

Le gène des amyotrophies spinales est localisé sur le bras long du chromosome 5

Les amyotrophies spinales sont un groupe de maladies héréditaires caractérisées par une dégénérescence des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle épinière. Il en résulte une dénervation progressive du muscle strié responsable d'un déficit moteur avec atrophie musculaire (d'où son nom amyotrophie spinale).

L'hétérogénéité clinique de ces affections est connue de longue date. Différentes classifications ont été proposées prenant en compte la distribution du déficit moteur, l'âge de début des symptômes et l'évolutivité de la maladie [1]. La maladie de Werdnig-Hoffmann aiguë ou type I est la forme la plus sévère et la plus fréquente. Elle aboutit au décès par atteinte des muscles respiratoires dans les deux premières années de vie. La forme dite intermédiaire ou type II se caractérise, comme la précédente, par un début des signes dans la première année de vie mais son évolution est prolongée et s'accompagne d'un handicap moteur et respiratoire extrêmement sévère. Enfin, la maladie de Kugelberg Welander ou type III se distingue des précédentes par une symptomatologie d'apparition plus tardive, après l'âge de la marche et un bon pronostic vital.

Ces affections ont un mode de transmission récessif autosomique et elles arrivent par leur fréquence au second rang des maladies récessives après la mucoviscidose. La ou les anomalie(s) biochimique(s) responsable(s) de ces affections reste(nt) inconnue(s). Les variants cliniques de la maladie ont été considérés comme la conséquence soit de mutations de gènes différents, soit de différentes mutations au même locus.

Par analyse de liaison génétique, il est possible, à l'aide de marqueurs génétiques polymorphes, de localiser sur le génome le locus morbide d'une maladie héréditaire. Cette analyse consiste à étudier, dans des familles multiples, la ségrégation conjointe d'un marqueur génétique et du locus morbide. Le taux de recombinaison mesure le pourcentage de gamètes recombinés parmi l'ensemble des gamètes transmis par les parents. En cas d'indépendance, on attend autant de gamètes recombinés que de gamètes parentaux. Dans le cas contraire, les gamètes se transmettent dans leur configuration parentale plutôt que recombinés. On dit alors qu'il y a liaison génétique ou *linkage* entre le locus polymorphe et la maladie. La méthode dite des « *lod scores* »* proposée par Morton en 1955 [2] permet de tester à la fois la liaison génétique entre deux loci et d'estimer le taux de recombinaison entre ces loci. Pour mener à bien notre étude, vingt-quatre familles d'origine géographique différente (France, Belgique, Italie, Espagne, Portugal, Maroc, Tunisie) comportant au moins deux sujets atteints ont été sélectionnées parmi plus de deux cents familles recensées et prélevées. Seize appartiennent au type II et huit au type III. Près de 180 marqueurs génétiques ont été choisis selon deux critères : la fréquence des hétérozygotes pour les RFLPs révélés par la sonde (supérieure à 30 %) et la distribution de ceux-ci sur chacun des 22 autosomes à une distance génétique d'au moins 20 centimorgans** entre chacun d'eux. Après avoir exclu 60 % du génome à l'aide de 132 marqueurs, nous avons établi une liaison génétique entre le locus

morbide et le segment anonyme D5S39 localisé sur le bras long du chromosome 5 (5q12-q14). Le programme informatique LINKAGE [3] facilite grandement le calcul des *lod scores* à des taux de recombinaison variable. Ici, un *lod score* maximum de +6,6 a été observé à un taux de recombinaison de 0,00 (intervalle de confiance : 0,00 - 0,05). L'analyse indépendante des familles de type II et III donne des valeurs de *lod score* respectivement de +4,06 et +2,54 à un taux de recombinaison = 0,00. Ainsi nos résultats [4] et ceux obtenus indépendamment par le groupe de Conrad Gilliam [5] montrent que le gène responsable des formes chroniques des amyotrophies spinales est localisé sur le bras long du chromosome 5.

Ces deux études concordantes permettent :

- d'envisager à court terme un diagnostic antenatal de ces affections redoutables, tant attendu par les familles ;
- d'entreprendre la cartographie génétique et physique de cette région du génome pour l'isolement d'un gène impliqué dans la survie des motoneurons ;
- de tester des modèles animaux dans les régions homologues à celles du chromosome 5.

* Le *lod score* est le logarithme décimal du rapport entre la probabilité que l'hypothèse d'une liaison génétique soit juste et celle qu'elle soit fautive. Un *lod score* de 6 signifie que les chances de liaison contre celles de non liaison sont dans le rapport $10^6/1$.

** 1 centimorgan : distance génétique entre deux marqueurs pour lesquels existe 1 % de recombinaison à la méiose.

