

Maladies Récessives

Hémochromatose

Maladie Périodique

I. Maladies Récessives

- Hardy Wennberg

Théorie qui postule qu'il y a un équilibre de la fréquence des allèles et des génotypes au cours des générations.
$$p^2 + q^2 + 2pq = 1$$

Soit A et a, deux allèles de fréquence respectivement p et q.

p^2 : la fréquence d'un génotype homozygote **AA**

q^2 : la fréquence d'un génotype homozygote **aa**

$2pq$: la fréquence d'un génotype hétérozygote **Aa**

Exemple : Fréquence d'un génotype homozygote malade est de 1/2500,
Quelle est la fréquence des Hétérozygote ?

$q^2 = 1/2500$ donc $q = 1/50$.

$p \approx 1$

Fréquence du génotype hétérozygote = $2pq = 2 \times 1/50 \times 1 = 1/25$

- Consanguinité

*Définition : La **consanguinité** est la parenté entre deux personnes (ou plus généralement deux êtres vivants), ou à l'intérieur d'une population, d'une même espèce.*

Situation fréquente en Afrique du Nord. La coutume est de se marier avec son cousin germain, ce qui provoque une augmentation la fréquence des maladies récessives surtout autosomiques.

Par exemple, **les Bretons ont 10% de risque d'être atteint par l'hémochromatose.**

Les juifs sépharades d'origines Turc ou d'Arménie ont 10% de risque de développer une maladie périodique.

- Transmission pseudo-dominante

L'hémochromatose et maladie périodique sont 2 maladies qui dans certaine condition se présente avec une probabilité de 50% dans d'atteindre les progénitures futures.

En cas de consanguinité, il est fortement possible qu'un individu atteint procréé avec un porteur sain hétérozygote.

	A	a
A	AA	Aa
A	AA	Aa

50% sont AA donc atteint

50% sont Aa donc vecteur

II. Hémochromatose

A. Mécanisme

- La maladie est due à une **surcharge en fer** au niveau du foie, pancréas, hypophyse, des os et articulations, cœur. Elle peut également être généralisée.
- On a aussi une **hyper-absorption digestive**, qui est la conséquence d'un défaut de régulation : en effet, les apports en Fer dans le régime suivi par le sujet sont supérieurs aux besoins.
- La **Protéine HFE1**, qui a un rôle dans l'évaluation du stock en Fer de l'organisme, est **déficiente** : la Cystéine impliquée dans la formation des ponts disulfures est modifiée.

B. Diagnostic

→ C'est un **diagnostic d'exclusion**, dont la **surcharge en fer évolutive s'aggrave**.

On peut la mesurer et en établir la confirmation grâce à un bilan martial (=du fer dans l'organisme), où on effectue les dosages de :

- La **concentration de fer sérique** (*=qui se trouve dans le sang, donc immédiatement disponible, >30 µmol/l*)
- Le **coefficient de saturation de la transferrine** (*supérieur à 45 % pouvant atteindre 80 à 100 %*)
- La **ferritinémie** (*augmentée proportionnellement à l'intensité de la surcharge en fer de l'organisme*)

→ Le fait que cette maladie est **évolutive** implique un **suivi** du patient, dont le traitement principal est représenté par des **saignées**.

→ La **Ponction Biopsie Hépatique** (PBH) permet de déterminer la concentration du fer dans le foie, et d'apprécier ainsi le retentissement de la maladie à ce niveau.

→ La maladie peut aussi être **sans autre étiologie**, cela concerne :

- Le syndrome inflammatoire
- La lyse cellulaire, cancer
- L'alcoolisme, hépatites, cirrhose
- Les maladies iatrogènes

Dans ces situations, la **confirmation** se fait par la réalisation d'un **test génétique**, qui n'a cependant pas de valeur absolue.

C. Signes évocateurs :

Les principales manifestations cliniques sont :

- **Générales** : asthénie, AEG (altération de l'état général)
- **Dermatologiques** : mélanodermie (rester bronzé avec persistance, *avec une coloration grise de la peau*)
- **Atteinte hépatique** (*due à une simple élévation des transaminases, hépatomégalie, cirrhose*)
- **Atteinte ostéo-articulaire** : Chondrocalcinose (calcification des cartilages), ostéoporose (*douleurs articulaires à la poignée de main en particulier, révélant des arthrites*)
- **Diabète**
- **Dysfonctionnement sexuel** (*troubles de la libido*)
- **Atteinte cardiaque** (*insuffisance du VG, troubles du rythme*)

D. Génétique :

- Mode de transmission : **récessif**
- Locus : au niveau de la **région HLA**, sur le bras court du chromosome 6
- Gène : **HFE1** (d'autres formes existent : HFE2 et HFE3)
- Mutations :
 - ✗ La principale est au niveau du nucléotide 845, où G est remplacé par A, G845A, en position 289 par l'acide aminé C282Y :
$$G845A \rightarrow C282Y$$
 - ✗ Une deuxième mutation est connue, au niveau du nucléotide 87, C est remplacé par G, C87G, par l'acide aminé H63D :
$$C97G \rightarrow H63D$$
- Génotype à risque :
 - ✗ Le plus classique est le génotype **homozygote** pour le 1^{er} allèle, correspondant à la mutation **C282Y**
 - ✗ La personne **hétérozygote composite** est également à risque : elle porte C282Y sur un chromosome 6 et H63D sur l'autre
 - ✗ Un génotype **homozygote** pour la mutation **H63D** est plutôt rare

E. Epidémiologie :

- Influence de la population d'origine : **Celte++** (Bretagne, Ecosse...)
Il existe un « gradient de fréquence » en fonction de la localisation (augmente en Grande Bretagne, diminue en direction du Sud-Ouest)
- Age début : **exceptionnel avant 30 ans**, les manifestations cliniques étant tardives, mais les premières sont retrouvées entre 15 et 30 ans
- Sexe : **masculin++**, la femme étant « protégée » par les pertes menstruelles
- Prévalence de la population générale : **2,5 pour mille**

Petit calcul : Fréquence des allèles mutés : $10\% = 1/10 = 2q$ environ

$$\rightarrow q = 1/20 \quad q^2 = 1/400 = 0,0025$$

F. Tests génétiques : (rien ne sert de retenir les dates)

Cadre juridique : loi de bioéthique 1994

Test diagnostique : décret du 23 juin 2000

Test prédictif chez un apparenté : arrêté du 12 mai 2001

Test génétique diagnostique :

■ Personnes symptomatiques :

- La prescription se fait par un médecin **inscrit à l'ordre** et **s'estimant compétent**
- Pour les **mineurs** : **bénéfice individuel direct exigé**

■ Personnes asymptomatiques :

- La prescription se fait par un **médecin d'une équipe pluridisciplinaire** déclarée au ministère
- Il existe toutefois une **restriction pour les personnes avec antécédents familiaux**
- Pour les **mineurs** : **bénéfice individuel direct immédiat**

Pratique des tests génétiques : règles d'utilisation

- 1) **Information**, délai de réflexion (à l'aide de psychologues)
- 2) **Décision** : consultation **individuelle**
- 3) **Consentement** écrit
- 4) Prescription + Attestation par un laboratoire agréé
- 5) Respect du **droit de ne pas savoir**
- 6) Communication du résultat : prescripteur en consultation **individuelle**
- 7) Respect du secret médical, **famille**

Recommandations pour le test

→ La **confirmation du diagnostic**

→ Le **dépistage des individus à risque** dans les familles atteintes (frères et sœurs...)

III. Maladie périodique ou Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)

A. Mécanisme

La FMF correspond à un *dérèglement du contrôle de l'inflammation*.

B. Diagnostic

- Le diagnostic est difficile, pour le faire on utilise depuis 1997 *les critères de Livneh*.

Ces critères sont un ensemble ou faisceau de signes cliniques.

On fait le diagnostic à partir de 3 accès stéréotypiques qui dure en générale de 1 à 3 jours:

- **Douleurs abdominales**
- **Douleurs thoraciques**
- **Fièvre avec une température $T > 38^{\circ}$**

Mais il existe 5 autres manifestations atypiques pour la description des éléments sémiologiques :

- **Episodes fébrile** sans causes évidentes avec **$T > 38^{\circ}$ durant de 1 à 3 jours**
- **Episodes d'arthrite** touchant la **hanche, le genou ou la cheville**
- **Episodes de péritonite** sans causes retrouvées
- **Episodes de pleurésie** unilatérale sans causes retrouvées
- **Episodes de péricardite** sans causes retrouvées

Le diagnostic de maladie périodique peut se faire aussi grâce à la **réponse favorable du patient à la colchicine**, qui provoque une diminution de **fréquence ou d'intensité** des crises douloureuses ressenties.

- Complication

La FMF peut se compliquer à long terme en une **amylose rénale**, qui est tout le temps **prévenue par la colchicine**.

C. FMF Génétique

La FMF est une maladie génétique qui se transmet :

- Selon un mode **Autosomique Recessif**
- Le gène FMF se situe sur le **chromosome 16**.
- Sa mutation la plus commune est la transformation de la Guanine en position 2082 en une Adénine (**A2082G**) en termes de nucléotides.

La protéine ainsi traduite aura une Valine en position 694 à la place d'une Méthionine (**M694V**).

D. Epidémiologie

Influence de la **population d'origine juive sépharade et Arabe** en provenance de l'**Arménie** et de la **Turquie**.

L'âge de début de la déclaration de la maladie se fait dans **80% des cas avant 20 ans**.

Dans **10% des cas** très précocement **avant 1 an**.

Enfin, la complication en **amylose rénale** ne se fait pas avant l'**âge de 25 ans**.

Cette maladie touche en premier lieu les hommes.

La **prévalence** de la population est de **2,5%**. En effet la fréquence des porteurs est de 10%.

E. Test génétique

Les Recommandations sont les suivantes :

- *Confirmation du diagnostique*
- *Dépistage des individus à risque dans la famille atteinte*, qui présente de l'intérêt pour tester la famille grâce au résultat extrait du cas malade.

Si l'individu présente le même génotype homozygote que le malade, il a de forte chance d'être atteint, dans le cas contraire s'il est hétérozygote : il n'a pas de risque de déclarer la FMF mais est un vecteur potentiel.