

Les méthodes d'analyse du patrimoine génétique des cellules permettent une étude de plus en plus précise de la structure des chromosomes et des mutations affectant les gènes qu'ils portent. Ces progrès, associés à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires des maladies génétiques, autorisent un dépistage et un diagnostic prénatal efficace de ces pathologies.

On cherche ici à montrer quelques méthodes de dépistage de ces pathologies.

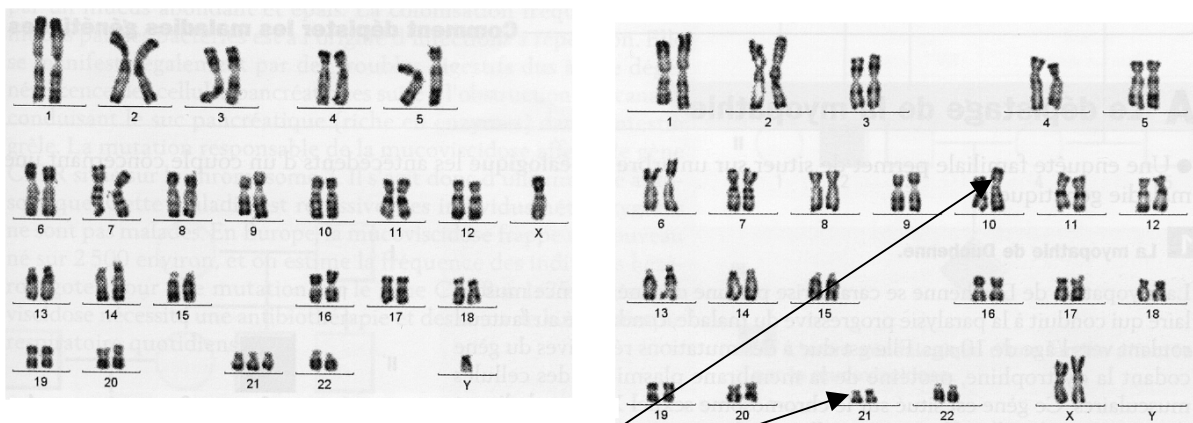
Une anomalie chromosomique : la trisomie 21.

D'après l'arrêté ministériel du 23 janvier 1997, un risque prénatal élevé de trisomie 21 (ou syndrome de Down) est reconnu après analyse de plusieurs paramètres. En particulier si l'âge de la femme est supérieur à 38 ans, s'il existe des antécédents familiaux, ou si la présence de signes échographiques et de marqueurs sériques maternels anormaux est détectée, un diagnostic est proposé à la future mère.

Depuis 1997, un test est proposé à toute femme enceinte, quel que soit son âge, entre la 14^e et la 17^e semaine d'aménorrhée (absence de règles). Il consiste à doser, dans le sang maternel, certaines hormones (la gonadotrophine chorionique (hCG), la fraction libre d'hCG (non liée à des protéines de transport) l'alpha foetoprotéine (AFP) et l'oestriol libre) afin d'identifier un risque de trisomie 21 chez le fœtus porté par la femme enceinte. En effet, il a été constaté que la trisomie 21 s'accompagne fréquemment d'une augmentation du taux global d'hCG, tandis que le taux d'AFP diminue. L'analyse de ces marqueurs permet de calculer un facteur de risque (c'est-à-dire une probabilité de naissance d'un enfant trisomique) qui est considéré comme élevé s'il est supérieur à 1/250. Le résultat de ce test est fiable dans 70 % des cas.

Doc1. Le dosage des marqueurs sériques.

Si le risque est important, les parents peuvent décider de faire établir le caryotype du fœtus afin de diagnostiquer la trisomie. Des cellules fœtales sont prélevées par ponction du liquide amniotique (amniocentèse, entre 16 et 17 semaines de grossesse), ou par biopsie (prélèvement de quelques cellules) du placenta (choriocentèse, entre 10 et 11 semaines de grossesse).



Fragment de chromosome 21 manquant, « transloqué » sur un chromosome 10

Doc2a. Caryotype standard d'un enfant présentant une trisomie 21 libre et homogène (95 % des cas).

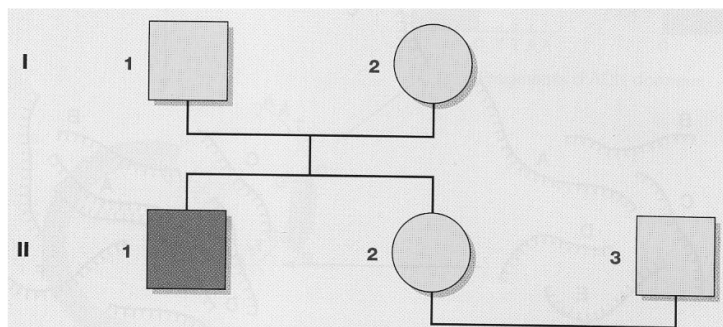
Doc2b. Caryotype standard de la mère d'un enfant présentant une trisomie par translocation.

Qu1. **Rechercher** les mécanismes méiotiques susceptibles d'expliquer la trisomie par translocation (la trisomie libre ayant été vue en tronç commun).

B. Étude d'une anomalie génétique.

On étudie une maladie monogénique (= liée au dysfonctionnement d'un seul gène, localisé sur le chromosome 7). Cette maladie se manifeste par des problèmes de santé.

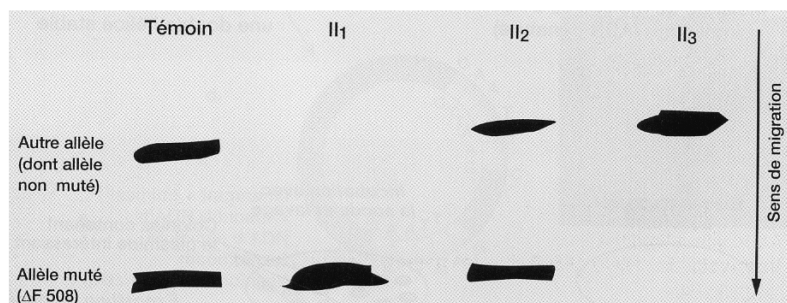
En Europe, cette maladie touche un nouveau-né sur 2500 environ, et on estime la fréquence des individus hétérozygotes pour une mutation du gène incriminé (le gène CFTR) à 1/25. En 1999, plus de 800 mutations du gène ont été isolées : elles sont toutes récessives. La plus fréquente ($\Delta F508$) est présente chez environ 70 % des malades. Elle correspond à la délétion de 3 paires de bases sur le gène, ce qui entraîne la disparition d'une phénylalanine en position 508 de la protéine.



Un couple II2/II3 consulte un généticien afin de connaître le risque pour eux d'avoir un enfant malade sachant que la femme II2 a un frère III1 atteint. La probabilité d'être porteur d'un allèle responsable de la maladie en l'absence d'antécédents familiaux est de 1/25.

Doc3a. L'arbre généalogique d'une famille affectée par la maladie.

Qu2. **Déterminer** les génotypes des membres de la famille puis **calculer** le risque pour le couple II2/II3 d'avoir un enfant malade.

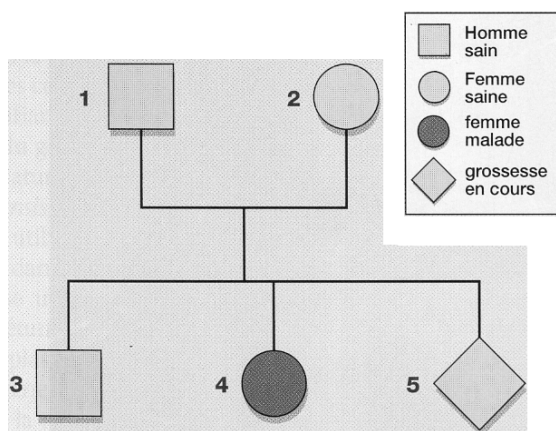


Pour affiner l'évaluation du risque, le généticien décide de faire une analyse génétique des deux membres du couple et du frère III1. L'ADN des divers individus a été soumis à l'action d'enzymes de restriction adéquates et après hybridation avec une sonde correspondant à une région du gène, a subi une électrophorèse à la suite de laquelle la révélation des fragments portant le gène a été réalisée (southern blot).

Doc3b. Dépistage.

Qu3. **Confirmer** les génotypes des différents membres puis **évaluer** le risque pour le couple d'avoir un enfant malade après dépistage génétique.

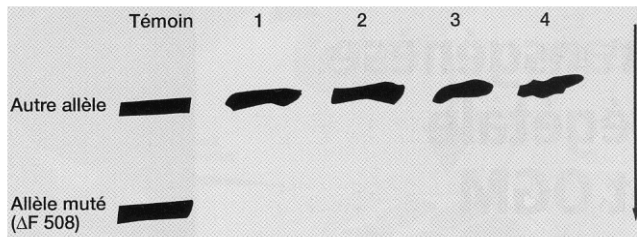
On étudie maintenant une autre famille présentant la même anomalie génétique :



Doc4a. Arbre généalogique.

Qu4. **Déterminer** les génotypes des membres de la famille.

On recherche comme précédemment l'allèle $\Delta F508$ du gène CFTR.



Doc4b. Recherche de l'allèle $\Delta F508$ chez les parents 1 et 2 et chez les enfants 3 et 4.

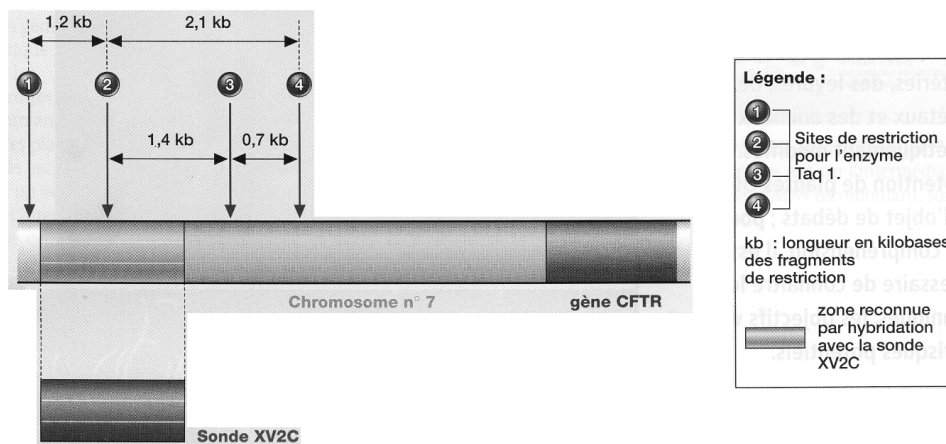
Qu5. **Exploiter** ce document et **conclure**.

On pratique maintenant un diagnostic indirect, selon le protocole suivant :

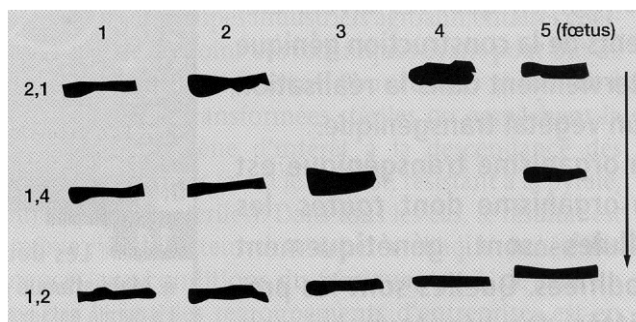
A proximité du gène CFTR, la séquence d'ADN présente, chez l'allèle non muté, 4 sites de restriction reconnus par l'enzyme Taq1 (1, 2, 3 et 4).

A proximité de l'allèle muté, le site 3 n'existe pas.

On utilise l'enzyme Taq1 pour découper l'ADN des différents membres de la famille et celui du fœtus et on révèle les résultats de l'électrophorèse après hybridation avec la sonde XV2C. Il suffit que la sonde se fixe sur une partie minime d'un fragment d'ADN pour que ce dernier soit révélé.



Doc4c. Diagnostic indirect.



Doc4d. Résultat du diagnostic prénatal.

Qu6. **Montrer** en quoi le diagnostic indirect permet d'avoir une quasi certitude sur les génotypes des membres de la famille.

Bilan.

Une mutation ponctuelle peut faire apparaître ou disparaître le site de coupure d'une enzyme de restriction. Dans ce cas, il est possible de diagnostiquer la maladie en étudiant la longueur des fragments de restriction obtenus après digestion de la portion d'ADN susceptible de contenir la mutation.

Documents extraits de Belin, TS 2002 (docs1 et 2) et Hatier, TS 2002 (docs3 et 4).