

NOM :
Classe :

CORRIGE DE L'ACTIVITE C14_1 L'ORIGINE DE LA MUCOVISCIDOSE

QU'EST-CE QUE LA MUCOVISCIDOSE ?

TABLEAU DE SYNTHÈSE : LE PHÉNOTYPE « MUCOVISCIDOSE » AUX DIFFÉRENTS NIVEAUX D'ORGANISATION DU VIVANT				
MOLÉCULE		CELLULE	ORGANE	INDIVIDU
GÈNE	PROTÉINE			
gène CFTR séquence modifiée perte du triplet TTT (nucléotides 1521, 1522 et 1523, codon 508)	protéine modifiée (perte de l'acide aminé phénylalanine en position 508). Le canal chlore formé par cette protéine n'est pas fonctionnel	pas de sortie d'ions chlorure : le mucus produit est épais et visqueux	le mucus trop visqueux ne permet pas l'évacuation des particules qui encombrant les bronches et la libération correcte des enzymes digestives dans l'intestin encombrement des bronches, risque d'infections accru. perturbations de la sécrétion d'enzymes digestives. Dégradation du pancréas par les enzymes bloquées	difficultés respiratoires, toux, fibrose des poumons difficultés digestives, risque de diabète espérance de vie réduite

QUI EST TOUCHE PAR LA MUCOVISCIDOSE ? LA LETTRE DU MEDECIN AUX FUTURS PARENTS

Madame, Monsieur,

Vous sollicitez mon avis professionnel pour savoir si un **diagnostic pré-implantatoire** est indiqué dans votre situation. Je vais vous présenter les éléments qui me conduisent à le prescrire.

La mucoviscidose est comme vous le savez **une maladie récessive** : cela signifie que pour être malade, votre futur enfant doit posséder deux allèles défectueux, l'un transmis par sa mère et l'autre transmis par son père. Appelons m^+ l'allèle normal dominant du gène CFTR et m l'allèle récessif ; l'enfant sera donc malade s'il est homozygote pour l'allèle défectueux m . Nous noterons ce génotype **$(m//m)$** . Son phénotype sera alors « malade », que nous noterons $[m]$.

Il est possible d'évaluer la probabilité qu'un enfant à naître soit malade. Pour cela on procède au calcul de la probabilité de trois événements :

- Le père est **porteur sain** de l'allèle défectueux donc de génotype $(m^+//m)$ et de phénotype $[m^+]$ non malade. (probabilité **P1**)
- La mère est porteuse saine également (probabilité **P2**)
- Lors de la fécondation chacun des deux parents transmet l'allèle défectueux m à l'enfant (probabilité **P3**)

La probabilité pour que l'enfant à naître soit malade est **$P1 \times P2 \times P3$**

C'est-à-dire la probabilité que tous ces événements coïncident.

Lors de nos premiers rendez-vous, j'ai procédé à ce calcul de la façon suivante :

spermatozoïdes	(m^+) (1/2)	(m) (1/2)	
	(m^+) (1/2)	(m) (1/2)	
ovules	(m^+) (1/2)	(m) (1/2)	
	$(m^+//m^+)$ (1/4) $[m^+]$	$(m^+//m)$ (1/4) $[m^+]$	
	$(m^+//m)$ (1/4) $[m^+]$	$(m//m)$ (1/4) $[m]$	

Tableau 2. Tableau de croisement représentant la rencontre des gamètes de deux parents hétérozygotes $(m^+//m)$
 les génotypes sont indiqués entre parenthèses (
 les phénotypes sont indiqués entre crochets [
 en **gras** : probabilité pour chaque allèle d'être présent dans le gamète paternel ou maternel
 en *italique* : probabilité d'apparition de chaque génotype

NOM :
Classe :

CORRIGE DE L'ACTIVITE C14_1 L'ORIGINE DE LA MUCOVISCIDOSE

Vous, Monsieur, n'avez pas de personne malade dans votre famille. La probabilité que vous soyez porteur sain est celle d'un individu pris au hasard dans la population soit 1/30 (document b)

Vous, Madame, avez un frère malade. Cela signifie que vos parents étaient forcément porteurs sains tous les deux. Représentons par un tableau de fécondation les possibilités de rencontre des gamètes de vos parents :

Sachant que vous n'êtes pas malade, cela élimine une des quatre possibilités, il ne reste que trois possibilités dans ce tableau pour ce qui vous concerne. Vous avez donc 2 chances sur trois d'être porteuse saine.

Enfin si vous êtes tous les deux porteurs sains, la probabilité pour que vous transmettiez tous les deux votre allèle déficient à votre enfant correspond à la case que j'ai mise en gris foncé dans le tableau précédent ; soit une chance sur 4.

Résumons :

Dans votre cas :

- Probabilité pour que Monsieur soit porteur sain $P1 = 1/30$
- Probabilité pour que Madame soit porteuse saine $P2 = 2/3$
- Probabilité pour que vous transmettiez tous deux l'allèle m $P3=1/4$

La probabilité pour que l'enfant à naître soit malade est donc de :

$$P1 \times P2 \times P3 = \frac{1}{30} \times \frac{2}{3} \times \frac{1}{4} = \frac{2}{360} \text{ soit une chance sur 180.}$$

C'est un risque suffisant pour que j'aie préféré vous prescrire un **test de dépistage par électrophorèse d'ADN** afin de savoir avec certitude si vous êtes ou non porteurs sains.

Les résultats du test montrent que vos fragments d'ADN à tous les deux migrent de la même façon que ceux d'un individu porteur sain avec une bande pour l'allèle normal et une bande pour l'allèle muté contre une seule bande « allèle normal » chez une personne saine homozygote pour l'allèle normal. Vous êtes donc tous les deux porteurs sains.

Cela signifie que la probabilité pour que vous soyez porteurs sains est, pour chacun de vous, de 1 (événement certain).

Ainsi les probabilités sont plus fortes qu'on ne le pensait :

- Probabilité pour que Monsieur soit porteur sain $P1 = 1$
- Probabilité pour que Madame soit porteuse saine $P2 = 1$
- Probabilité pour que vous transmettiez tous deux l'allèle m $P3=1/4$

Et ainsi $P1 \times P2 \times P3 = 1 \times 1 \times \frac{1}{4}$ soit une chance sur 4.

Votre risque de transmettre cette maladie sévère est **supérieur ou égal à 25%**. Selon la loi française (doc a), cela m'autorise à vous prescrire un diagnostic pré-implantatoire dans le cadre d'une fécondation in vitro. Nous pourrions ainsi nous assurer que l'enfant à naître en cas de succès de la fécondation in vitro ne sera pas malade.

POURQUOI IL EST DIFFICILE DE TRAITER DIRECTEMENT LA MUCOVISCIDOSE

Dans le cas de la mucoviscidose, les allèles mutés provenant des deux parents sont présents dans la cellule œuf. Il sont donc copiés et transmis aux cellules filles au cours des mitoses qui produisent les nombreuses cellules de l'organisme. Ainsi, pour traiter la cause de la maladie, il faut remplacer les allèles mutés par des allèles fonctionnels dans toutes les cellules des tissus qui produisent du mucus (poumons, pancréas...). Cela représente des millions de cellules.

LES TRAITEMENTS ACTUELS

Les traitements comme la kinésithérapie respiratoire, la nébulisation d'antibiotiques ou la greffe des poumons ne soignent pas la cause de la maladie. Ils visent à en supprimer ou atténuer les symptômes (engorgement des petites bronches, infections pulmonaires). Ce sont des **traitements symptomatiques**

NOM :
Classe :

CORRIGE DE L'ACTIVITE C14_1 L'ORIGINE DE LA MUCOVISCIDOSE

dont les effets sont souvent partiels, provisoires, et qui pour certains comportent des risques importants (greffe de poumon).

LES DIFFICULTES DE LA RECHERCHE

Certains « traitements protéiques » utilisent des protéines capables d'augmenter l'activité de la protéine canal CFTR ; mais ces traitements ne s'appliquent pas à tous les cas de mucoviscidose car ils ciblent seulement certains variants du gène CFTR ; leur généralisation est donc impossible et il faut envisager une stratégie différente pour chaque variant du gène.

La thérapie génique consiste à remplacer le gène déficient par une copie fonctionnelle du gène dans une partie des cellules pulmonaires *in situ* ou *ex vivo*. Le gène fonctionnel est transporté dans les cellules du malade grâce à un agent de transport appelé *vecteur*, souvent un virus. *In situ* (dans le corps du malade), les virus utilisés comme vecteurs provoquent souvent des effets indésirables (inflammations), d'autant que le traitement doit être renouvelé souvent. Le traitement *ex vivo* de cellules extraites du patient pourrait permettre de contourner ce problème.