



Faculté de
Médecine de Sfax

Etude génétique du Syndrome d'Allgrove dans la région du Maghreb : Histoire de mutation majoritaire et effet fondateur



République Tunisienne

Fakhri KALLABI^{1*}, Ammar TEBAIBIA², Lotfi BOUDJELLA², Leila Keskes¹ et Hassen KAMOUN¹

1: Laboratoire de Génétique Moléculaire et Humaine, Faculté de Médecine de Sfax, 3029, Université de Sfax, Tunisie

2: Service de Médecine Interne CHU KOUBA, Alger, Algérie

e-mail: fakhrikallabi@yahoo.fr

Introduction

Le syndrome des trois A ou syndrome d'Allgrove est une affection rare de transmission autosomique récessive dont les premiers cas furent rapportés par Allgrove et al. en 1978 chez des populations nord-africaines. Ce syndrome est caractérisé par une Achalasie, une Alacrimie et une insuffisance surrénalienne ou maladie d'Addison. Il peut être associé à des anomalies du système nerveux autonome, central et périphérique. Le syndrome d'Allgrove est caractérisé par la variabilité de son expression clinique. Le gène responsable a été identifié en 2000 et nommé gène AAAS pour (Achalasia-Addisonianism-Alacrima-Syndrome). Il est localisé sur le chromosome 12, en 12q13, comporte 16 exons et code pour une protéine appelée ALADIN composée de 546 acides aminés et de 60 kDa. La protéine ALADIN est localisée dans les complexes des pores nucléaires et intervient dans le transport nucléoplasmique, la maintenance et le développement de certains tissus: Les tissus endocriniens, neuroendocriniens et gastro-intestinaux. Une mutation majoritaire (IVS14+1G→A) a été identifiée chez des familles maghrébines.

Objectifs

Les objectifs de cette étude sont:

- La recherche des mutations du gène AAAS chez des familles Maghrébines atteintes du syndrome d'Allgrove
- Génotypage et recherche d'un haplotype commun chez les patients porteurs de la mutation majoritaire (IVS14+1G→A)

Patients et Méthodes

Notre étude concerne 62 patients Maghrébins atteints du syndrome d'Allgrove répartis comme suivant: 24 patients Tunisiens, 7 patients Libyens et 31 patients Algériens. Notre stratégie d'analyse cible la mutation majoritaire IVS14+1G→A au Maghreb. L'étude moléculaire est basée sur une amplification par PCR suivie d'une digestion enzymatique par l'enzyme MvaI. La mutation décrite abolit le site de restriction de l'enzyme MvaI. La digestion donne un seul fragment non coupé pour un individu malade, deux fragments pour un individu sain et trois fragments pour un individu hétérozygote. La mutation révélée par PCR-RFLP est confirmée par séquençage. Le génotypage comprend l'étude de 5 marqueurs génétiques situés au niveau du locus 12q13: D12S1604, D12S96, D12S1618, D12S359 et D12S1651

Résultats

I- Recherche de la mutation majoritaire

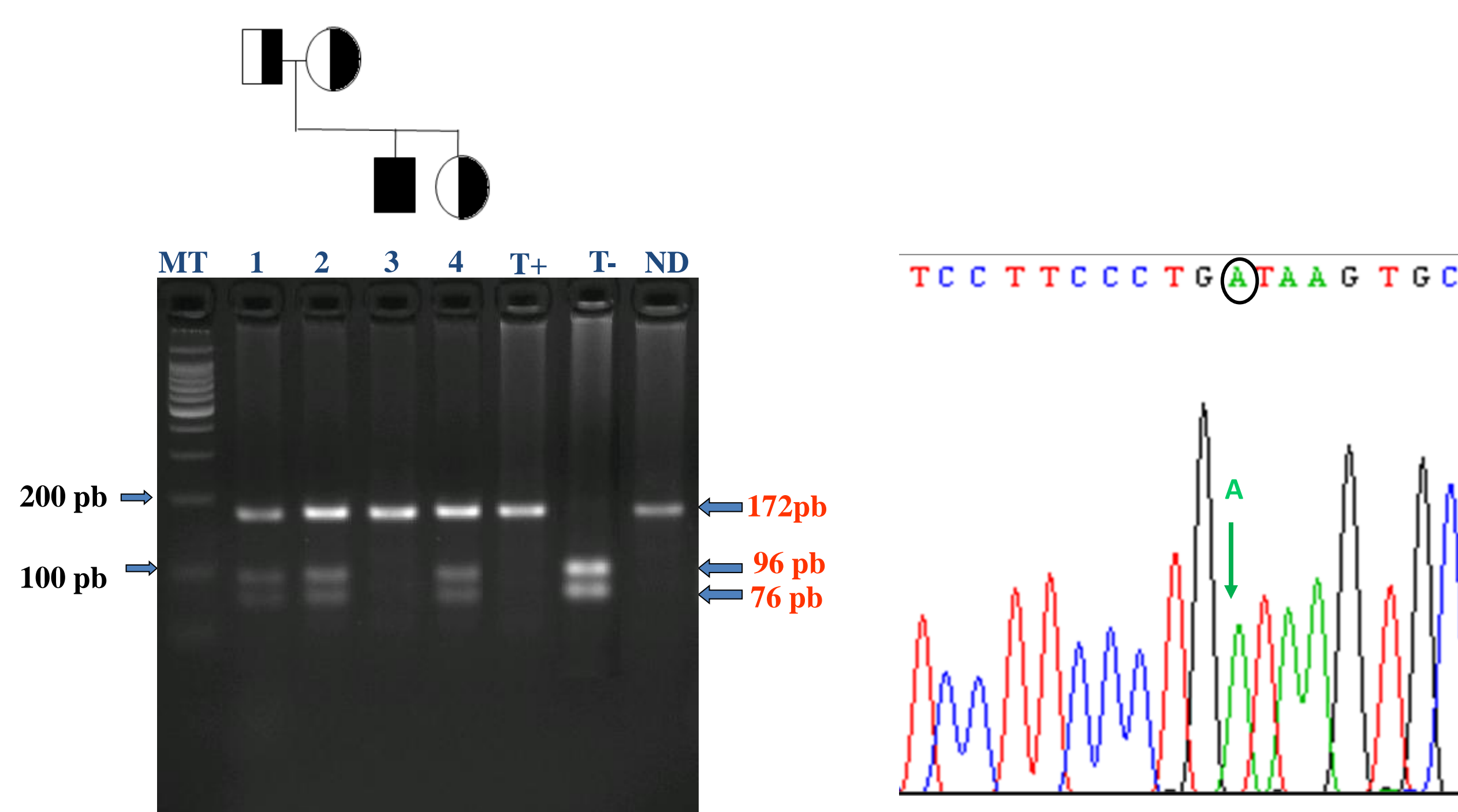


Figure 1

Identification de la mutation par PCR-RFLP

MT: Marqueur de Taille ; 1: père 2: mère; 3:garçon malade;4: fille hétérozygote;T+: témoin positif; patient; T-: témoin négatif : sain; ND: non digéré

➡ Identification de la mutation majoritaire IVS14 + 1G →A, à l'état homozygote, chez 50/62 patients Maghrébins: 23/24 patients Tunisiens, 7/7 patients libyens et 20/31 patients Algériens.

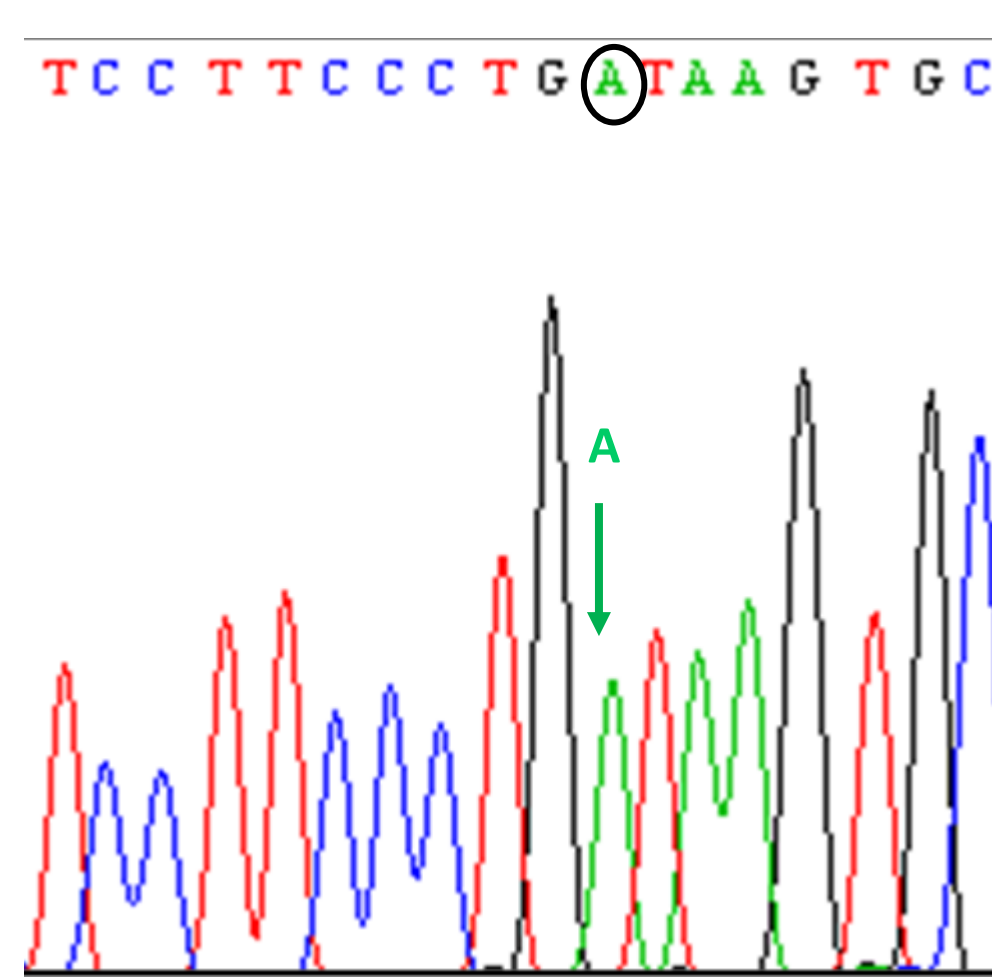


Figure 2

Confirmation de la mutation par séquençage

II- Génotypage

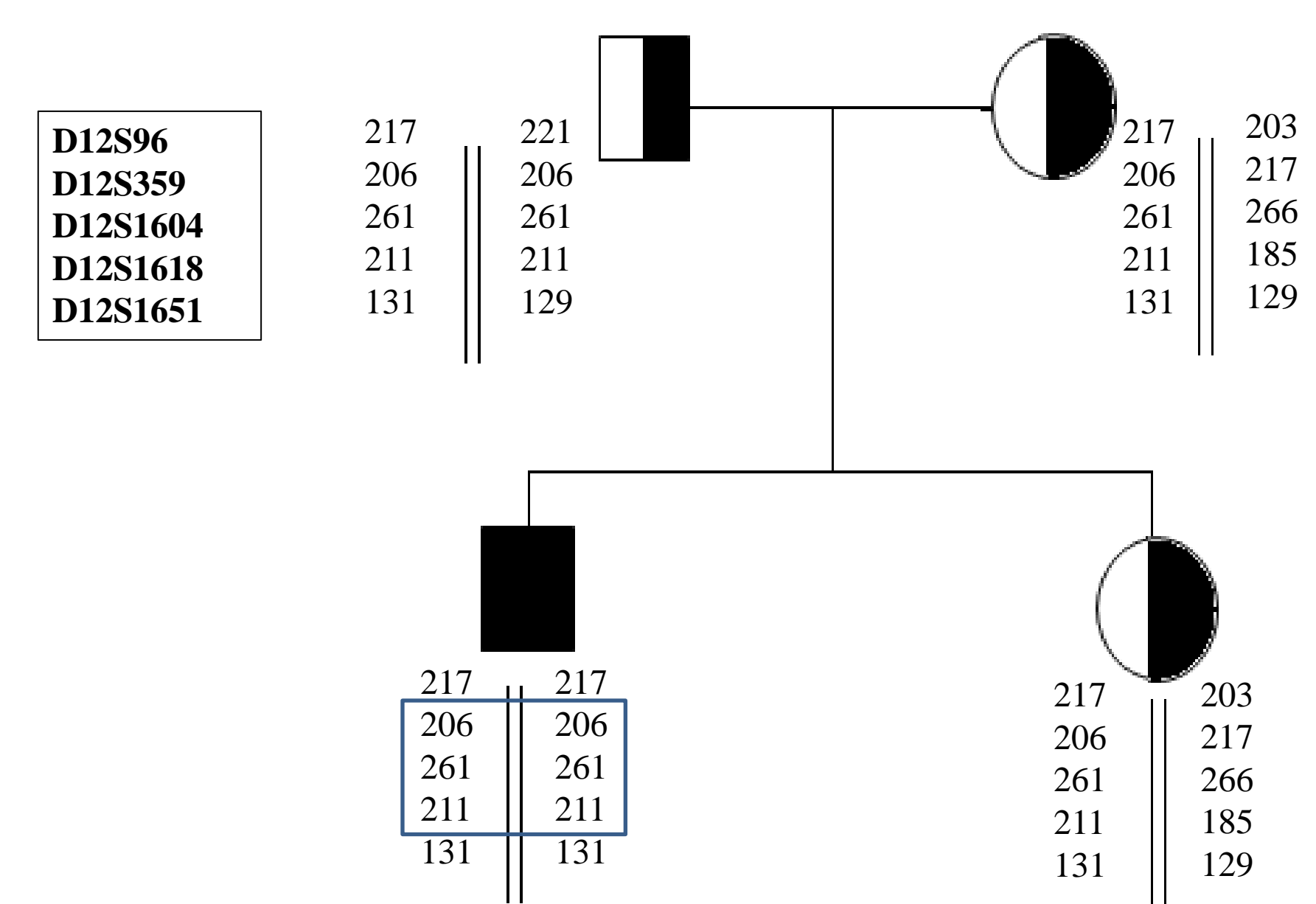


Figure 3

Exemple de génotypage chez une famille 3A

Chez les 20 patients Algériens porteurs de la mutation majoritaire un haplotype commun se répète chez tous les patients pour les marqueurs D12S359, D12S1604, et D12S1618

➡ Présence d'un effet fondateur à l'origine de l'haplotype commun dans la population Algérienne

Conclusion

La mutation (IVS14 + 1G → A) a été retrouvée chez des familles Algériennes, Tunisiennes et Libyennes ; Sa présence chez des familles Maghrébines conforte l'hypothèse d'une ancienne mutation ancestrale Maghrébine. Cette mutation majoritaire daterait plus de 1000 années. Cette mutation a été retrouvée aussi dans des pays comme l'Espagne, Mexique et Porto Rico suite à l'immigration des habitants du nord Afrique vers ces pays. Le génotypage de cinq marqueurs génétiques situés au niveau du locus 12q13 montre l'identification d'un même haplotype commun qui se répète chez des familles Algériennes porteuses de la maladie ce qui prouve la présence d'un effet fondateur dans la population Algérienne. Le génotypage des familles Tunisiennes et Libyennes est en cours de réalisation. La présence d'une mutation majoritaire, à l'origine du syndrome d'Allgrove, dans les pays du Maghreb, permet un diagnostic moléculaire ciblé, un dépistage facile des hétérozygotes dans les familles à risque, un conseil génétique éclairé et un dépistage néonatal.