CURE SMA

LIVRET DE SÉRIE SOINS

UNE SOURCE D'INFORMATIONS ET DE SOUTIEN À L'INTENTION DES PERSONNES SOUFFRANT D'AMYOTROPHIE SPINALE AINSI QUE DE LEURS FAMILLES.

DONNÉES GÉNÉTIQUES DE LA SMA

cure SMA

Make today a breakthrough.

SMA ET GÉNÉTIQUE

L'amyotrophie spinale (SMA) est souvent désignée par plusieurs termes, y compris « maladie génétique », « maladie génétique autosomique récessive », « maladie neuro-motrice » ou « maladie neuromusculaire ».

La SMA est une maladie génétique.

L'adjectif « générique » signifie que la maladie est liée aux gènes et qu'elle est héréditaire. Les gènes sont responsables de nos traits et de nos caractéristiques uniques. Dans la SMA, il existe une mutation dans un gène responsable de la protéine de survie du motoneurone (SMN), une protéine essentielle à la fonction des nerfs qui contrôlent les mouvements musculaires normaux.

La SMA est une maladie génétique autosomique récessive.

Le terme « autosomique récessive » désigne la manière dont la maladie est héritée, ou transmise, des parents à l'enfant. Dans la SMA, la personne malade hérite de deux copies d'un gène qui ne fonctionne pas, une copie de chaque parent.

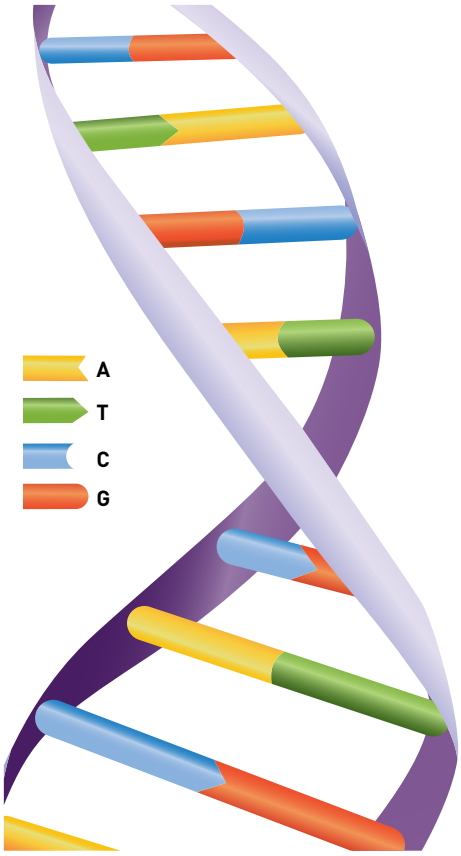
La SMA est une maladie motoneurone.

Le terme « motoneurone » fait référence au type de cellule nerveuse qui envoie des messages vers et en provenance des muscles responsables du mouvement et du contrôle de la tête, du cou, du thorax, de l'abdomen, des jambes et des membres. Dans la SMA, les motoneurones de la moelle épinière n'ont pas suffisamment de protéine SMN. Par conséquent, ces motoneurones ne fonctionnent pas normalement et peuvent mourir, ce qui entraîne une faiblesse et une atrophie (rétrécissement) musculaires.

La SMA est une maladie neuromusculaire.

Une « maladie neuromusculaire » touche le système neuromusculaire. Cela peut inclure des problèmes avec les nerfs qui contrôlent les muscles, les muscles et la communication entre les nerfs et les muscles. Les maladies neuromusculaires peuvent entraîner une faiblesse et une perte musculaires.

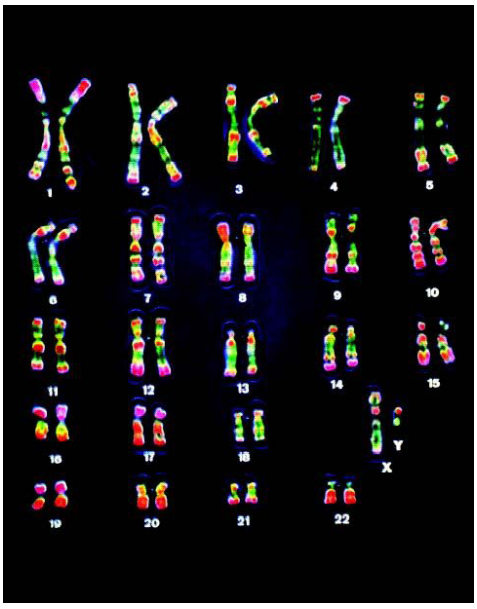
INTRODUCTION À LA GÉNÉTIQUE



Qu'est-ce que l'ADN ?

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est l'information héréditaire chez la plupart des êtres vivants. On dit parfois qu'il s'agit des « éléments constitutifs de la vie ». Il est composé de quatre nucléotides différents, l'adénine, la thymine, la cytosine et la guanine, qui créent de longues chaînes qui s'enroulent ensemble pour former une double hélice (voir figure 1). Ces séquences de nucléotides constituent les gènes qui fournissent des instructions à l'organisme pour fabriquer des protéines.

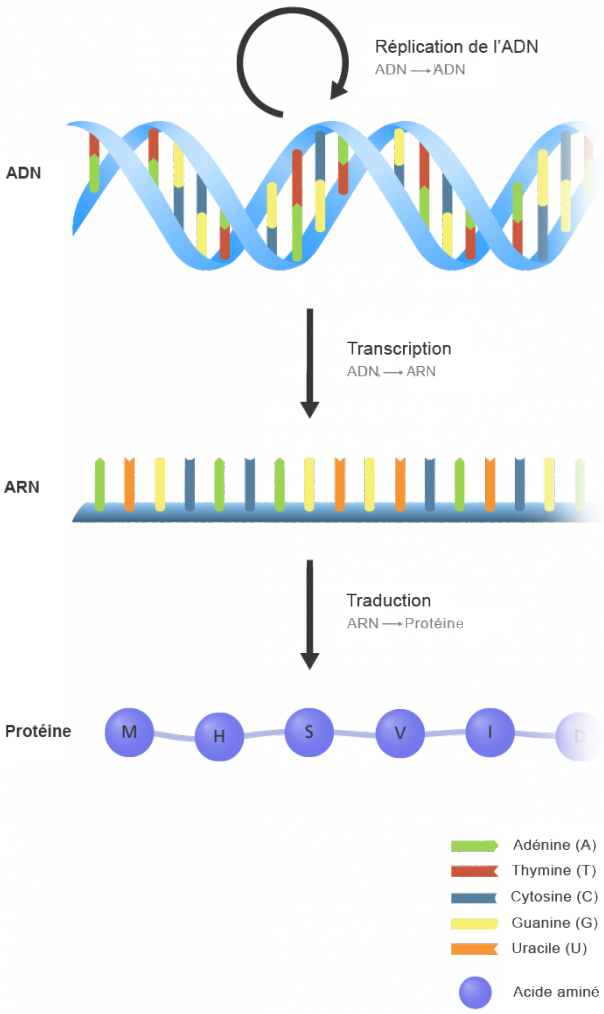
La figure 1 montre la structure de la double hélice d'ADN. Elle est composée de quatre types différents de blocs de construction appelés nucléotides. Ces derniers sont désignés A, T, C et G. Veuillez noter que le nucléotide adénine (A) dans une molécule d'ADN s'associe toujours au nucléotide thymine (T), alors que la cytosine (C) s'associe toujours à la guanine (G). Ce schéma est tiré du site www.biotechnologyonline.gov.au/biotec.dnalook/cfm



Qu'est-ce qu'un chromosome ?

Le génome humain complet contient 3 milliards de molécules d'ADN. Si nous devions étirer cet ADN, il mesurerait 183 cm. Pour que tout ce matériel soit présent dans le noyau de chaque cellule, l'ADN s'enroule autour d'une protéine, qui est ensuite conditionnée en structures très compactes, appelées chromosomes. Chaque cellule humaine contient 46 chromosomes, soit 23 paires, un chromosome de chaque paire étant hérité du père, et l'autre de la mère (voir figure 2).

La figure 2 montre un exemple de 23 paires de chromosomes d'une femme avec 22 paires de chromosomes autosomiques et une paire de chromosomes X.



La figure 3 montre comment l'ADN dirige la production de protéines. L'image est tirée du site yourgenome.org.

Qu'est-ce qu'un gène ?

Un gène est une séquence d'ADN qui contient des informations pour produire une protéine spécifique à un moment précis et dans des cellules spécifiques. Les gènes sont constitués d'introns et d'exons. Les exons sont les parties des gènes qui sont épissées ensemble et codent pour les protéines. Chaque gène code pour une protéine qui aura ses propres tâches dans les cellules. Un gène pourrait fabriquer une protéine en permanence, dans toutes les cellules, tandis qu'un autre gène pourrait fabriquer une protéine dans des cellules spécifiques pendant une courte période. Lorsque les gènes sont activés, leur ADN est copié dans l'acide ribonucléique messager (ARNm). L'ARNm fournit les instructions pour les acides aminés nécessaires. Les acides aminés se lient pour fabriquer des protéines. La séquence spécifique des acides aminés est ce qui différencie les protéines les unes des autres.

Que sont les mutations ?

Toute erreur dans la séquence d'ADN sera copiée dans l'ARN lorsque le gène est activé et affecte la production du produit protéique final. Ces erreurs sont appelées mutations. Il existe de nombreux types de mutations différents.

- Le promoteur (c.-à-d. le moteur du gène) lance le processus de fabrication des protéines par le gène, en dictant où, quand et combien d'ARN est fabriqué. Si un gène présente une mutation dans le promoteur, alors trop ou trop peu d'ARN sera produit. À son tour, la production de protéines sera trop ou pas assez importante.
- Si un seul nucléotide de l'ADN est modifié, alors un acide aminé différent sera incorporé dans la protéine. Cela pourrait altérer le pliage et la fonction de la protéine. Ces types de changements mononucléotidiques sont appelés mutations ponctuelles.
- Si de petits fragments d'ADN sont totalement absents, ce que l'on appelle une délétion, l'ARN muté produira une protéine avec un fragment interne manquant.

HÉRÉDITÉ DE LA SMA

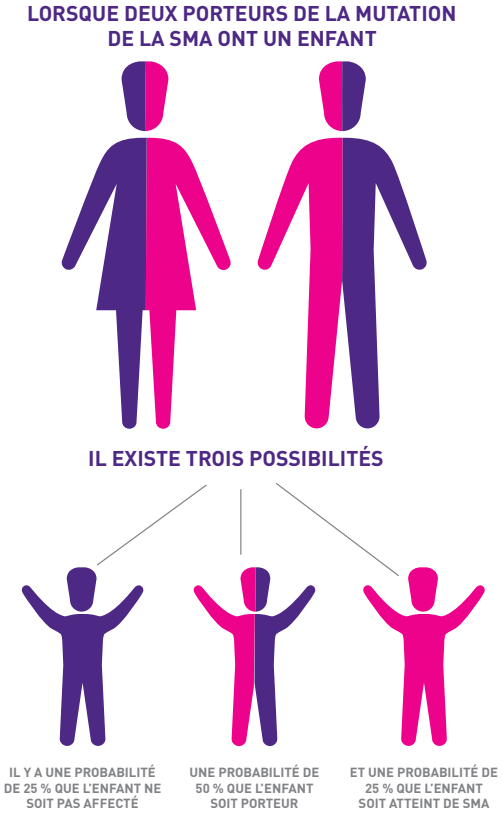
Qu'est-ce que l'hérédité ?

Dans ce contexte, nous parlons de la transmission du matériel génétique d'une génération à l'autre. Ce matériel génétique est conditionné dans des chromosomes. Une personne hérite de la moitié de ses chromosomes du père biologique (provenant du sperme) et de l'autre de la mère biologique (provenant de l'ovule). Nous avons deux chromosomes X si nous sommes des femmes et un chromosome X et un chromosome Y si nous sommes des hommes.

Un trait génétique peut être dominant ou récessif.

- **La** transmission autosomique dominante fait référence à un trait transmis à un enfant par un ou les deux parents qui ont ce trait. Le terme « autosomique » signifie que le gène est situé sur l'un des chromosomes non sexuels (pas sur le chromosome X ou Y). Le terme « dominante » signifie qu'une copie unique du trait ou qu'une mutation associée à la maladie est suffisante pour provoquer le trait ou la maladie. Ce trait est dominant par rapport aux autres traits.

- **La transmission récessive** autosomique fait référence à un trait transmis par les deux parents qui portent un gène muté et ne montrent pas le trait. Deux copies de la mutation sont nécessaires pour provoquer le trait ou la maladie. Généralement, chaque parent qui n'a pas le trait ou la maladie porte chacun une copie mutée du gène. Deux copies défectueuses ensemble présenteront le trait ou la maladie chez l'enfant (voir figure 4).



La figure 4 montre la transmission récessive de la SMA entre 2 personnes qui sont porteuses de la SMA. Chacune possède un gène SMN1 fonctionnel et un gène SMN1 défectueux. Pour chaque grossesse, il existe une probabilité de 25 % d'avoir un enfant atteint de SMA, une probabilité de 50 % d'avoir un enfant porteur de SMA et une probabilité de 25 % d'avoir un enfant non touché et non porteur. Avoir un enfant atteint de SMA est également possible entre un porteur de SMA et une personne atteinte de SMA, ou entre 2 personnes atteintes de SMA.

Comment la SMA est-elle héritée ?

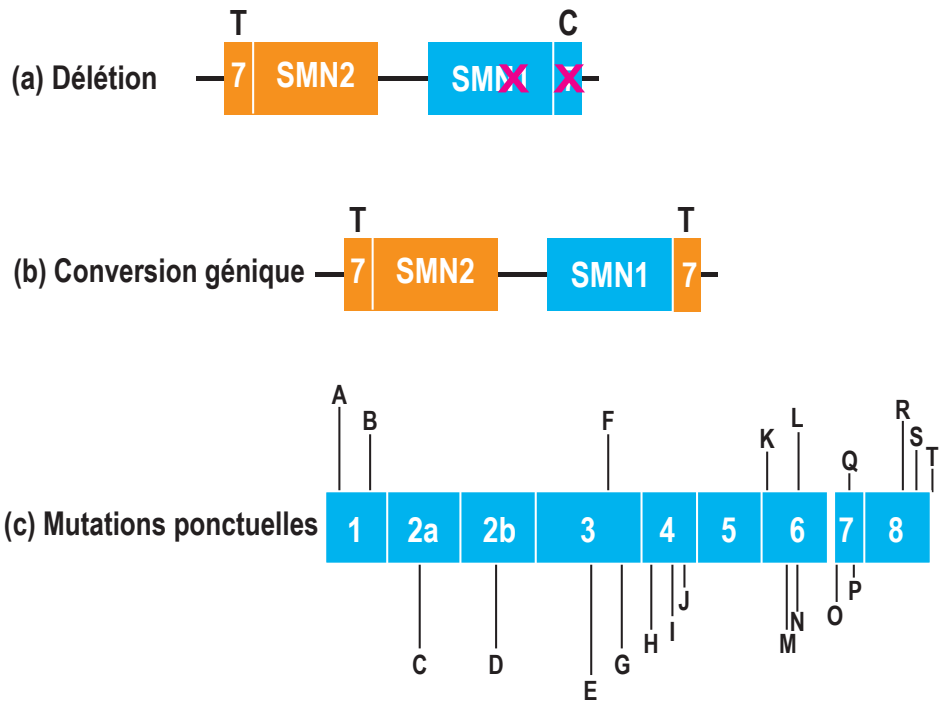
La SMA est une maladie génétique autosomique récessive causée par des mutations du gène SMN1 (neurone moteur de survie) qui se trouve sur le chromosome 5. Pour être atteint de SMA, un individu hérite de deux gènes SMN1 défectueux, un de chaque parent. On parle souvent de 5q-SMA, qui fait référence à l'emplacement du gène sur le chromosome 5, le bras long q.

Les parents d'une personne atteinte peuvent avoir une SMA (2 gènes SMN1 défectueux), ou ils peuvent n'avoir qu'un seul gène SMN1 non fonctionnel, et par conséquent ils n'expriment pas le trait et ne sont pas atteints de SMA. Les personnes qui ont un gène SMN1 non fonctionnel sont dites « porteuses ». On estime qu'environ 1 personne sur 50 dans le monde est porteuse de la SMA. La SMA touche toutes les origines ethniques et les deux sexes.

Quelle est la base génétique de la SMA ?

La SMA est une maladie autosomique récessive, ce qui signifie que les personnes atteintes de cette maladie ont généralement hérité d'un gène SMN1 non fonctionnel de chacun de leurs parents. La plupart des mutations responsables de la SMA sont des mutations ou des délétions (voir figure 5).

- Une délétion implique l'élimination partielle ou complète du gène SMN1 (voir figure 5a).
- Dans une conversion génique, le gène SMN1 est « converti » en gène SMN2, car le nucléotide « C » dans l'exon 7 est transformé en nucléotide « T » (voir figure 5b).
- Les mutations restantes qui causent la SMA sont des mutations ponctuelles qui n'affectent que quelques nucléotides du gène SMN1 (voir figure 5c).



La figure 5 illustre les trois types de mutations de SMN1 : (a) les X indiquent une délétion. Une délétion supprime une partie ou la totalité du gène SMN1. (b) Dans le cas d'une conversion génique, le gène SMN1 a été converti en gène SMN2 (indiqué par le changement nucléotidique de C à T). (c) Des mutations ponctuelles peuvent être présentes dans le gène SMN1, mais à une fréquence beaucoup plus faible que les deux autres types de mutations. Les emplacements des mutations ponctuelles qui ont été trouvées dans le gène SMN1, représentés par les lettres A à T, sont présentés ci-contre.

Figure publiée avec l'aimable autorisation du Dr Louise Simard, PhD, Université du Manitoba

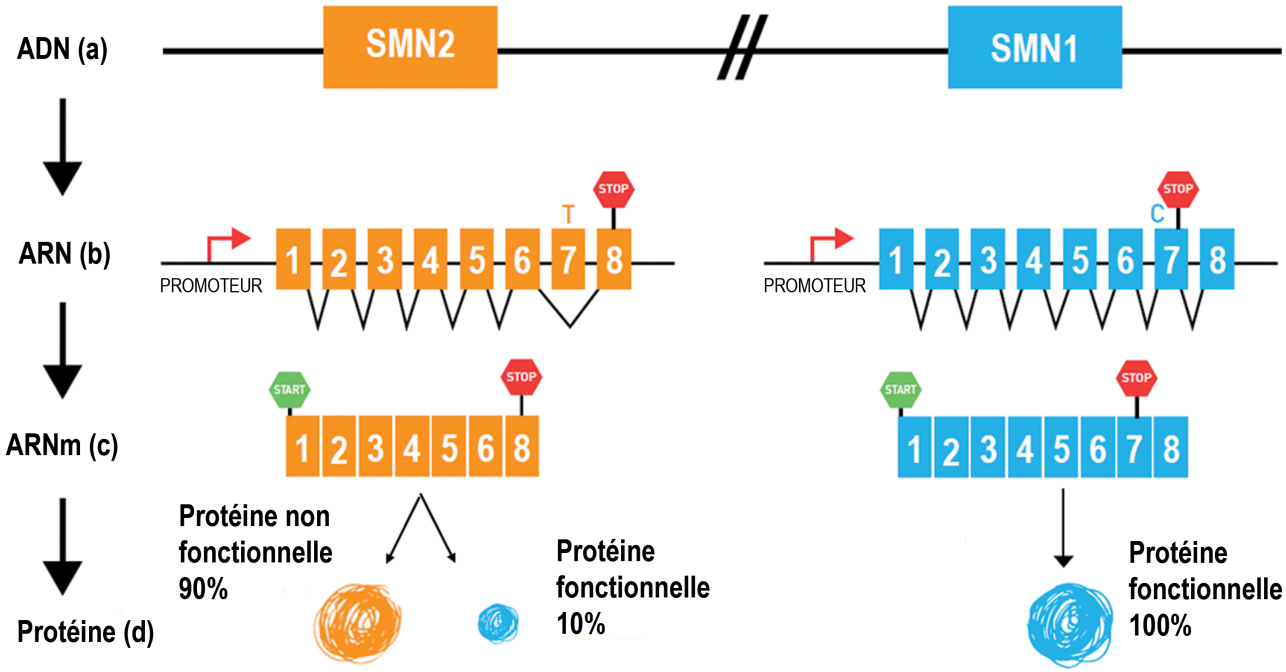
En cas de délétion et de conversion génique, les personnes atteintes de SMA sont dépourvues d'une partie du gène SMN1, l'exon 7. L'ADN est composé d'introns et d'exons. Pendant le processus de fabrication d'une protéine, les introns sont éliminés et les exons sont épissés ensemble et codés pour la protéine résultante. Lorsque l'exon 7 est absent des deux chromosomes, on parle « d'absence homozygote de l'exon 7 du gène SMN1 ». Par conséquent, les personnes atteintes de SMA produisent des quantités insuffisantes de protéine SMN pleine longueur.

Ces deux types de mutations (délétions et événements de conversion génique) sont les types les plus fréquents trouvés dans le SMN1. Environ 95 % des personnes atteintes de 5q-SMA présentent ces deux types de mutation et ces mutations sont facilement détectées par le test de diagnostic actuel de SMA, car elles entraînent toutes deux la perte de l'exon 7 du SMN1.

Environ 5 % des personnes atteintes de 5q-SMA présentent une mutation de délétion ou de conversion génique sur un chromosome et une mutation ponctuelle sur l'autre chromosome. Une personne présentant cette combinaison de mutations ne sera pas diagnostiquée comme étant atteinte de SMA avec le test de diagnostic de SMA, car le test de diagnostic ne détecte pas de mutations ponctuelles et le résultat montrera une seule copie du gène SMN1. Pour cette personne, des analyses génétiques supplémentaires avec des analyses de la séquence génétique de SMN1 seront nécessaires (voir Tests génétiques).

Qu'en est-il du SMN2 ?

À côté du gène SMN1, il existe un gène presque identique, SMN2. Comme SMN1, SMN2 produit une protéine SMN fonctionnelle, mais seulement 10 à 15 % du temps. Le nombre de copies du gène SMN2 varie au sein de la population. Il a été démontré que le nombre de copies du gène SMN2 qu'une personne possède modifiait la sévérité de la SMA, bien qu'il existe des exceptions. Les personnes atteintes de SMA ont au moins une copie du gène SMN2. Le gène SMN2 peut être considéré comme une sauvegarde de la fonction du gène SMN1 perdue chez les personnes atteintes de SMA.



La figure 6 montre (a) un schéma d'une partie du chromosome 5 qui contient les deux gènes SMN. (b) La différence majeure entre les deux gènes SMN est le remplacement d'un nucléotide C (SMN1) par un nucléotide T (SMN2) dans l'exon 7. Les gènes SMN sont activés par leurs promoteurs respectifs (zones d'ADN qui activent les gènes) au cours d'un processus appelé transcription. (c) La transcription aboutit à un ARN préliminaire qui contient un plan intermédiaire pour la production de protéines. L'ARN préliminaire subit un épissage de l'ARN pour éliminer des fragments d'ARN appelés introns qui ne font pas partie du plan de la protéine. Les régions restantes du plan sont appelées exons. Vous pouvez remarquer que l'exon 7 est manquant dans l'ARNm du SMN2, en raison d'un épissage défectueux de l'ARN. En revanche, SMN1 fabrique l'ARNm qui inclut l'exon 7. (d) La traduction est le processus de fabrication de la protéine à partir du message final de l'ARNm. L'ARNm de SMN1 est complet et produit une protéine entièrement fonctionnelle. Cependant, l'ARNm de SMN2 ne contient pas l'exon 7 et, par conséquent, la majorité des protéines produites sont plus petites et non fonctionnelles. Une très petite quantité de protéines fonctionnelles est produite à partir de SMN2.

Figure modifiée et fournie avec l'aimable autorisation de Louise Simard, PhD, Université du Manitoba

ANALYSES GÉNÉTIQUES

Que peut-on attendre d'une analyse génétique pour la SMA ?

L'analyse génétique est un processus volontaire au cours duquel un échantillon d'ADN est prélevé et analysé. Il peut s'agir d'un écouvillon buccal (de la bouche), d'échantillons de salive, de sang ou prénataux. L'analyse peut confirmer un diagnostic ou le statut de porteur de SMA.

Il existe différents types d'analyses génétiques liés à la SMA :

- **Test diagnostique :** Confirme si vous êtes atteint(e) de SMA.
- **Test familial :** Confirme si vous avez la mutation spécifique identifiée dans votre famille.
- **Porteur :** Confirme si vous êtes porteur de la SMA.
- **Test prénatal :** Détermine si votre enfant à naître est atteint de SMA héréditaire.

L'un des principaux bénéfices de l'analyse génétique est la confirmation précoce d'un diagnostic suspecté de SMA. Il est important de procéder à des analyses supplémentaires si l'on suspecte une SMA et si les analyses diagnostiques initiales sont négatives. Par exemple, une personne présentant des symptômes de SMA et une analyse génétique de diagnostic qui montre une copie du gène SMN1 doit se prêter à d'autres tests qui comprennent généralement le séquençage du gène SMN1. Environ 5 % des personnes atteintes de SMA présentent des mutations ponctuelles qui ne sont pas identifiées par les analyses génétiques typiques de la SMA. Un diagnostic précoce permet un traitement précoce, ce qui entraîne de meilleurs résultats.

Bien que les analyses génétiques de confirmation fournissent un diagnostic, les analyses peuvent ne pas déterminer à quel moment les symptômes apparaîtront ou la sévérité de la SMA. Il est important de parler à un conseiller en génétique, car il peut aider à comprendre les bénéfices, les risques et les limites des analyses génétiques. Trouvez un conseiller en génétique par l'intermédiaire de la Société nationale des conseillers en génétique (National Society of Genetic Counselors) sur le site www.nsgc.org/page/find-a-genetic-counselor.

Test du porteur de la SMA

Comme mentionné précédemment, on estime qu'une personne sur 50 est porteuse de la SMA. Même si le test du porteur montre qu'une personne a deux copies de SMN1, certaines personnes ont deux copies de SMN1 sur un seul chromosome, et aucune copie de SMN1 sur le deuxième chromosome. Cette personne sera porteuse, mais comme deux gènes SMN1 sont sur un chromosome, le statut de porteur ne sera pas détecté par les tests de porteur actuels. Cela se produit environ 2 à 3 % du temps.

Une mutation nouvelle ou « de novo » est une mutation qui survient dans l'ovule ou le sperme, mais la même mutation n'est pas présente chez les parents. Dans ce cas, de nouvelles mutations sont détectées dans environ 2 % des familles atteintes de SMA.

La sensibilité du test du porteur de la délétion de SMN1 n'est pas de 100 %, car les situations suivantes ne peuvent pas être détectées : l'existence de deux gènes SMN1 sur un chromosome, les mutations ponctuelles de SMN1 et les mutations de SMN1 de novo. Le test du porteur de la délétion de SMN1 peut détecter environ 95 % des porteurs dans la population générale.

Si l'un ou les deux parents sont négatifs pour le dépistage des porteurs, cela réduit considérablement (mais n'élimine pas) le risque d'avoir une grossesse touchée par la SMA.

Options préconceptionnelles et prénatales pour les couples identifiés comme porteurs

Des options d'analyses génétiques prénatales, telles que le prélèvement de villosités choriales (PVC) et l'amniocentèse, sont disponibles pour déterminer si une grossesse est à risque d'être touchée par la SMA. Pour plus d'informations, consultez votre professionnel de santé.

Les analyses génétiques préconceptionnelles, tels que le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI), sont une option de reproduction qui a permis aux couples qui sont tous deux porteurs de poursuivre des grossesses en sélectionnant des embryons confirmés comme n'étant pas affectés. Cette méthode implique la fécondation in vitro (FIV) de l'ovule et des spermatozoïdes du couple, suivie de biopsies de l'embryon sur une seule cellule. La cellule unique, retirée de l'embryon précoce, fait l'objet d'analysess génétiques pour la SMA. Les embryons qui ne sont pas affectés par la SMA sont utilisés pour l'implantation.

Si vous informez votre professionnel de santé dès le début d'une future grossesse, vous pourrez être orienté(e) plus tôt vers un centre de conseil génétique prénatal pour obtenir plus d'informations sur les possibilités de dépistage.

L'amniocentèse est le type de test prénatal le plus fréquent. Ce test est généralement réalisé entre 15 et 20 semaines de grossesse. Une aiguille très fine est insérée dans l'abdomen de la femme et une petite quantité de liquide amniotique entourant le fœtus est prélevée. Ce liquide contient des cellules fœtales qui sont utilisées pour obtenir de l'ADN afin de rechercher des maladies génétiques telles que la SMA.

Le prélèvement de villosités choriales (PVC) est généralement effectué dès la 10e à 13e semaine de grossesse. On utilise un cathéter inséré dans le col de l'utérus ou une aiguille très fine inséré dans l'abdomen pour extraire des échantillons des structures en forme de doigts qui forment le placenta (les villosités choriales). Une fois extraites, ces cellules sont utilisées pour préparer l'ADN, puis déterminer si un fœtus est atteint d'une maladie génétique telle que le SMA.

CURE SMA

Cure SMA est une organisation à but non lucratif et le plus vaste réseau à travers le monde de familles, de cliniciens et de chercheurs collaborant en vue de faire progresser la recherche contre la SMA, de soutenir les personnes affectées/soignants et d'informer le grand public ainsi que les communautés professionnelles à propos de la SMA.

Cure SMA est une ressource pour un soutien non biaisé. Nous sommes là pour aider toutes les personnes souffrant de SMA ainsi que leurs proches, sans préconiser aucun choix ni décision particulier(ère). Les personnes et les soignants font des choix différents concernant ce qui est le mieux dans leur situation, en fonction de leurs croyances personnelles. Les parents ainsi que d'autres membres importants de la famille doivent pouvoir exprimer ce qu'ils ressentent concernant ces sujets et poser des questions à leur équipe de prise en charge de la SMA. De telles décisions ne sauraient être prises à la légère et toutes les options doivent être soigneusement envisagées et soupesées. Tous les choix liés à la SMA sont extrêmement personnels et doivent correspondre aux valeurs personnelles, ainsi qu'à ce qui est préférable pour chaque personne et ses soignants.

N'oubliez pas que votre équipe de soins et Cure SMA sont là pour vous aider. Afin d'en apprendre davantage, veuillez vous reporter aux autres livrets disponibles de la série Soins :

- Notions de base concernant la respiration
- Choix de prise en charge
- Système musculosquelettique
- Notions de base concernant la nutrition
- Comprendre la SMA

twitter.com/cureSMA

@curesmaorg

facebook.com/cureSMA

youtube.com/user/FamiliesofSMA1

www.linkedin.com/company/families-of-sma

Dernière mise à jour septembre 2020

cure SMA

800.886.1762 • Fax 847.367.7623 • info@cureSMA.org • cureSMA.org