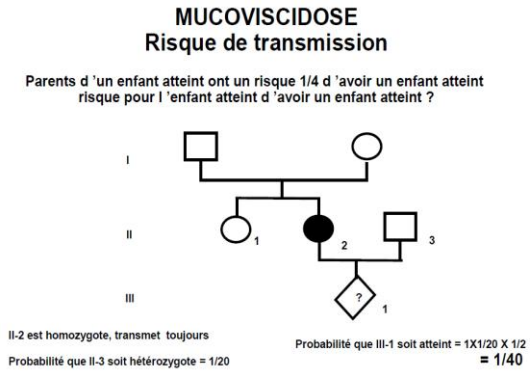
arrondi pour les calculs). Maintenant qu'on connait le risque que les parents soient hétérozygotes, et comme on sait que des parents hétérozygotes ont 1/4 d'avoir un enfant malade alors on en déduit la probabilité que leur enfant soit atteint : 1/2*1/20*1/4 = 1/160 (alors qu'il est a 1/2000 pour un couple de la population générale).

Maintenant qu'on a ce résultat qu'est ce qu'il faut faire ? C'est là qu'il faut faire un **conseil génétique**. Comme on va connaitre la mutation chez cet individu, on va pouvoir déterminer quelle est la mutation du père et qu'elle est la mutation de la mère. On va pouvoir rechercher la mutation de la mère chez sa sœur, mais pour le père qui vient de la population générale ça va dépendre de sa femme. Si elle n'est pas porteuse de la mutation on ne fait rien, par contre si elle est porteuse de la mutation on va aller chez son mari analyser le gène CFTR pour les 29 mutations les plus fréquentes dans la population générale de manière à diminuer au maximum leur risque. S'il n'est pas porteur d'une de ces mutations, leur risque d'avoir un enfant atteint redescend à celui de la population générale. Si par contre on trouve une mutation dans le gène CFTR pour lui, on peut proposer un diagnostic anténatal, c'est-à-dire savoir si le fœtus est porteur homozygote, ou un diagnostic préimplantatoire. Aujourd'hui en France, quand vous êtes un collatéral, c'est-à-dire de la fratrie d'une mère ou d'un père qui a donné naissance à un enfant qui a une mucoviscidose, il faut envoyer ce couple au dépistage pour faire un conseil génétique dans un service de génétique médicale.

➔ **Il faut dépister les hétérozygotes.**

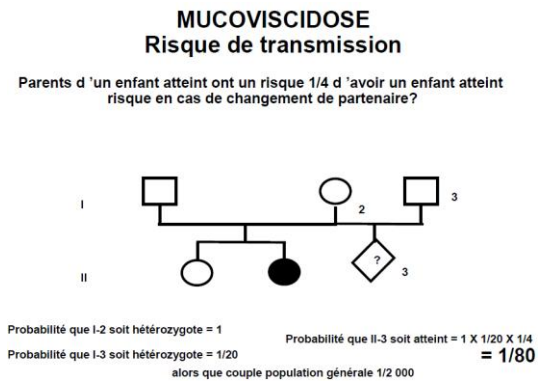
Voici les 3 autres cas :





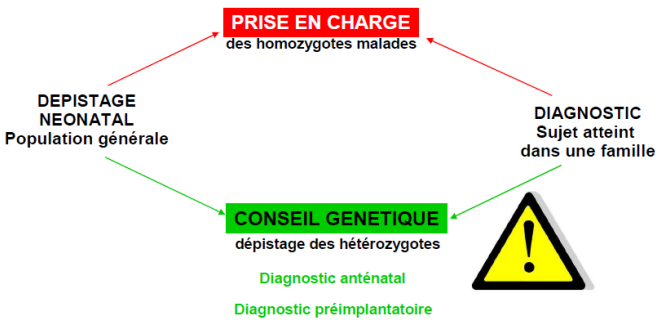
Quelques petites précisions quand même :

- Dans le cas en haut à gauche, la probabilité que II-2 soit hétérozygote est de 2/3 et non pas de 2/4 (1/2). En effet on sait que comme II-1 est malade, I-1 et I-2 sont tous les deux hétérozygotes. Comme II-2 n'est pas malade elle a donc 1/3 d'être homozygote saine et 2/3 d'être hétérozygote.
- Dans le cas en haut à droite, II-2 (la mère) est atteinte, donc homozygote, alors elle transmet forcément.
- Dans le cas en bas à droite, la mère a changé de partenaire après avoir eu 2 enfants.



Petite parenthèse sur la **consanguinité** et la mucoviscidose. Prenons des cousins germains, comme on l'a vu précédemment leur coefficient de consanguinité f est de 1/16. Si il y en a un qui est hétérozygote, la probabilité pour que le 2e le soit est f/2 = 1/8. Donc la probabilité pour qu'ils soient tous les deux hétérozygotes est de 1/8*1/22 = 1/176. Sachant qu'un tel couple a ¼ d'avoir un enfant malade, le risque pour cet enfant d'être atteint est donc de 1/4*1/176 = 1/704 (risque de 1/2000 pour un individu de la population générale) → **La probabilité est 2.8 fois plus grande.**

Pour conclure sur la mucoviscidose, on a vu que c'est une maladie dans laquelle le fait d'avoir trouvé l'anomalie génétique a permis de dépister les patients qui sont homozygotes malades, afin de leur permettre une prise en charge grâce au **dépistage néonatal** par la trypsine immunoréactive. On voit aussi que la découverte du gène a permis de définir les sujets qui sont à risque de transmettre la maladie, non seulement de la famille mais aussi des collatéraux par le **dépistage des hétérozygotes** qui peut amener à un **conseil génétique** en vu d'un diagnostic anténatal ou d'un diagnostic préimplantatoire. Mais beaucoup de couples peuvent choisir aussi de ne pas faire ces diagnostics, dans ces cas là ça ne vaut pas toujours la peine d'aller chercher en anténatal en urgence la mutation dont ils sont porteur avant la naissance puisque l'enfant sera dépisté à la naissance. Et ce n'est que s'il est dépisté à temps qu'à ce moment là on fera l'analyse génétique plus approfondie dans la famille.



III- L'amyotrophie spinale ou Spinal Muscular Atrophies (SMA)

A- Généralités

L'amyotrophie spinale (SMA) est la deuxième maladie génétique récessive autosomique la plus fréquente dans la population caucasienne. Les fréquences pour cette maladie sont moins bien connues (ça dépend surtout selon les formes), on a alors pour la fréquence de la maladie 1/6000 à 1/10000 naissances et pour la fréquence des hétérozygotes 1/80 à 1/100.

Cette maladie porte ce nom car elle se caractérise par une amyotrophie progressive liée à une faiblesse musculaire d'origine spinale : c'est une dégénérescence progressive des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière, d'origine génétique autosomique récessive.

Ici aussi avant de trouver le gène on avait décrit la maladie, ou plutôt deux maladies :

- L'amyotrophie spinale **infantile** (ou maladie de Wernig Hoffmann) a 2 formes :

→ Cette maladie avait été décrite chez des enfants de moins de 6 mois. Il ne tenait pas assis et mourraient d'insuffisance respiratoire, c'était rapidement évolutif. C'est la forme de **type 1**.

→ Wernig Hoffmann avait également décrit une autre forme dans laquelle les enfants avaient une tenue assise mais n'arrivaient pas à acquérir la marche. Elle est plus lentement évolutive mais les enfants mourraient quand même suite aux complications respiratoires. C'est la forme de **type 2**.

- A côté de ça il y avait d'autres neurologues qui avaient décrits chez l'adulte une maladie qu'on appelait l'amyotrophie spinale **juvénile** ou de **l'adulte** (ou maladie de Kugelberg Wellander). Ce sont des patients qui avaient parfaitement acquis la marche, puis qui à partir d'un certain âge développaient des troubles de la marche très lentement évolutif, mais jamais de troubles respiratoires parce que les intercostaux sont suffisamment préservés. Ils ont donc uniquement un handicap moteur qui est très lentement évolutif. Quand on fait des biopsies de muscle à ces patients on a la confirmation que cela vient du motoneurone. C'est la forme de **type 3**.

Donc le diagnostic ne repose pas sur une étude génétique, mais il repose avant tout sur des arguments cliniques, électrophysiologiques ou de biopsie musculaire.

B- Les gènes SMN1 et SMN2

En quoi la génétique nous a fait faire des progrès ? D'abord les généticiens ont été très étonnés parce que quand ils regardaient les arbres généalogiques des familles, notamment des familles consanguines, c'est normalement le même gène qui est muté, donc les individus devraient être homozygotes pour la même mutation. Et bien ce fut l'étonnement parce que **dans la même famille** on pouvait avoir des SMA de type 1, de type 2 ou même de la forme adulte de type 3.

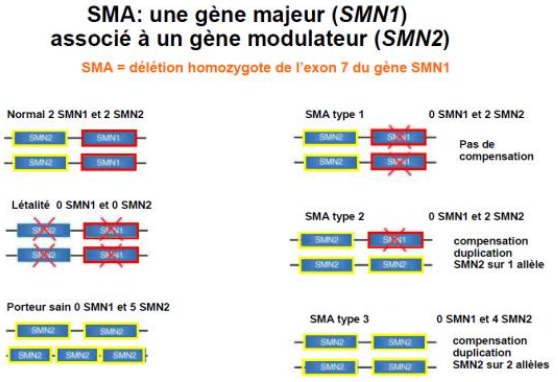
Est-ce qu'il s'agissait de 2 gènes différents ? Ou bien était-ce le même gène mais la sévérité de la maladie n'était pas dépendante du gène causale mais d'un autre facteur ? Quand on a fait des études génétiques dans ces familles consanguines pour mettre en évidence le gène malade, on a dans un premier temps ignoré les patients atteints de la forme adulte (type 3). Et ce n'est que quand on a trouvé l'anomalie génétique qu'on s'est rendu compte que c'était le même gène.

En fait la région génomique contenant un gène SMN2 sur le chromosome 5 est en duplication inverse de la région génomique contenant un gène SMN1. On a appelé ces gènes SMN parce que ce sont 2 gènes qui se ressemblent beaucoup. Ce qui les différencie c'est seulement 5 nucléotides différents, mais ces 5 nucléotides modifient l'épissage de l'exon 7. Dans SMN1 l'exon 7 est conservé alors que dans SMN2 il y a un épissage préférentiel (à cause de la mutation) et ça veut dire qu'on va fabriquer un ARN qui n'a pas l'exon 7 dans 80% des ARN, et 20% qui vont être normaux comme SMN1. **SMN2 = SMN1 – exon 7**.

On a remarqué par la suite que cette protéine SMN, donc la protéine issue du gène SMN1 ou des 20% normaux de SMN2, est **cytoplasmique** et **ubiquitaire** (mais pourtant elle provoque une maladie du motoneurone uniquement). Jusqu'au moment où on s'est rendu compte (à l'aide d'anticorps fluorescent) que la protéine s'agrégeait dans le noyau et qu'elle était importante pour la lecture des ARNm. La différence entre SMN1 et SMN2 fait que SMN1 fait des jolis assemblages (l'exon 7 permet d'assembler les protéines) alors que SMN2 est complètement instable dans 80% des cas, donc **détruite**, et que dans quelques cas (les 20% restant), de temps en temps, on arrive à faire une protéine normale (comme si elle avait été faite par SMN1). On s'est ensuite rendu compte que SMN avait un rôle important dans l'épissage des ARNm.

On a vu que la grande majorité des patients atteints de SMA avaient une délétion à l'état homozygote de l'exon 7 sur SMN1, ce qui veut dire que SMN1 s'est transformé en SMN2. Sur un génome normal il y a 2 SMN1 et 2 SMN2 (SMN1 est un gène majeur associé à un gène modulateur, SMN2). Si on n'en a aucun des deux c'est létal. On s'est rendu compte que les individus atteints de **SMA de type 1** ne fabriquaient pas du tout de SMN1, ils avaient que 2 fois SMN2 et 0 SMN1. Pour la **SMA de type 2**, ils avaient 3 copies de SMN2 et 0 SMN1, ils étaient capables sur 1 des allèles de transformer un SMN1 en SMN2. Et ceux de **type 3**, avaient 4 SMN2 et 0 SMN1.

La <u>sévérité de la maladie</u> est liée à un deuxième gène qui peut plus ou moins compenser celui qui manque, c'est pour cela que la nature à dupliquer cette région parce que ça permet la survie. On s'est même rendu compte qu'il y avait des **porteurs sains** qui avaient 0 SMN1 mais 5 copies de SMN2 ! Donc ils arrivaient à totalement compenser leur absence de SMN1 en multipliant SMN2.



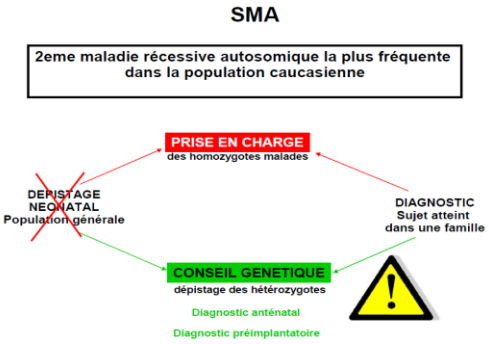
Pourquoi le motoneurone ? Parce qu'il est très fragile. Il a quelque chose de très particulier, il fabrique ses ARN dans son corps cellulaire et il transporte ses ARN pour qu'ils soient lus par les ribosomes qui se trouvent parfois à l'extrémité de l'axone. C'est-à-dire qu'on a des ARNm, surtout la **β-actine** pour la pousse axonale. L'ARN de cette β-actine est transporté par la protéine SMN jusqu'au ribosome et là on va avoir plein d'actine, ce qui va permettre de faire des pousses pour pouvoir faire des jonctions neuromusculaires. Forcément, quand elle manque il va y avoir très peu de jonctions neuromusculaires. Il va y avoir un **déficit distal de l'axonogénèse**, c'est une pathologie du développement.

Par rapport à ce que l'on vient de voir on a commencé à développer des stratégies thérapeutiques :

- En activant le promoteur de SMN2, ce qui revient à augmenter la quantité de SMN2 synthétisée.
- En modulant l'épissage de l'exon 7 de SMN2 pour conserver l'exon, ce qui revient à transformer SMN2 en SMN1.
- La thérapie génique, on apporte l'ADNc de SMN1.
- En stabilisant la protéine SMN2.

Ces stratégies sont de nos jours à des stades précliniques et commencent à entrer à des stades cliniques pour certaines.

Actuellement il n'y a pas de dépistage néonatal pour la SMA, parce qu'on n'a pas de traitement pour cette maladie. Quand on aura un traitement on fera du dépistage. On sait prendre en charge les malades même si on a quand même du mal, mais on fait quand même du dépistage dans les familles à risque.



Malheureusement dans la SMA, en plus du gène SMN il y a au moins 2 autres gènes impliqués dans la régulation des ARNm.

IV- Conclusion

Ces maladies récessives autosomiques sont devenues un vrai casse-tête, parce qu'elles sont nombreuses, individuellement rares, qu'il y a une grande hétérogénéité génétique, et de nombreuses mutations.

Les généticiens commençaient à désespérer jusqu'au jour où est arrivé le séquençage à haut débit, qui permet de séquencer tout un ADN sur des puces à ADN. Si on à des familles consanguines, on peut par des systèmes de puces aller trouver l'intervalle où les sujets sont homozygotes, c'est-à-dire qu'on peut aller chercher la région d'homozygoties, la région intéressante à séquencer. On ne peut pas s'adresser à tous le génome.

On peut maintenant faire des **exomes**, c'est-à-dire séquencer tous les exons du génome, toutes les régions codantes (1%). On pourra trouver ces mutations de façon extrêmement rapide.

Les maladies AR ont beaucoup bénéficiées de ces systèmes de séquençage à haut débit, et particulièrement dans ces familles consanguines où on sait en plus où il faut aller chercher l'anomalie.

Tout cela devrait permettre de dépister les individus à risque et d'améliorer la prise en charge des homozygotes malades, mais également de trouver des clés pour les traitements.