

### 3. La drépanocytose : la maladie génétique la plus répandue au monde (TP correction et page 110/111)

#### a) Le phénotype à l'échelle macroscopique (organisme)

Un patient vient consulter un médecin :

Il est très fatigué, essoufflé, il souffre d'infections pulmonaires chroniques, il est victime de crises douloureuses très invalidantes. Son oncle maternel présente les mêmes symptômes.

Le médecin fait un premier diagnostic de drépanocytose, une maladie génétique très répandue dans la zone intertropicale.

Le médecin s'appuie sur le tableau clinique de la maladie : les symptômes caractérisent le phénotype à l'échelle de l'organisme (macroscopique)

#### Quelques symptômes de la drépanocytose

Les premiers symptômes apparaissent vers l'âge de trois mois.

##### Anémie chronique

- Le nombre de globules rouges est inférieur de moitié à celui des individus sains, grande fatigabilité.

##### Crises vaso-occlusives

- Les globules rouges forment des bouchons qui obstruent les capillaires sanguins provoquant un apport de dioxygène et de nutriments insuffisant au niveau de différents territoires (os, abdomen, rein, cerveau, rétine, cœur...). Au niveau des membres et des extrémités (pieds, mains) cela entraîne des douleurs sévères.

##### Infections

- Les occlusions répétées des vaisseaux sanguins irriguant la rate entraînent la perte de sa fonction immunitaire. Les individus drépanocytaires sont ainsi très vulnérables aux infections pulmonaires ou osseuses.

##### Manifestations chroniques

- Troubles cardio-pulmonaires (insuffisance respiratoire, augmentation de la taille et de la fréquence cardiaques).
- Retard de croissance.
- Déficits nutritionnels (épaulement des vitamines qui interviennent dans le renouvellement cellulaire et notamment dans celui des hématies), etc.

- Une anémie chronique : manque de globules rouges qui → fatigue, problèmes pulmonaires (essoufflement), retard de croissances) et
- Une obstruction des capillaires sanguins → déficits nutritionnels, douleurs, diminution de la fonction immunitaire (→ infections chroniques)

#### b) Le phénotype à l'échelle microscopique. (Cellulaire)

Le médecin demande une analyse de sang, un frottis sanguin et un test d'Hemmel

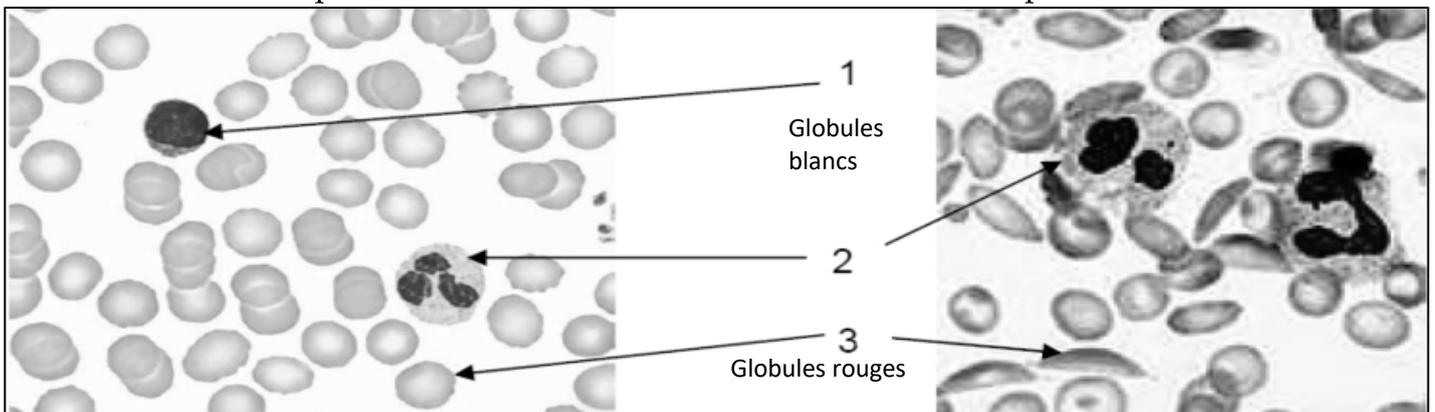
HEMATOLOGIE		Valeurs de référence	
HEMOGRAMME (COULTER)			
LEUCOCYTES	17,5	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	( 4 à 10 )
HEMATIES	3,73	10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	( 3,9 à 5,5 )
Hémoglobine	10,7	g/dl	( 12 à 15 )
Hématocrite	35,9	%	( 37 à 47 )
V.G.M.	96	μ <sup>3</sup>	( 80 à 100 )
T.C.M.H.	29	pg	( 27 à 32 )
C.C.M.H	30	g/dl	( 30 à 36 )

Observations :

- Déficit en **hématies** et **hémoglobine** (anémie)
- ↗ global en **globules blancs** (infections chroniques)

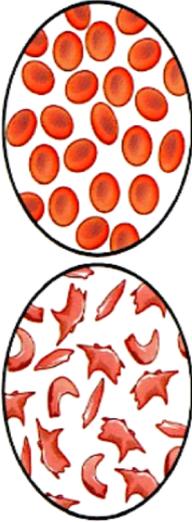
Frottis d'une personne normale

Frottis d'une personne malade



Chez la personne normale : les GR sont ronds, souples, déformables, tandis que  
 Chez la personne malade des GR sont déformés en forme de faucille, rigides, peu déformables.

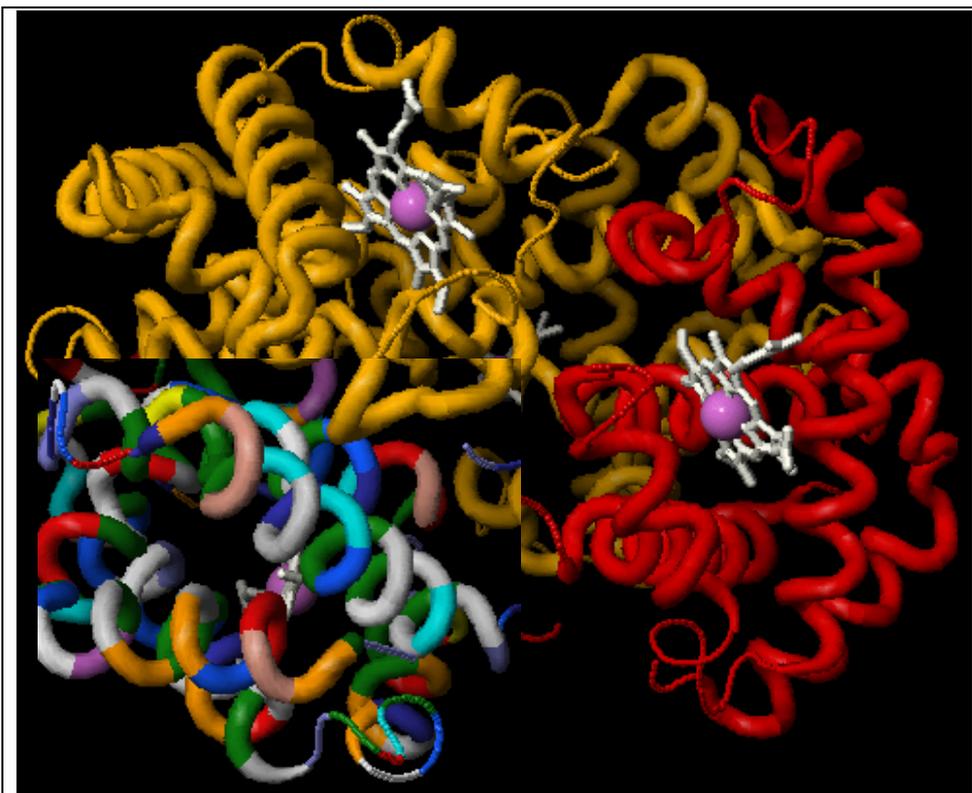
## Test d'Emmel

Les principes du test	Observation	Résultats +/- ?
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le frottis sanguin d'un patient chez qui le médecin suspecte la drépanocytose peut se révéler négatif : les hématies ont un aspect normal. On pratique alors le <b>test d'Emmel</b> qui consiste à placer les hématies dans une atmosphère appauvrie en dioxygène. On observe, en cas de drépanocytose, que les hématies prennent progressivement une <b>forme typique en faucille</b>.</li> <li>La déformation des hématies est en général réversible au début : elle disparaît lors de la réoxygénation des hématies. Progressivement, elle devient définitive suite aux lésions subies par les membranes des hématies.</li> <li>Fragilisées, ces hématies persistent peu de temps, car elles sont éliminées rapidement par l'organisme. Rigides, elles provoquent une augmentation de la viscosité sanguine et la formation de caillots sanguins à l'origine de douleurs, notamment articulaires.</li> </ul>		<p><b>Résultat négatif</b> Les GR conservent leur forme et leurs propriétés</p> <p><b>Résultat positif</b> Les GR se déforment, en milieu pauvre en O<sub>2</sub>. (→ obstruction) Elles peuvent aussi être détruites si leur déformation a provoqué des dommages de la membrane (→ anémie)</p>
<p>↑ <i>Résultats du patient</i></p>		<p>Le diagnostic de drépanocytose se confirme.</p>

- Les globules rouges se déforment en forme de faucille ce qui
  - Provoque une obstruction des capillaires sanguins
  - Entraîne la destruction et l'élimination de nombreux GR (→ anémie)

### c) Le phénotype à l'échelle moléculaire

Les globules rouges sont des cellules qui perdent leur noyau au cours de leur vie, ils sont pauvres en organites et leur cytoplasme est riche en hémoglobine dissoute.  
L'Hémoglobine (Hb) est une protéine complexe constituée de 4 chaînes protéiques (2 $\alpha$  et 2 $\beta$ ) chacune associée à un Hème contenant un atome de fer qui fixe l'O<sub>2</sub>, de façon réversible assurant ainsi sa fixation au niveau pulmonaire, son transport dans le sang et sa libération au niveau des cellules.



2 chaînes  $\alpha$

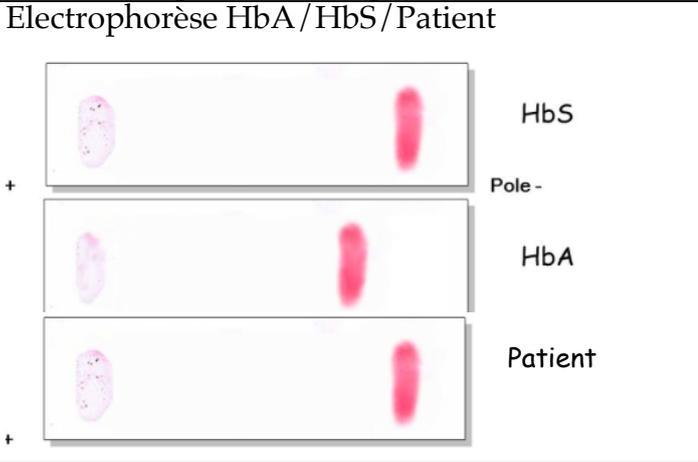
2 chaînes  $\beta$

Associée chacune à un **Hème**, portant en son centre un atome de **fer**

Le choix de colorer **par acide aminés** montre bien que chaque chaîne est une séquence d'acides aminés.  
(Ici, une chaîne  $\alpha$ )

- Le médecin demande une **électrophorèse** de l'Hb du patient, comparé à celle d'une personne normale (HbA) et malade (HbS)

Rappel : le principe de l'électrophorèse ? C'est la séparation des composants d'un mélange, dans un champ électrique en fonction de la charge électrique. (Cette charge dépend, ici, des acides aminés composants de la protéine)



- Analyse des résultats : nous voyons que HbS et HbA présentent 2 migrations différentes et l'Hb du patient correspond à HbS.
- Interprétation  
La migration étant différente, on peut en déduire que HbA et HbS ne présentent pas la même séquence d'acides aminés : ces 2 protéines sont différentes. Le patient possède l'HbS.

Pour confirmation de notre hypothèse, nous réalisons un séquençage de la  $\beta$  globine

- En utilisant les fonctionnalités du logiciel anagène, on compare les séquences des 2  $\beta$  globines

#### Affichage

beta.pro	◀▶	0	MetValHisLeuThrProGluGluLysSerAlaValThrAlaLeuTrpGlyLysValAsnValAsp
betaS.pro	◀▶	0	MetValHisLeuThrProValGluLysSerAlaValThrAlaLeuTrpGlyLysValAsnValAsp

#### Comparaison

		0	10	20	30	40	50	60	
Traitement	◀▶	0	Comparaison simple de séquences peptidiques						
beta.pro	◀▶	0	MetValHisLeuThrPro	GluGluLysSerAlaValThrAlaLeuTrpGlyLysValAsnValAsp					
betaS.pro	◀▶	0	- - - - -	Val-	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	
Sélection : 0/6 lignes									

- Analyse des résultats : on observe 2 séquences différentes, l'AA n°6 (7 si on compte la Met) est différent : **Glu→Val**

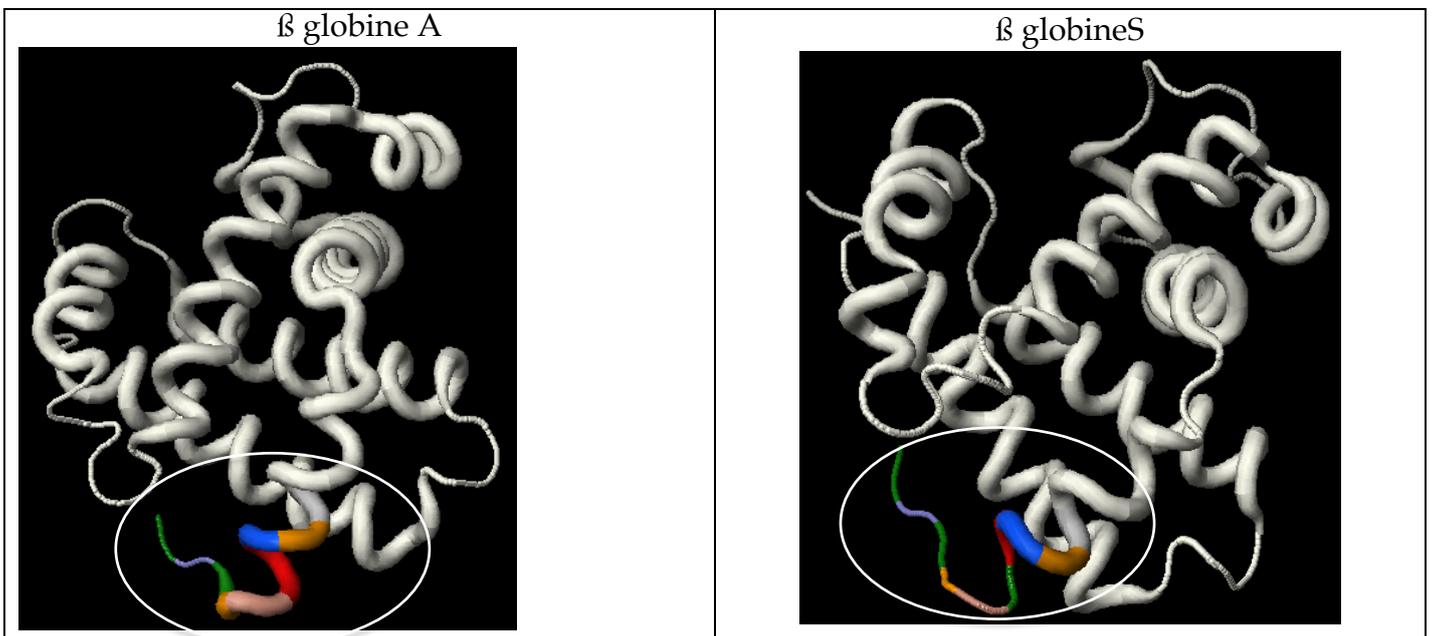
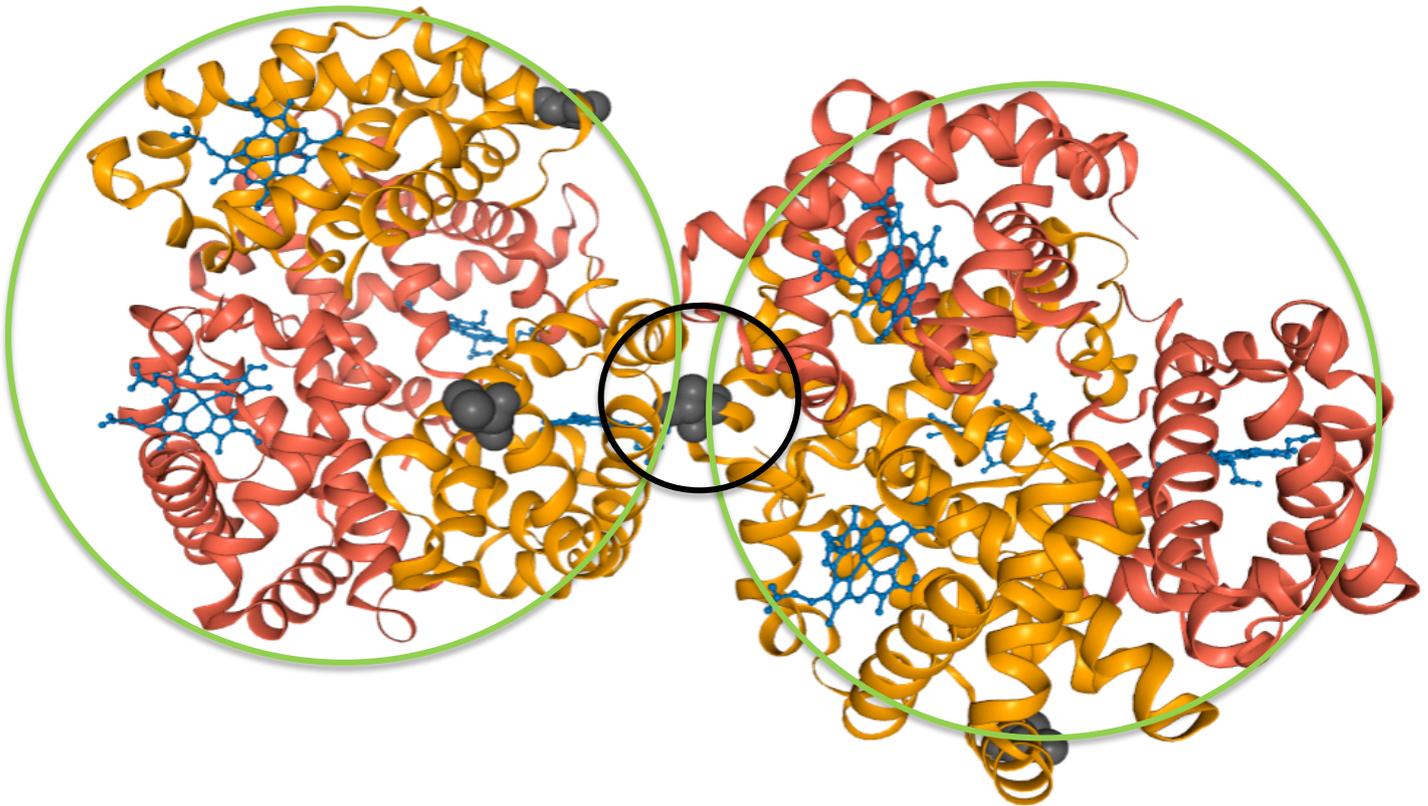


Image obtenue avec LIBMOL d'un dimère d'HbS chez un drépanocytaire (2 molécules d'Hb associées) ...:

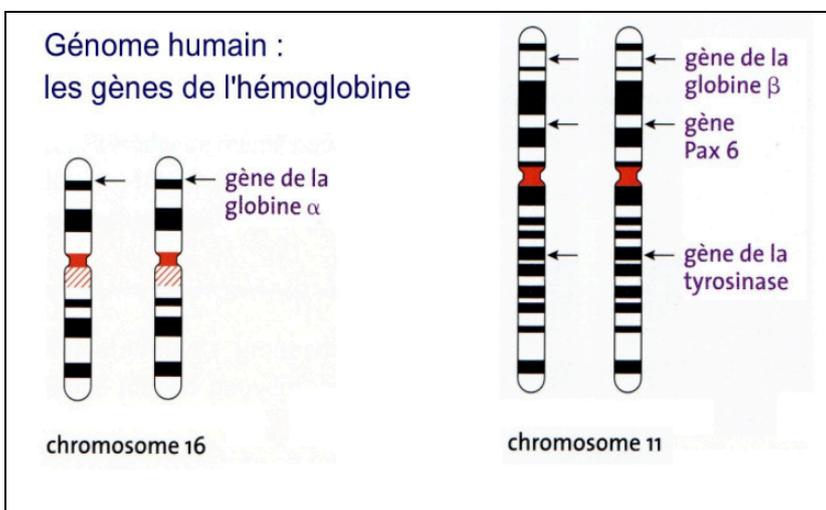


Les chaînes  $\alpha$  : en **rouge**  
 Les chaînes  $\beta$  : en **orange**  
 Les hèmes : en **bleu**

En **Noir** : les **Valines mutés**, on voit qu'une valine d'une chaîne  $\beta$ , établit des interactions avec la chaîne  $\beta$  d'une autre molécule d'Hb, ce qui entraîne **une liaison** entre les molécules d'HbS : cette liaison entraîne la **polymérisation** des molécules d'HbS, elles forment **des fibres** à l'intérieur des GR et les déforment.

La modification de la séquence de la  $\beta$  globine  $\rightarrow$  modification de forme et de fonction de la protéine : elle peut établir des liaisons avec les autre Hb qui se polymérisent entraînant la formation de fibres qui déforment, voir altèrent les GR, les rendent plus rigides et plus fragiles

#### d) Le génotype.



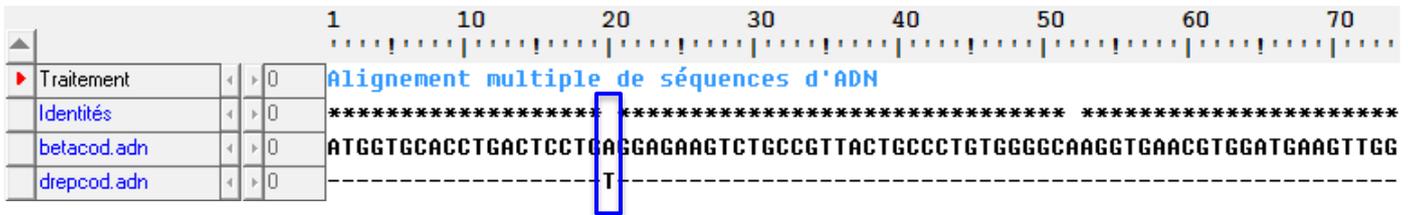
Les chaînes de Hb sont codées par des gènes.

La drépanocytose étant une maladie héréditaire, on suppose une anomalie au niveau génétique.

Le médecin demande un séquençage ADN du gène de la  $\beta$  globine

On réalise un séquençage du gène

- Analyse des résultats : on observe une **mutation au niveau du 20<sup>e</sup> nucléotide** : **A $\rightarrow$ T**



- Interprétation : la mutation a → une modification du 7<sup>e</sup> AA (GAG → Glu) alors que (GTG → Val)
- Il existe donc 2 allèles pour la β globine **HbA, normal et HbS, muté**
- C'est une **mutation ponctuelle du gène de la β globine** qui a entraîné l'apparition d'un allèle de ce gène, avec une séquence différente. Cet allèle code pour une protéine modifiée : la β globine S

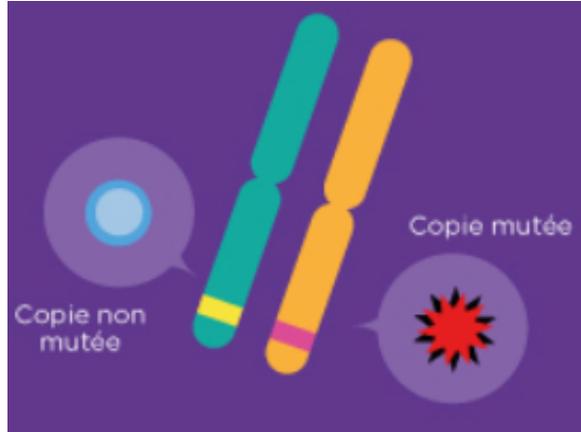
Échelle génétique	Echelle moléculaire	Echelle cellulaire	Échelle organisme
<p>Gène de la β globine :</p> <p>Allèle β globine normal</p>	<p><b>Haemoglobin</b> Normal (globular)</p>	<p><b>Red Blood Cell</b> Round (biconcave)</p> <p><b>Blood Vessels</b> Free flowing</p> <p><b>RBC</b></p>	<p><b>Phénotype normal</b></p>
	<p>β globine normale, Hémoglobine dissoute dans le cytoplasme des GR</p>	<p>GR normaux, ronds, souples déformables, pouvant circuler normalement dans les capillaires</p>	
<p>Allèle β globine muté</p> <p>Une mutation ponctuelle.</p>	<p><b>Haemoglobin</b> Clumped (fibrous)</p>	<p><b>Red Blood Cell</b> (sickle-shaped)</p> <p><b>Blood Vessels</b> Forms clots / blockages</p> <p><b>Sickle Cell</b></p>	<p><b>Phénotype drépanocytaire</b></p>
	<p>β globine mutée polymérisée Hémoglobine en fibres → Forme nouvelle → Propriété différente</p>	<p>GR déformés en forme de faucille, rigides, peu déformables, Ils se coincent dans les capillaires → des obstructions</p> <p>Ils peuvent être endommagés et détruits</p>	<p>→ Accidents vasculaires</p> <p>→ Anémie</p>

On notera que l'intensité de la maladie est liée à l'environnement : ➔ en milieu pauvre en O<sub>2</sub>

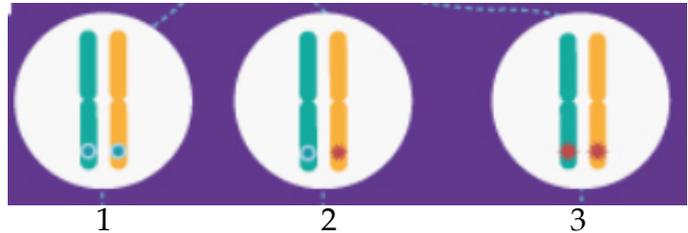
e) **La transmission de la maladie.**

Le médecin dresse l'arbre généalogique de la famille et réalise une électrophorèse

Chaque individu possède 2 chromosomes 11, donc 2 exemplaires du gène de la  $\beta$  globine

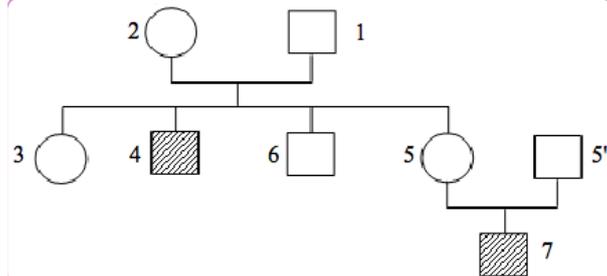


Quelles sont les combinaisons possibles ?



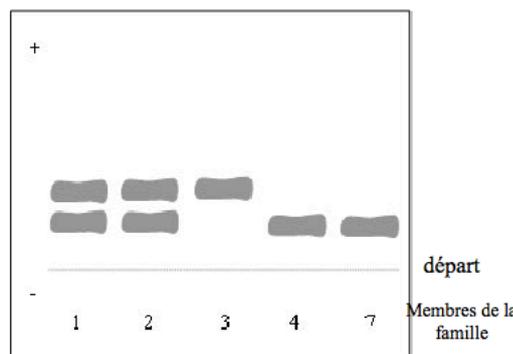
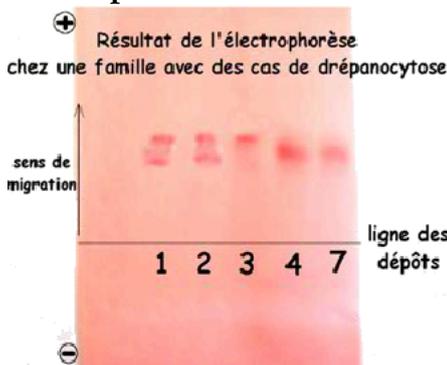
- 1 : HbA // HbA : homozygote : 100% d'HbA produite
- 2 : HbA // HbS : hétérozygote : 50% HbS et 50% HbA produites
- 3 : HbS // HbS : homozygote : 100% d'HbS produite

Arbre généalogique de la famille du patient =7



Notre patient (7) et son oncle maternel (4) sont les seuls à présenter les symptômes de la maladie

**Électrophorèse :**



➤ Le génotype des membres analysés

- 1 : A // S
- 2 : A // S
- 3 : A // A
- 4 : S // S
- 7 : S // S

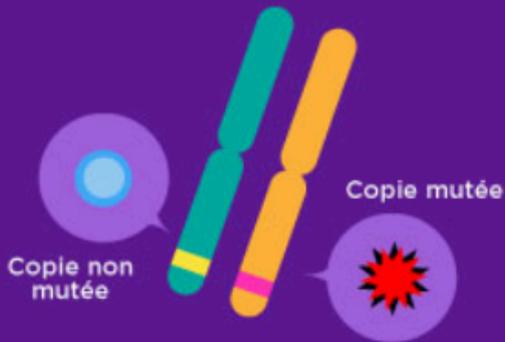
- 1, 2 : 2 taches ➔ 50% HbA et 50% HbS [phénotype normal]
- 3 : 1 tache 100% HbA [phénotype normal]
- 4, 7 : 1 tache : 100% HbS [phénotype malade]

L'allèle muté ne s'exprime que s'il est présent à l'état homozygote (à 2 exemplaires) on dit qu'il est **RECESSIF** (≠ allèle normal qui est **DOMINANT**)

Les parents, 5 et 5' portent obligatoirement l'allèle S qu'ils ont transmis à leur fils (7), mais ils ne présentent pas de symptômes, ils sont donc hétérozygotes : A // S

**La transmission de cette maladie est dite récessive**

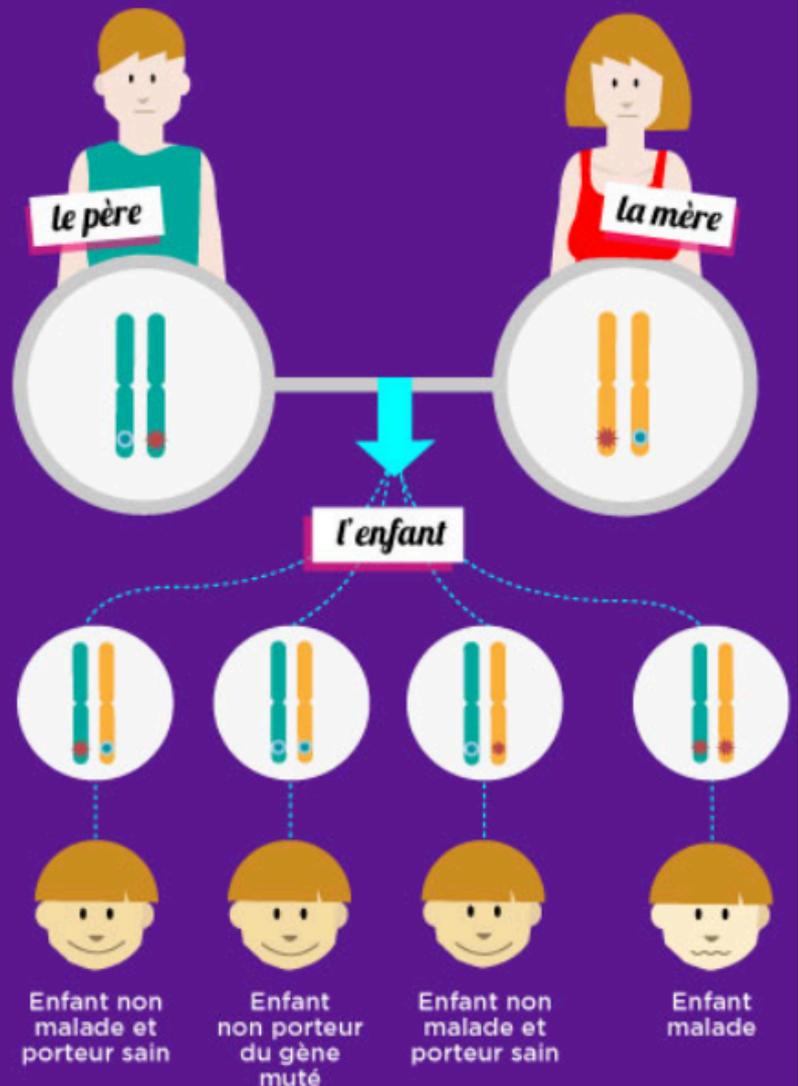
# TRANSMISSION RECESSIVE



- Si une personne n'a qu'une seule copie mutée, elle ne développe pas la maladie et est dite «porteuse saine».
- Si les deux parents sont porteurs sains, le risque d'avoir un enfant malade (qui hérite de 2 copies mutées) est de 1/4, à chaque grossesse.

## EXEMPLE

La mucoviscidose est une maladie héréditaire à transmission récessive. Les personnes malades ont hérité de 2 copies mutées du gène.



On préférera représenter un tableau (échiquier) de croisement (ou de fécondation) :

1 seul chromosome de la paire dans chaque gamète

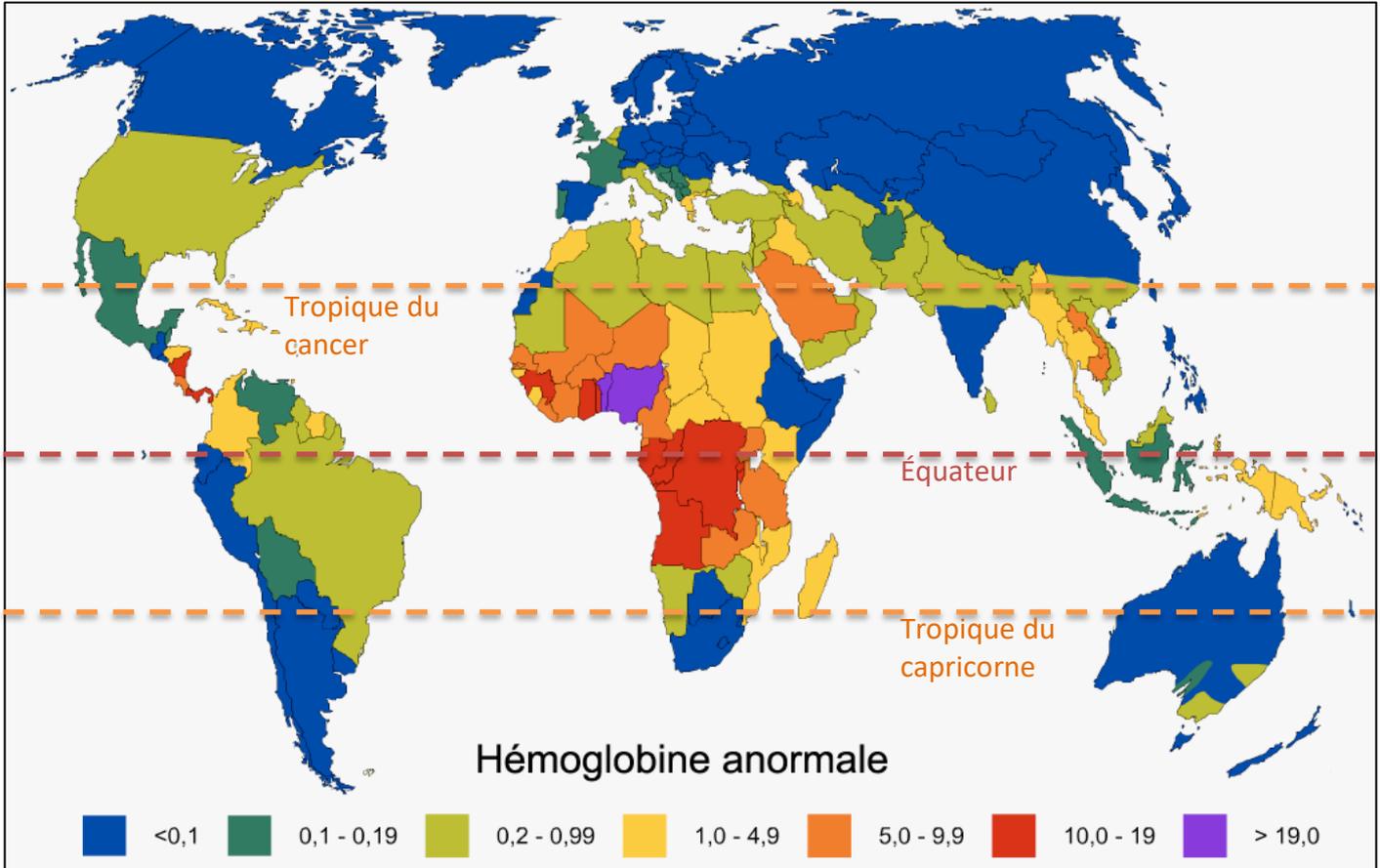
		Gamètes mère	
		Hb A	Hb S
1 seul chromosome de la paire dans chaque gamète	Gamètes père	Hb A Hb A 25 % Non-porteurs	Hb S Hb A 25 % porteurs-sains
	Hb S	Hb S Hb A 25 % porteurs-sains	Hb S Hb S 25 % malades

Génotypes possibles des descendants, après fécondation = rencontre aléatoire des gamètes

Tableau de fécondation

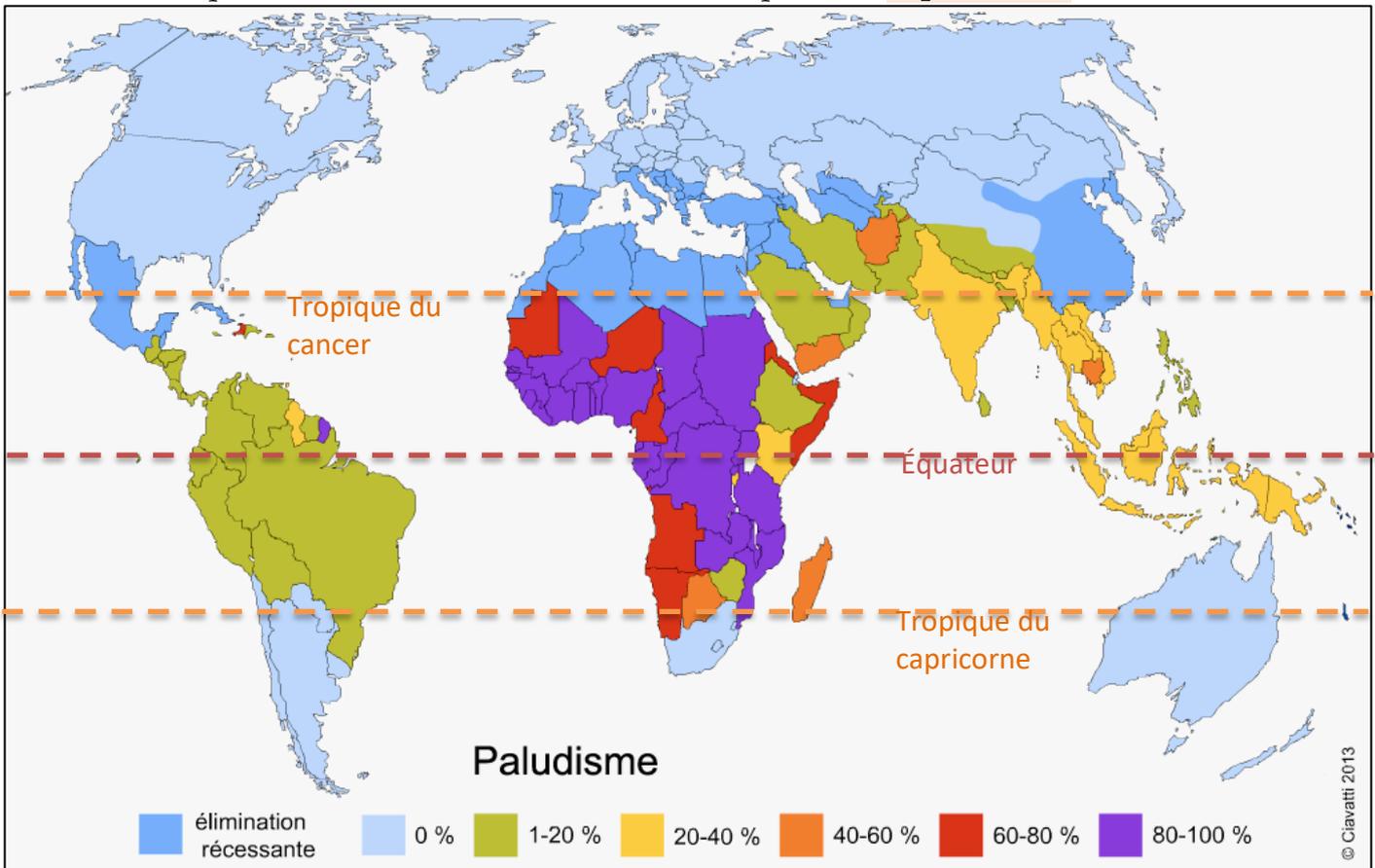
Dans les faits, pour cette maladie, les génotypes hétérozygotes (HbS//HbA) expriment la maladie mais de façon atténuée : on dit que ces 2 allèles sont co-dominants.

f) La répartition mondiale de la maladie



On voit que la fréquence de l'HbS est **significativement plus élevée dans la zone intertropicale**. Essayons de comprendre cette répartition.

On étudie la répartition d'une autre maladie, due à un parasite, **le paludisme**



On peut superposer ces 2 cartes !

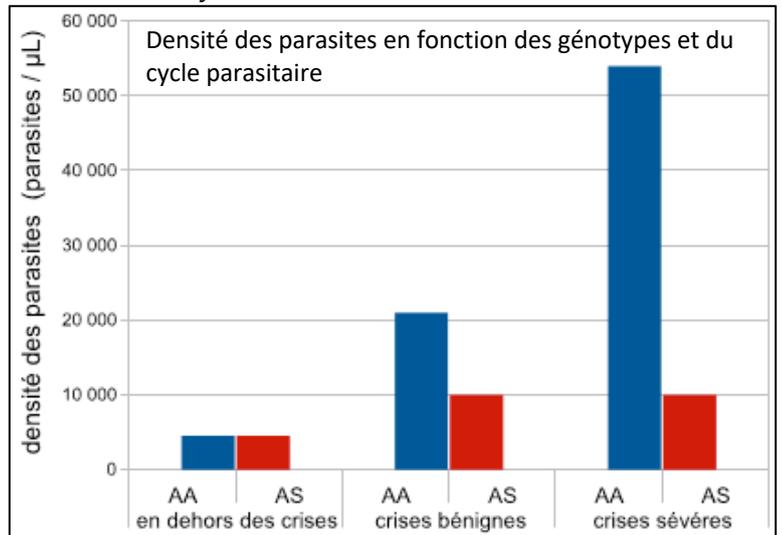
Le paludisme est provoqué par un **parasite** *Plasmodium falciparum* qui s'installe et se multiplie dans les globules rouges. Les globules rouges infestés éclatent régulièrement en libérant les parasites qui vont s'introduire et se multiplier dans de nouveaux globules rouges, c'est la crise paludéenne.

On réalise un suivi médical chez des enfants (2655) au Kenya

Nombre d'hospitalisation et leurs causes en fonction des génotypes

nombre d'hospitalisations	Homozygotes	Hétérozygotes	Proportions d'hétérozygotes
	AA	AS	
paludisme	536	25	4,6 %
autres maladies	512	72	14 %
population suivie	2271	384	16 %

On voit que les hétérozygotes semblent significativement protégés des crises paludéennes



L'évaluation du nombre de parasites chez les jeunes enfants atteints de paludisme montre des pourcentages nettement plus élevés lors des crises paludéennes chez les individus homozygotes porteurs de l'hémoglobine HbA que chez les individus hétérozygotes porteurs de HbS.

**Les individus hétérozygotes possèdent donc un avantage qui fait qu'ils vont être favorisés par la sélection naturelle.**

Maladie \ Génotype	Génotype		
	A//A	A//S	S//S
Paludisme	Désavantagés pendant les crises, X des parasites	Avantagés pendant les crises, faible X des parasites	Avantagés pendant les crises, très faible X des parasites
Drépanocytose	Avantagés, pas de symptômes	Désavantagés mais symptômes atténués +	Désavantagés, symptômes +++ de la maladie

L'hémoglobine HbS constitue donc **une protection naturelle contre le paludisme**. La survie des individus hétérozygotes s'en trouve favorisée d'où le maintien à une fréquence élevée d'un allèle létal à l'état homozygote.

L'envers de la médaille c'est l'inévitable naissance d'enfants homozygotes HbS//HbS malades, ce désavantage, on parle de fardeau génétique, est largement compensé par la résistance des hétérozygotes. Le prix à payer pour vivre dans un environnement où sévit le paludisme.

Au cours de la traite des esclaves, les populations d'Afrique de l'ouest ont massivement été déportées vers des contrées où le paludisme était moins fréquent voire inexistant. C'est le cas de l'Amérique du nord. Dans les populations afro-américaines des U.S.A., 2 enfants sur mille naissent avec un allèle HbS soit un chiffre bien plus faible que celui des populations d'Afrique de l'ouest (plus de 10 pour mille naissances). Un chiffre aussi bas ne s'explique pas en tenant compte des mariages avec les populations européennes ou amérindiennes. Pour le faire il faut admettre que dans des contrées où le paludisme est faible ou inexistant l'avantage sélectif des hétérozygotes a diminué voir disparu. La sélection naturelle a provoqué une diminution de la fréquence de l'allèle HbS ceci en quelques siècles seulement.