

La mucoviscidose

nature de la maladie

La mucoviscidose (pour « maladie des mucus visqueux » en français) ou fibrose kystique (en anglais : *cystic fibrosis*, sous-entendu « du pancréas ») est une maladie congénitale. *Congénital* signifie présent dès la naissance (littéralement : « est né avec »).

Le terme congénital est-il synonyme de héréditaire? Le terme congénital est-il synonyme de génétique? Détaill ton raisonnement

La **rubéole** est une infection contagieuse, immunisante, due à un myxovirus : le Rubivirus. La taille du virus varie entre 60 et 70 nm. Il possède un ARN monocaténaire non segmenté, une capsidie icosaédrique et une membrane.

Si une femme enceinte est contaminée par le virus de la rubéole lors du premier trimestre de gestation, chez un quart d'enfant, cela provoque des atteintes cardiaques (canal artériel persistant, coarctation de l'aorte, sténose des branches de l'artère pulmonaire), des atteintes oculaires (cataracte, microphthalmie et rétinite) et des atteintes auditives.

Le terme congénital est-il synonyme de héréditaire? Le terme congénital est-il synonyme de génétique? Détaill ton raisonnement

Le thalidomide a été mis sur le marché le 1^{er} octobre 1957, dans une cinquantaine de pays

À Hambourg existait un centre d'épidémiologie qui surveillait le taux d'anomalies dans la population de la ville. Dès 1960 le pédiatre et généticien WIDUKIND LENZ montra un effet tératogène sur le développement foetal par une augmentation de la fréquence des anomalies des membres.

Ces anomalies "thalidomide" touchaient les membres de manière plus ou moins importante. Cela allait de l'amélie (absence de membre chez les « enfants phoque »), l'ectromélie (absence de l'extrémité du membre), la phocomélie (réduction du segment intermédiaire) aux anomalies mineures de la main comme la syndactylie.

Découvrant ces données, un obstétricien écossais prouva que sur dix mères ayant donné naissance à un enfant ayant ces malformations, neuf avaient pris du thalidomide. Un seul comprimé pris durant la grossesse suffisait à causer des dommages irréversibles aux embryons.

Le 16 décembre 1961, le *Lancet* [Journal médical connu internationalement] publie une lettre intitulée « *Thalidomide and congenital abnormalities* » que lui a adressée WILLIAM McBRIDE, un obstétricien australien.

Environ 15 000 fœtus ont été affectés par le thalidomide, parmi lesquels 12 000 dans 46 pays sont nés avec des défauts congénitaux (3 000 victimes pour l'Allemagne elle seule, très peu en France où le médicament n'était pas commercialisé). Parmi eux, seuls 8 000 ont vécu au delà d'un an. Plus tard, on découvrit que les handicaps et déformations de bien des survivants au thalidomide se transmettaient à leurs propres enfants par le truchement de l'ADN modifié.

Génétique de la mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique, liée à des mutations du gène CFTR sur le chromosome 7, entraînant une altération de la protéine CFTR (sigle pour *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Cette protéine est un canal ionique perméable au chlore, au thiocyanate dont la fonction est de réguler le transport du chlore à travers les membranes cellulaires. Son dysfonctionnement provoque une augmentation de la viscosité du mucus et son accumulation dans les voies respiratoires et digestives. La maladie touche de nombreux organes mais les atteintes respiratoires sont prédominantes et représentent l'essentiel de la morbidité. La forme clinique la plus fréquente associe troubles respiratoires, troubles digestifs et troubles de la croissance staturopondérale. D'évolution chronique et progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dès la petite enfance.

Il n'y a pas de traitement curatif mais les progrès de la prise en charge ont permis d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients; ainsi en France, l'espérance de vie à la naissance est passée de 7 ans en 1965 à 47 ans en 20058.

Le dépistage néonatal, généralisé en France depuis 2002 permet un diagnostic et une prise en charge précoce alors que le conseil génétique permet à un couple hétérozygote connu de ne pas avoir un autre enfant malade.

Manifestement, les parents ne sont pas atteints. Comment se fait-il alors qu'on la qualifie de maladie génétique? Les symptômes permettent-ils de dire que c'est une maladie génétique?

Il existe de très nombreuses mutations différentes qui conduisent à cette maladie; la majorité des mutations du gène CFTR sont des mutations ponctuelles.

Nom de la mutation	Fréquence
$\Delta F508$	66,0 %
G542X	2,4 %
G551D	1,6 %
N1303K	1,3 %
W1282X	1,2 %
R553X	0,7 %
621+1G	0,7 %
1717-1G	0,6 %
R117H	0,3 %
R1162X	0,33 %

L'état homozygote $\Delta F508/\Delta F508$ est associée à la forme classique de la maladie avec une augmentation des électrolytes dans la sueur, une insuffisance pancréatique et une atteinte pulmonaire sou-

vent sévère. Certaines mutations entraînent plus de troubles fonctionnels que d'autres : $\Delta F_{508}/R_{117}H$, $\Delta F_{508}/\Delta I_{507}$, $\Delta F_{508}/3849$ ont un taux de mortalité plus bas et des manifestations phénotypiques moins grandes que les homozygotes ΔF_{508} .

Les mutations du gène CFTR sont regroupées en 6 classes en fonction des conséquences fonctionnelles qu'elles occasionnent. Certaines mutations entraînent des anomalies quantitatives ou qualitatives sur la protéine CFTR :

- Classe 1 : mutations altérant la production de la protéine CFTR.
- Classe 2 : mutations perturbant le processus de maturation cellulaire de la protéine CFTR.
- Classe 3 : mutations perturbant la régulation du canal chlorure.
- Classe 4 : mutations altérant la conduction du canal chlorure.
- Classe 5 : mutations altérant la stabilité de l'ARNm CFTR.
- Classe 6 : mutations altérant la stabilité de la protéine mature.

Quelle(s) hypothèse(s) peut-on faire pour expliquer cela ?

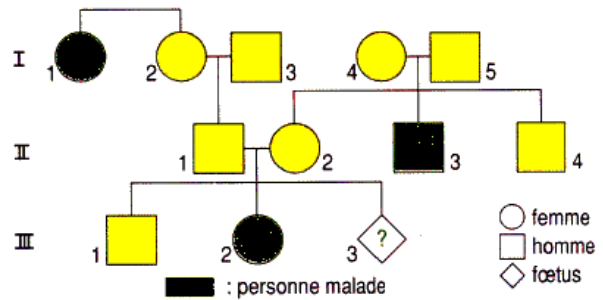
On qualifie cette maladie d'*autosomique récessive*

Que signifie cette expression ?

Pour mettre ceci en évidence, on analyse l'arbre généalogique d'une famille.

Quelle(s) personne(s) de cette famille permet(tent)-elle(s)

de mettre en évidence que c'est un *autosome* ? Même question pour le mot *récessif*.



La fréquence des hétérozygotes varie selon les pays : dans la population caucasienne la fréquence des hétérozygotes, porteurs sains de la maladie, y est d'environ $1/25$, soit 4 % de la population. Il existe très peu de cas chez les Noirs américains et Africains $1/70$ et chez les Asiatiques $1/90$.

En France, on l'évalue à $1/32$.

Quelle est la probabilité qu'un enfant soit homozygote (et donc malade) à la naissance ?

Calculez le risque pour le fœtus III.3 d'être atteint de mucoviscidose. Faites de même pour les éventuels enfants de III.1

Biologie moléculaire

Ces deux documents présentent les détails de la mutation.

Document A :

```
PGTIKENIIFGVSYDEYRYSVIKA
PGTIKENII GVSYDEYRYSVIKA
```

Document A :

Comparaison d'une partie de la séquence nucléotidique de deux allèles et des séquences des acides aminés correspondant à ce fragment de gène :

```
allèle normal
G-A-A-A-A-T-A-A-C-A-T-C-T-T-T-G-G-T-G-G-T-T-C-C
séquence de la protéine CFTR normale
Glu-Asn-Ile-Ile-Phe-Gly-Gly-Ser
allèle mucoviscidose
G-A-A-A-A-T-A-A-C-A-T-----T-G-G-T-G-G-T-T-C-C
séquence de la protéine CFTR anormale
Glu-Asn-Ile-Ile-----Gly-Gly-Ser
```

Comment peut-on qualifier cette mutation ?

Thérapie génique

En 1989, il a été montré qu'une mutation du gène CFTR est à l'origine de la mucoviscidose. La thérapie génique qui consiste à introduire une copie saine du gène dans les cellules du patient, est alors devenue une voie de recherche évidente. Même si des difficultés techniques entravent le passage du concept vers la thérapie, d'énormes progrès ont été réalisés dans ce domaine.

L'acheminement du gène sain vers les cellules cibles nécessite l'utilisation de vecteurs qui sont des transporteurs de matériel génétique. Un bon vecteur est celui qui permet une expression durable du gène sain spécifiquement dans les cellules ciblées et sans engendrer de toxicité ou de réaction immunitaire de la part de l'hôte. Deux grands types de vecteurs sont étudiés : les vecteurs viraux et les vecteurs synthétiques.

Les premiers mettent à profit la propriété naturelle des virus à incorporer leur matériel génétique (ADN ou ARN) au sein des cellules de l'hôte. Les rétrovirus, les lentivirus, les adénovirus et les AAV représentent les principaux types de virus qui ont été étudiés pour le transfert de gènes. Le grand inconvénient de ce type de vecteur est l'immunogénicité que les virus engendrent chez l'hôte. Diminuer cette immunogénicité est le principal challenge que les chercheurs devront atteindre pour une utilisation optimale des vecteurs viraux en thérapie génique. Les vecteurs synthétiques représentent une alternative au virus pour le transfert de gènes. Ce sont des molécules totalement artificielles capables de lier du matériel génétique de taille variable. Elles ont le grand avantage de ne pas présenter de risque infectieux et de n'entraîner qu'une faible immunogénicité et toxicité. Un premier essai clinique utilisant l'un de ces vecteurs synthétiques dans le cadre de la mucoviscidose devrait débuter en 2007.

Imagine les difficultés et les protocoles d'une telle recherche