

PETIT RAPPEL GENETIQUE

Le caryotype humain représente l'ensemble des chromosomes présents dans le noyau des cellules de tout individu. Chez l'homme, on retrouve 46 chromosomes (22 paires + les deux chromosomes sexuels XY ou XX pour moitié transmis par chaque parent (le chien en possède 78).

Les chromosomes sont le support des informations génétiques qui interviennent dans la détermination des caractères héréditaires. Ils contiennent L'ADN (acide désoxyribonucléique), qui est une longue molécule, composée d'une succession de 4 nucléotides : l'adénosine, la cytosine, la guanine et la thymine, dont l'ordre d'enchaînement est très précis et constitue l'information génétique.

L'ADN est formé de deux brins complémentaires enroulés en hélice (double hélice).

Il constitue l'information, servant à la fabrication des protéines nécessaires à la création d'un organisme vivant.

Chaque chromosome est donc composé de gènes correspondant chacun à un segment d'ADN. Ils sont situés à un endroit précis appelé «locus » sur le chromosome.

Chaque gène peut s'exprimer selon plusieurs variantes (gène couleur des yeux par exemple : bleu, brun), constituant un allèle. Chaque cellule comporte dans son noyau, deux gènes ayant la même fonction. Si les deux allèles sont identiques, on parle d'homozygotie, s'ils sont différents, d'hétérozygotie.

D'autre part, ces allèles peuvent être dominants (brun pour l'exemple des yeux) ou récessifs (bleu). Dans le cas des yeux chez l'homme :

2 allèles « brun », donnent des yeux bruns et 2 allèles « bleus », des yeux bleus (homozygotes pour ce gène), mais les sujets porteurs d'un allèle « brun » et d'un allèle « bleu » auront les yeux bruns (ils sont hétérozygotes)

En résumé : on peut comparer le noyau de la cellule à une bibliothèque contenant l'ensemble héréditaire de l'individu, le chromosome à un livre de la bibliothèque et le gène correspond à une page du livre.

LES MALADIES GENETIQUES

Une maladie génétique est une affection consécutive à une ou plusieurs anomalies au niveau des gènes d'un ou plusieurs chromosomes, entraînant un défaut de fonctionnement de certaines cellules de l'organisme dans la fabrication des protéines. Si un ou plusieurs gènes sont altérés, il en découle un dysfonctionnement, pouvant se révéler, dès la naissance ou à tout âge par une maladie.

Chez un individu, chaque gène est composé de deux allèles (un par parent).

Les maladies génétiques sont soit dominantes quand un seul allèle entraîne l'affection ou récessives, si les deux allèles homologues sont concernés.

On peut également les classer en fonction de l'emplacement du gène responsable sur un ou une paire de chromosomes homologues (maladie autosomale) ou sur la paire de chromosomes sexuels (maladie gonosomale).

Il y a donc :

- des maladies autosomales récessives (mucoviscidose)
- des maladies autosomales dominantes (hypercholestérolémie familiale)
- des maladies gonosomales récessives (ex. : hémophilie, daltonisme transmises par un chromosome X chez la mère porteuse saine et qui se manifeste chez l'enfant mâle puisqu'il ne possède qu'un seul chromosome X).
- des maladies gonosomales dominantes (rachitisme vitamino-résistant
- hypophosphatémique, également transmis par un chromosome X mais qui peut donc concerner les deux sexes).

LE SYNDROME DE VAN DEN ENDE-GUPTA CHEZ L'HOMME

Le syndrome de Van Den Ende-Gupta est un désordre génétique sur le mode autosomique récessif (dont les deux parents sont porteurs sains), très rare, caractérisé par des anomalies à la naissance, au niveau de la face : face triangulaire, blepharophimosis (anomalies des paupières), une voûte nasale anormale, une hypoplasie des maxillaires et des lèvres ; également des anomalies au niveau du squelette : au niveau des côtes, de la clavicule, du radius avec en particulier, une arachnodactylie sévère (doigts particulièrement longs), sans retard mental.

Ce syndrome extrêmement rare avec une petite trentaine de cas répertoriés, est dû à une mutation du gène SCARF 2 (absence de la séquence 17-bp).

Le premier cas mondial a été décrit pour la première fois en 1992, par van den Ende au Brésil, puis par Gupta en 1995, qui évoque la possibilité d'une nouvelle maladie génétique à transmission autosomique récessive.

En 2010, l'étude génétique a montré que des mutations au sein du gène SCARF 2 sont responsables de ce syndrome.

LE SYNDROME DE VAN DEN ENDE CHEZ LE FOX-TERRIER

La mutation du gène SCARF2 associé au syndrome humain de van den Ende-Gupta comporte de nombreuses similitudes avec cette affection chez le chien.

Outre l'intérêt de l'étude de cette anomalie génétique dans notre race dans le but de réduire la production de reproducteurs porteurs, il existe un intérêt évident afin de contribuer à des recherches approfondies et des approches thérapeutiques pour l'humain.

Pour de nombreux syndromes d'origine génétique, la pathogénie moléculaire reste mal définie. Des problèmes de développement du même type chez d'autres espèces pourraient fournir des informations complémentaires pour les maladies humaines rares en dévoilant de nouveaux gènes responsables, ce qui améliorerait la compréhension des mécanismes moléculaires et pourrait ainsi ouvrir des possibilités thérapeutiques.

La mutation du gène SCARF2 a été retrouvée dans le syndrome humain de van den Ende-Gupta qui comprend de nombreuses similitudes avec la pathologie osseuse due à la même mutation entraînant chez le Fox-Terrier d'importantes anomalies squelettiques.

Etant donné l'importance de la médecine moléculaire et du traitement des maladies humaines rares, la recherche de ces anomalies génétiques chez les reproducteurs est capitale pour notre race afin de limiter au maximum cette pathologie aux conséquences très néfastes, mais aussi pour la compréhension du mécanisme moléculaire et le traitement de cette maladie rare en médecine humaine

La délétion du gène SCARF2 provoque des malformations du squelette chez les Fox Terriers à poils durs

Les éleveurs de Fox Terriers à poils durs ont contactés le laboratoire du Pr LOHI constitué d'un groupe de chercheurs de l'université d'Helsinki (Finlande) pour obtenir leur aide concernant ce syndrome congénital inconnu chez le fox, avec un prognathisme supérieur sévère et anomalies osseuses, telles des luxations des rotuliennes importantes. Deux chiots de 7 semaines issus de portées différentes, deux chiots indemnes issus aussi de ces portées ainsi que deux adultes atteints ont été examinés par radiographie. De plus, une étude du crâne par scanner a été faite sur deux des chiens concernés (un adulte et un chiot). Trois des chiens ont été étudiés uniquement sur le plan clinique global et neurologique.

Au niveau de la tête :

Un prognathisme avec une mâchoire supérieure courte (brachygnathie supérieure) était présent chez tous les Fox Terriers à poils durs atteints, sauf un adulte. La partie distale de la mâchoire supérieure était légèrement convexe chez tous les animaux concernés. Sur les images tomographiques, la cloison nasale déviait de façon proéminente vers la gauche au niveau de la partie distale de l'os frontal chez tous les chiens examinés.

Au niveau de la colonne vertébrale :

Le nombre et la position des vertèbres étaient normaux, mais les apophyses épineuses à la moitié du thorax étaient plus fines, plus longues et plus alignées horizontalement chez les chiens atteints que chez les chiens normaux. Un adulte avait une deuxième côte anormalement large. Ce chien avait une dégénérescence de la colonne vertébrale (spondylose).

Au niveau des membres :

Un chiot atteint avait une luxation congénitale unilatérale du coude, et le deuxième un défaut de minéralisation de l'olécrane (coude).

Les zones d'ossification secondaire de la tubérosité tibiale étaient réduites chez les deux chiots atteints, comparées à un chiot sain. L'épiphyse proximale du péroné n'était pas minéralisée chez les chiots affectés et les rotules présentaient une luxation modérée. Les fémurs des chiens atteints présentaient une courbure médiane au niveau du corps de l'os.

Lors d'un examen oculaire d'un chiot et de deux adultes atteints, les yeux étaient petits, la sclérotique plus fine que la normale.

Un examen clinique des trois chiens affectés a indiqué une augmentation de volume de l'articulation du genou et une luxation rotulienne.

Su le plan neurologique, tous les chiens examinés étaient éveillés et ne montraient aucun déficit neurologique notable. Une autopsie de deux chiots (un nouveau-né et un de 7 semaines) n'a pas montré d'autres anomalies.

Démarche diagnostique

Les études d'association génétique des variations génétiques (*genome-wide association studies*, GWAS) par génotypage à grande échelle, ont porté sur 12 Fox-Terriers incluant 4 atteints et 8 témoins.

Chez les chiens témoins, au niveau du chromosome 26, on note un polymorphisme portant sur 7 nucléotides voisins de la séquence 29 607 333 à 31 863 083 .

Chez les chiens atteints, on retrouve une anomalie commune à tous les chiens, au niveau du gène CFA5 sur environ 3 Mégabases (soit 3 Millions de nucléotides) de 29 176 909 à 32 226 403. On y a retrouvé une délétion (absence) de deux nucléotides (c.865-866) au niveau de l'exon 6 du gène SCARF2 entraînant la production d'une protéine tronquée.

Le dépistage de cette anomalie génétique, chez la race Fox-Terrier (57 chiens), confirme totalement le lien avec cette affection. Les quatre cas de l'étude GWA et un cas complémentaire étaient homozygotes alors que les porteurs sains étaient hétérozygotes. Une étude plus étendue a révélé un chien homozygote (chiot d'une portée de chiens porteurs sains). Ce chien a été cliniquement examiné, comprenant un examen neurologique, une radiographie et un scanner. Les résultats cliniques ont confirmé la maladie, dont le prognathisme et la luxation rotulienne.

La fréquence des porteurs sains parmi la population témoin (45) était de 22 %.

.....

Outre l'intérêt pour nos élevages de rechercher cette affection pour essayer d'en éradiquer la transmission, on note au niveau humain, que ces anomalies génétiques SCARF2 ont été aussi répertoriées dans le syndrome rare de van den Ende-Gupta. Les résultats ci-dessus établissent donc un modèle canin présentant des similitudes cliniques notables, avec cette affection humaine et pourrait ainsi contribuer à la recherche dans ce domaine mais également permettre une classification des atteintes congénitales méconnues chez les canidés. Le manque d'un modèle de souris transgénique et la rareté des patients humains met en lumière le rôle des chiens atteints comme une nouvelle ressource pour comprendre les fonctions du gène SCARF2 et la pathologie moléculaire. Comme certains des chiens affectés vivent au-delà de 10 ans, ils pourraient potentiellement servir de modèles précliniques.

Dr Roxane Carrez de Somer