

Effet fondateur et estimation de l'âge de la mutation fondatrice dans trois pays Maghrébins: à propos de 66 patients atteints du syndrome d'Allgrove

F. Kallabi ^a, A. Tebaibia ^b, L. Boudjella ^c, N. Mahfoudh ^d, A. Kamoun ^d, L. Gaddour ^d, S. Amoura ^e, M. Bouali- Benhalima ^e, A. Winbo ^f, L. Keskes ^a, H. Kamoun ^g

Email: fakhrikallabi@yahoo.fr

^a Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine, Faculté de Médecine de Sfax, TUNISIE ; ^b Service de Médecine Interne, EPH-hôpital Bachir Mentouri de Kouba, Faculté de Médecine, Université d'Alger, ALGÉRIE ; ^c Unité d'Immunologie, CHU de Blida, Université de Saad Dahleb Blida, ALGÉRIE ; ^d Département d'Immunologie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, TUNISIE ; ^e Service d'Immunologie, CHU Mustapha Bacha, Université d'Alger, ALGÉRIE ; ^f Département des Sciences Cliniques de Pédiatrie, Université d'Umeå, SUÈDE ; ^g Service de Génétique Médicale, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, TUNISIE.

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 (c.1331+1G>A) a été identifiée chez des familles Maghrébines.

OBJECTIFS

Les objectifs de notre travail sont:

- ❖ L'étude moléculaire et génétique du syndrome d'Allgrove chez des patients Maghrébins.
- ❖ Etude de la corrélation génotype- phénotype.
- ❖ Estimation de l'âge de la mutation majoritaire dans chaque pays et dans le Nord Afrique.

PATIENTS & METHODES

Dans notre étude, on a recruté 66 patients Nord Africains (26 Tunisiens + 7 Libyens + 33 Algériens) atteints du syndrome d'Allgrove. L'analyse moléculaire cible directement la mutation fréquente c.1331+1G>A du gène AAAS, elle est basée sur une amplification par PCR puis une digestion enzymatique et séquençage. En utilisant la technique RT-PCR, on a analysé l'effet de cette mutation majoritaire sur le mécanisme d'épissage et la production des ARNm. Pour confirmer la présence d'un effet fondateur, on a analysé trois marqueurs microsatellites STR (D12S96, D12S1604 and D12S359) près de la mutation fréquente et pour estimer l'âge de cette mutation on a utilisé le programme DMLE software V2.3.

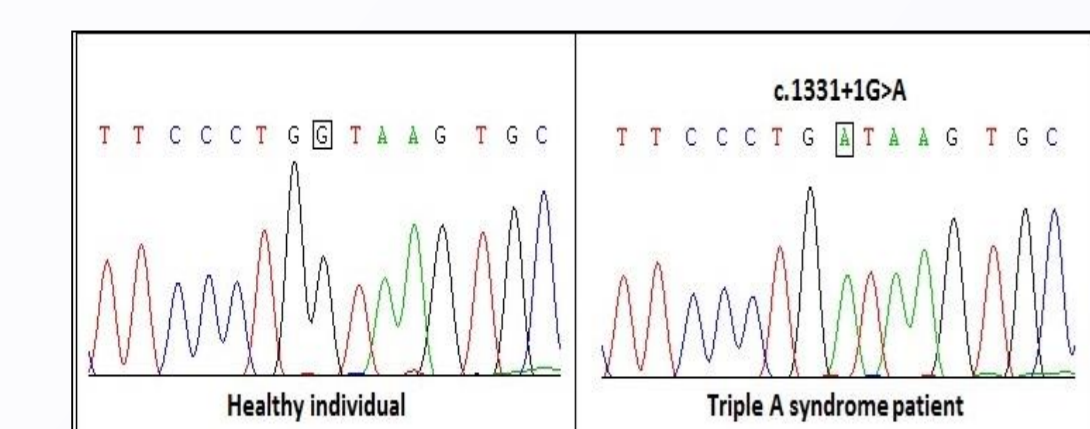
RESULTATS

Mutations du gène AAAS

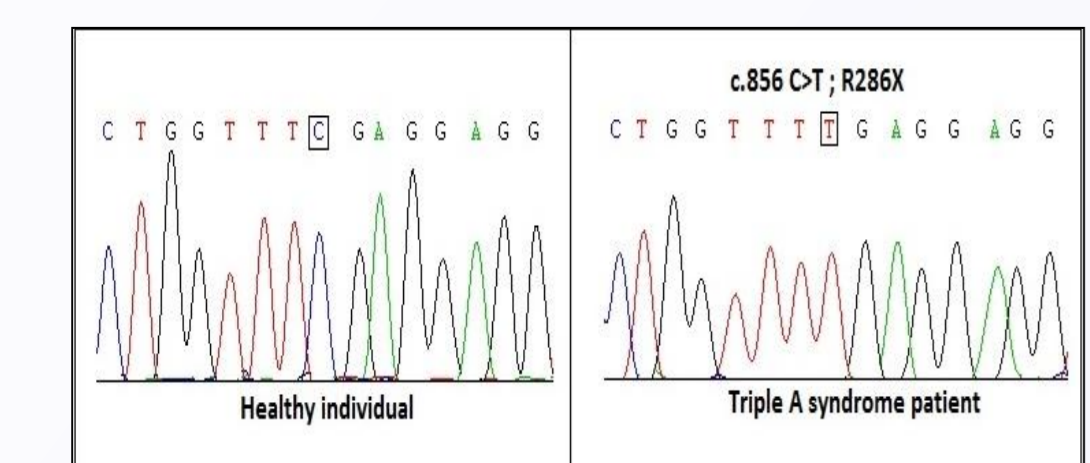
Identification de la mutation c.1331+1G>A par PCR-RFLP

Corrélation génotype-phénotype

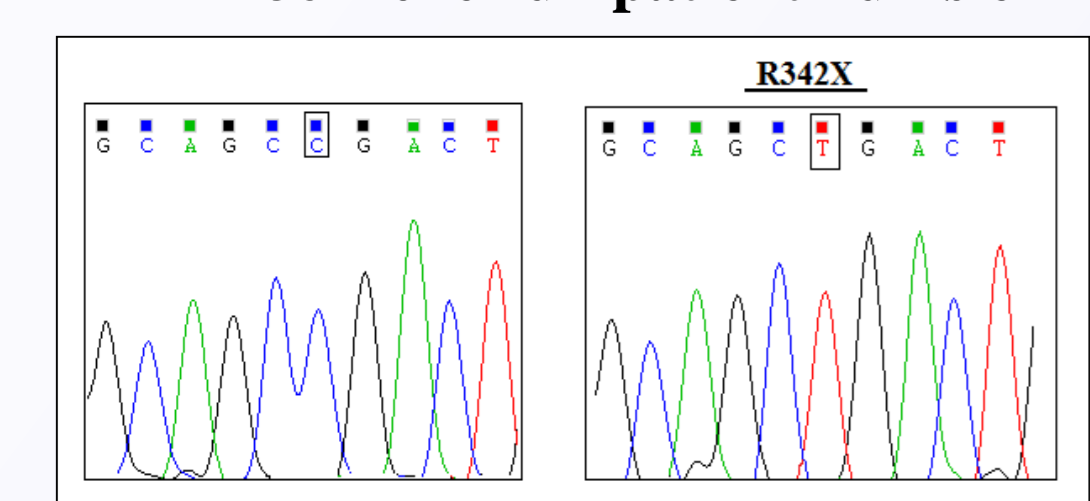
Estimation de l'Age de la mutation fréquente



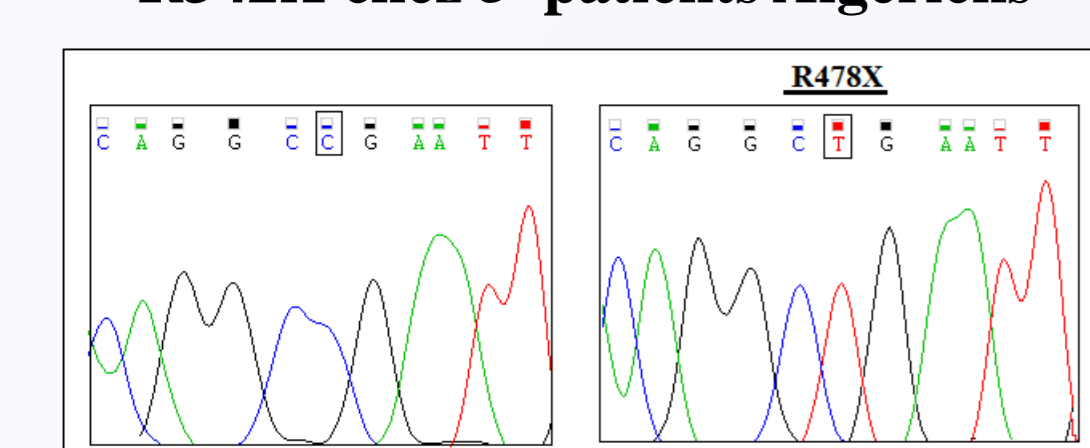
Identification de la mutation c.1331+1G>A chez 58/66 (88%) Nord Africains patients (25/26 Tunisiens, 26/33 Algériens, 7/7 Libyens)



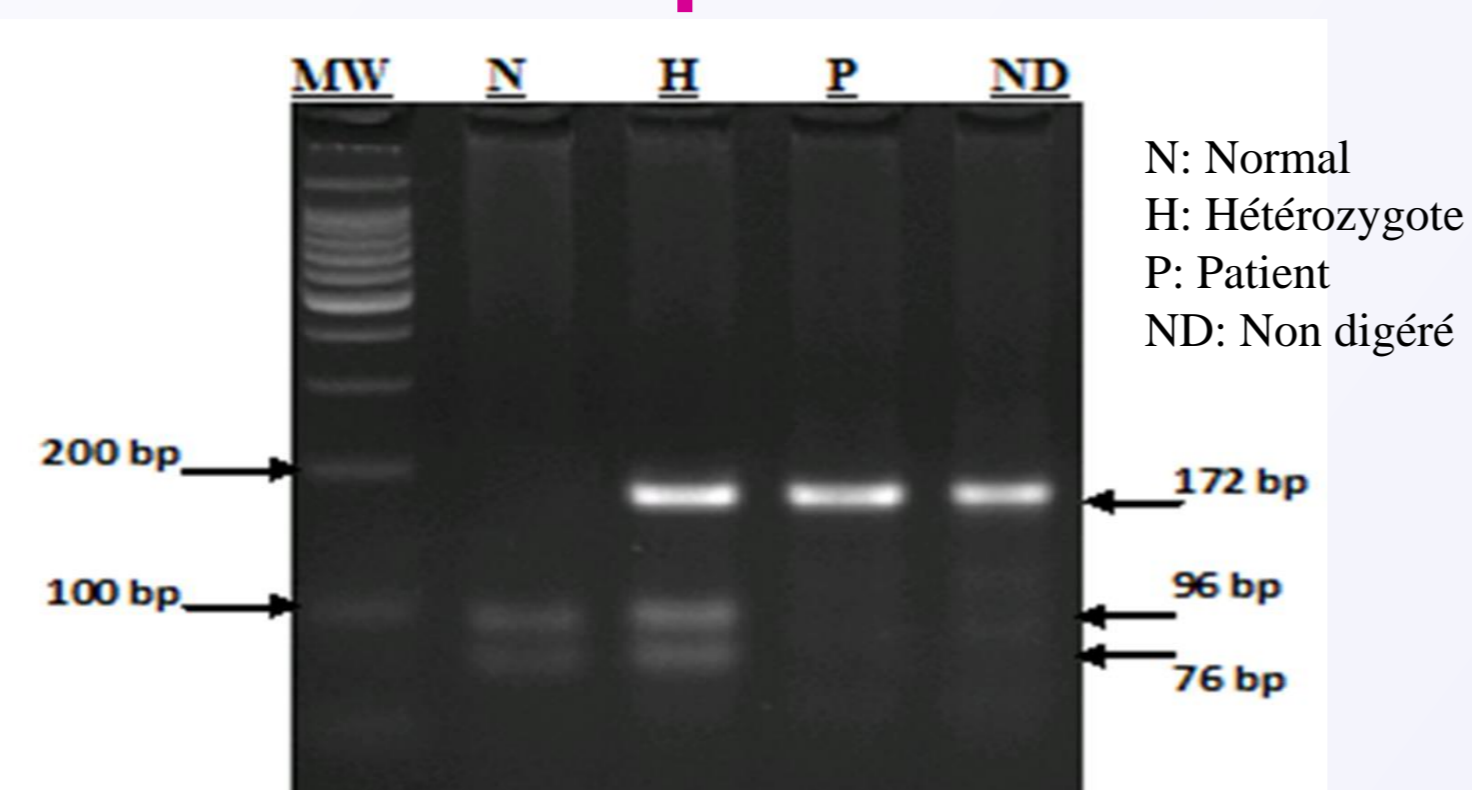
Identification de la mutation R286X chez un patient Tunisien



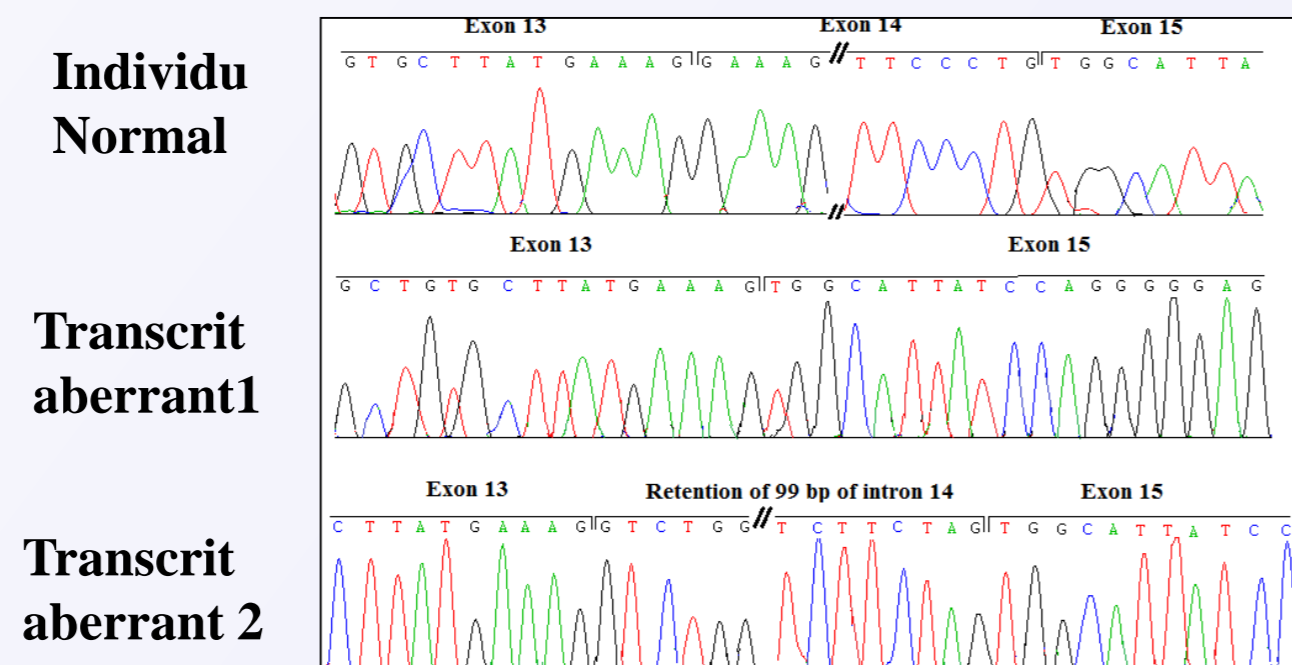
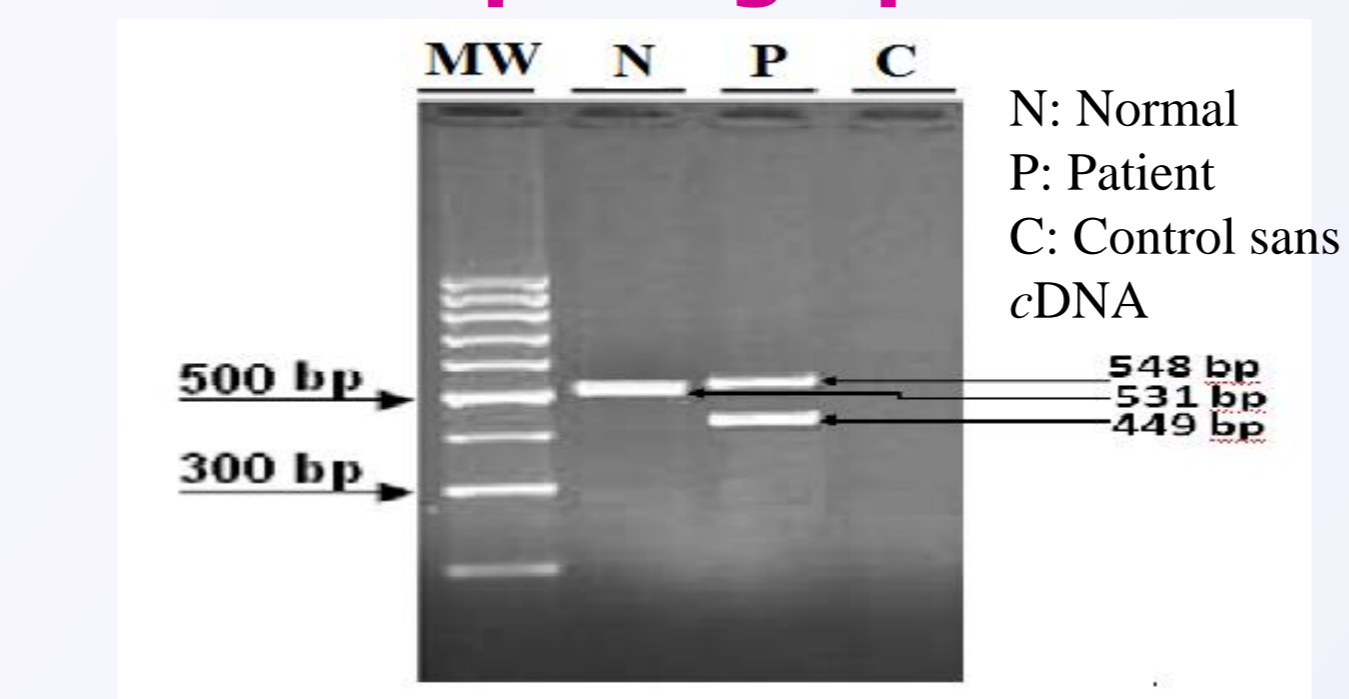
Identification de la mutation R342X chez 5 patients Algériens



Identification de la mutation R478X chez 2 patients Algériens



Effet de la mutation c.1331+1G>A sur l'épissage par RT-PCR

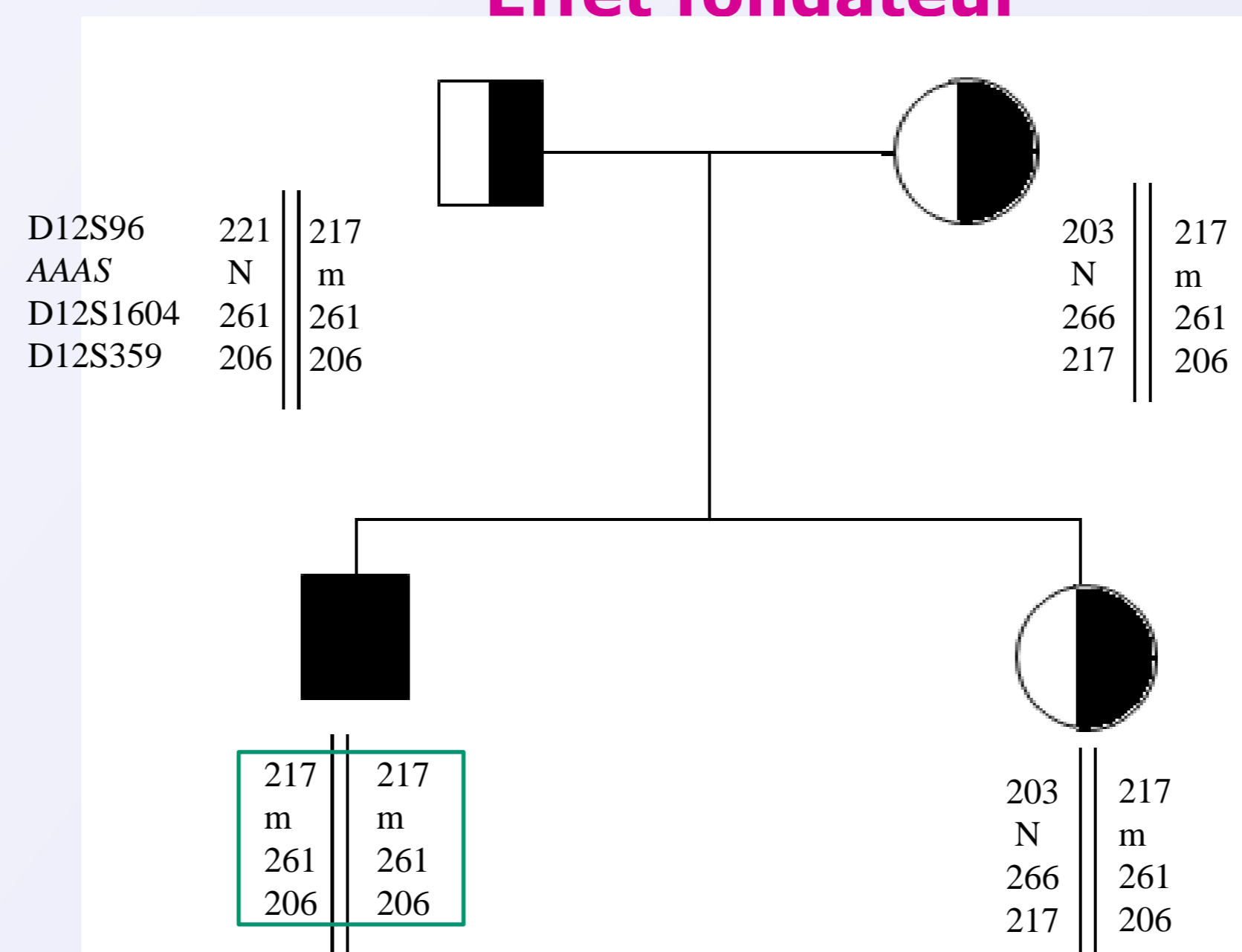


Production de 2 transcrits anormaux:
- Transcrit avec saut d'exon 14
- Transcrit avec saut d'exon 14 + rétention de 99 pb de l'intron 14

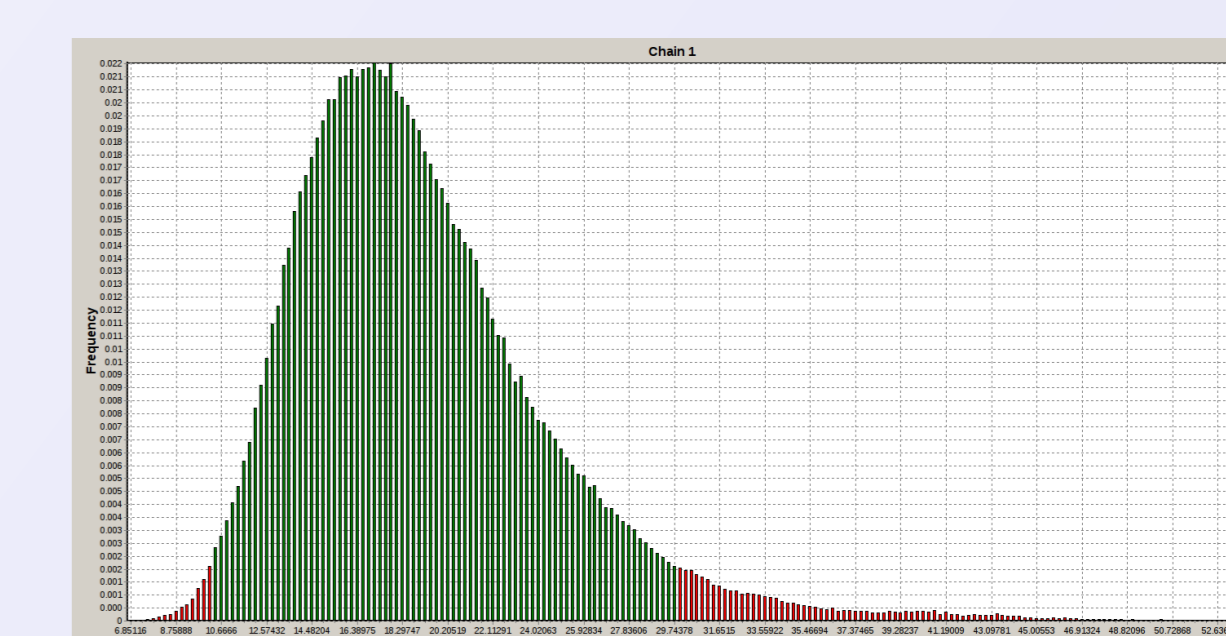
Chez nos patients avec la mutation c.1331+1G>A, on observe:

- Chez les patients Algériens: 5 différents phénotypes: (ala+, ach+, add+, neur+); (ala+, ach+, add+, neur-); (ala+, ach+, add-, neur+); (ala+, ach-, add+, neur-) and (ala+, ach-, add+, neur+).
- Chez les patients Tunisiens: 3 différents phénotypes: (adr+, ach+, ala+, neur+); (adr+, ach+, ala+, neur-) and (adr+, ach-, ala+, neur-).
- Chez les patients Libyens: un seul phénotype: (adr+, ach+, ala+, neur-).

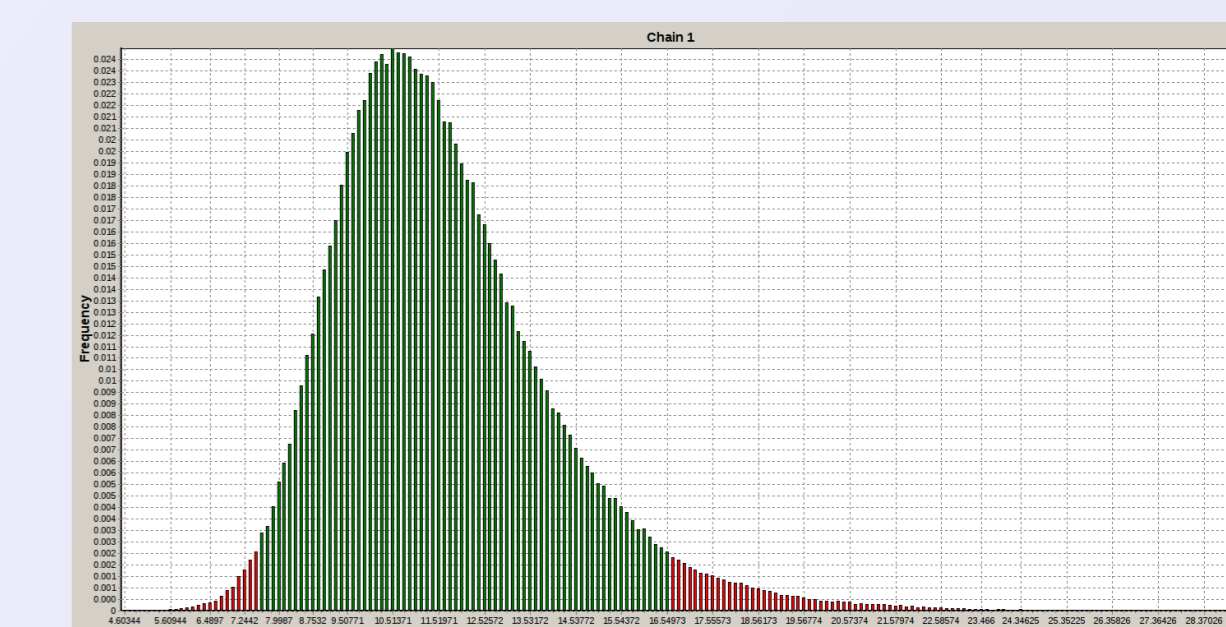
Effet fondateur



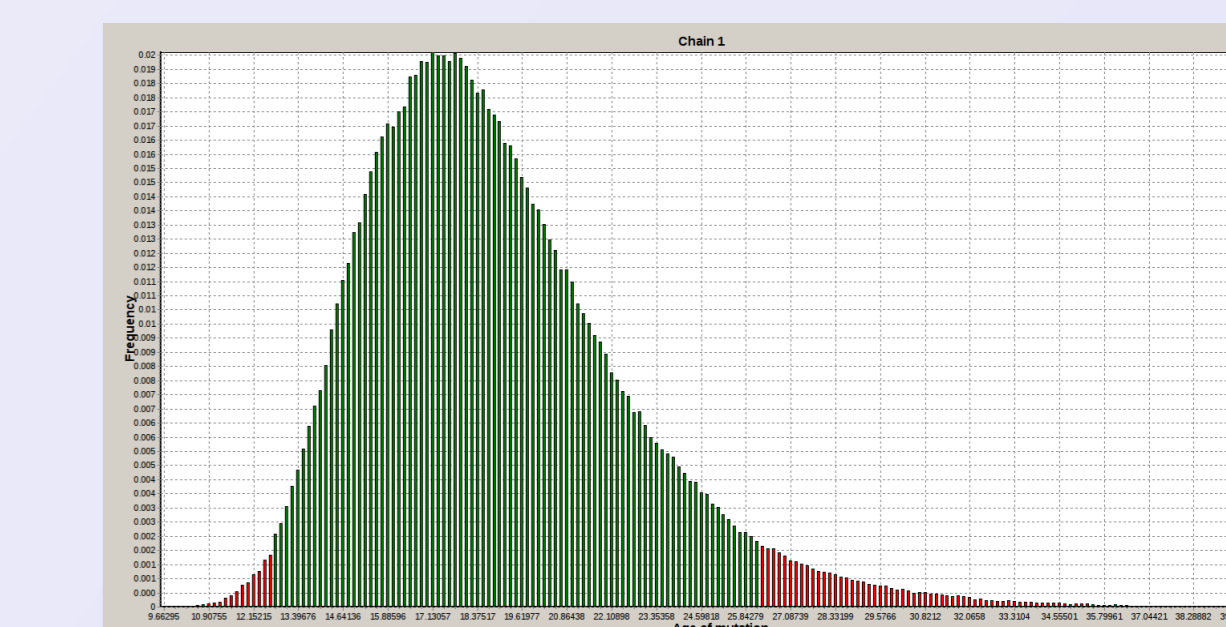
Le génotype D12S359 (206/206) ségrège avec la mutation c.1331+1G>A chez tous les patients



Tunisie p=0.41 [11-18-30]
Age (yrs): mean 450 (95% CI 275-750)



Algérie p=0.13 [08-11-17]
Age (yrs): mean 275 (95% CI 200-425)



Nord Afrique (Tunisie, Algérie +Libye)
p=0.2 [13-18-26]
Age (yrs): mean 450 (95% CI 325-650)

DISCUSSION

L'analyse moléculaire a montré que: 25 patients tunisiens, 7 patients libyens et 26 patients algériens sont homozygotes et tous les parents pour la même mutation c.1331 + 1G> A. L'analyse de génotypage a confirmé qu'il y a un effet fondateur dans le syndrome Allgrove en Afrique du Nord causée par la mutation c.1331 ancestrale + 1G> A. Il n'y a pas de corrélation génotype -phénotype dans le syndrome Allgrove. La mutation c.1331 + 1G> a été estimée à approximativement de 450 ans en Tunisie et 275 ans en Algérie suggérant que la mutation est apparue d'abord en Tunisie, puis a été propagée à l'Algérie. Cette mutation a également été observée dans les familles de l'Espagne, le Mexique, le Brésil et Porto Rico suggérant que cette mutation est apparue dans le sud de l'Espagne est ensuite propagée à l'Afrique du Nord pendant l'immigration andalouse au début du XVII siècle et au sud de l'Amérique dans la colonisation du centre et Amérique du Sud par les espagnols. Ces résultats sont en discordance avec les résultats de Tullio Pelet, qui a suggéré que cette mutation daterait 2400 ans (Tullio Pelet et al, 2000) ou l'étude de Genin qui a montré que cette mutation daterait entre 1000 et 1175 ans et que cette mutation est venue de la péninsule arabe lors des immigrations des tribes de banou Hilel en XI ème siècle (Genin et al , 2004). Cette mutation majeure est une substitution à la position +1 de l'intron 14 qui abolit le site donneur d'épissage et produit deux transcrits anormaux de différentes tailles.

CONCLUSIONS

Le Syndrome 3A est une maladie génétique autosomique récessive se produisant en raison de mutations dans le gène AAAS, entraînant des manifestations phénotypiques de achalasie, addison, alacrimie et des symptômes variables d'atteinte neurologique progressive. La mutation c.1331 + 1G> A, l'une des mutations les plus décrites dans la littérature, a été initialement identifiée chez plusieurs patients d'Afrique du Nord, ce qui suggère qu'il représente une mutation fondatrice. Le test PCR-RFLP est une technique qui permet de détecter les homozygotes, les hétérozygotes sains. Puisqu'il existe une mutation majoritaire chez les patients du Nord Afrique, le test de PCR-RFLP permet un diagnostic moléculaire rapide dans un conseil génétique dans les familles à risque.
(Les auteurs déclarent pas de Conflits d'intérêts)