

# NEUROFIBROMATOsEs

Association Neurofibromatoses et Recklinghausen



## GÉNÉTIQUE

Avec le concours du Dr Stéphane PINSON  
Service de Génétique Moléculaire et Clinique – Consultation Oncogénétique  
CBPE – Groupement Hospitalier Est, 69 BRON

[www.anrfrance.fr](http://www.anrfrance.fr)

## » Un peu de génétique

Les neurofibromatoses (NF1, NF2, Schwannomatose familiale) sont des maladies génétiques provoquées par l'existence d'une mutation dans un seul gène.

### ■ QU'EST-CE QU'UN GÈNE ?

Notre corps est constitué de millions de cellules qui permettent de fabriquer près de deux cents tissus différents.

Dans chaque cellule, l'information génétique est stockée dans le noyau et dans 46 chromosomes.

Ces chromosomes sont groupés par paires (23 paires) avec une moitié provenant de la mère et l'autre moitié du père.

Un gène est une petite partie du chromosome qui contient des informations indispensables pour la synthèse de protéines et le bon fonctionnement des cellules.

**Des gènes sont responsables des traits évidents telle la couleur des yeux, d'autres contrôlent la production de substances essentielles aux réactions chimiques dans nos corps.**



Chez l'Homme, environ 35 000 gènes sont répartis sur les chromosomes.

Pour chaque gène, il y a deux copies : une localisée sur le chromosome venant de la mère et une sur celui venant du père.

Parmi les 23 paires de chromosomes, il existe une paire de chromosomes sexuels (X et Y) qui permet de différencier l'homme (XY) de la femme qui a deux chromosomes X (XX).

Les 22 autres paires sont appelées « autosomes » et sont identiques d'un sexe à l'autre.

---

## ■ QU'EST-CE QU'UNE MUTATION DANS UN GÈNE ?

C'est un changement, une « faute d'orthographe » dans l'information génétique.

Lors de la conception d'un enfant, des mutations nouvelles, réparties aléatoirement, apparaissent dans son génome.

C'est un phénomène naturel qui explique en partie l'évolution de notre espèce humaine et la capacité d'adaptation de l'homme à son environnement.

Une mutation apparue chez un individu peut être transmise à sa descendance.

La grande majorité de ces mutations n'ont pas de conséquence mais d'autres peuvent entraîner des maladies génétiques, en particulier lorsqu'elles sont localisées dans des gènes importants.



## ■ LES GÈNES DES NEUROFIBROMATOSES?

Les neurofibromatoses résultent de la mutation d'un seul gène localisé sur un autosome et il existe des gènes spécifiques pour chaque neurofibromatose :

- Neurofibromatose de type 1 : gène NF1 sur le chromosome 17
- Neurofibromatose de type 2 : gène NF2 sur le chromosome 22
- Schwannomatose familiale ou NF3: gènes LZTR1 et SMARCB1 sur le chromosome 22.

Chaque personne possède deux copies normales pour chacun de ces gènes qui sont appelés gènes « dominants » car les patients porteurs d'une neurofibromatose ont une seule mutation sur une des copies du gène responsable alors que l'autre copie est normale.

Un patient NF1 a, par exemple, une mutation dans le gène NF1 sur un chromosome 17 alors que le second chromosome 17 contient une copie normale du gène NF1.

Les gènes responsables étant des autosomes, ceci explique qu'il y a autant d'hommes que de femmes atteints dans les neurofibromatoses.

La mutation est le plus souvent localisée dans toutes les cellules d'un individu et donc dans tous ses tissus.

Chaque tissu peut donc être utilisé pour faire une étude moléculaire à la recherche de la mutation génétique. Une prise de sang est la méthode permettant de prélever facilement des cellules et c'est donc naturellement le moyen le plus couramment utilisé pour les analyses génétiques.

## ■ TRANSMISSION FAMILIALE

Le gène muté peut :

- soit apparaître par hasard chez un individu et, dans ce cas, on dit qu'il s'agit d'une «mutation spontanée» ou « de novo ». Cet individu sera porteur d'une neurofibromatose alors qu'aucun des deux parents n'est atteint. C'est un phénomène fréquent dans les neurofibromatoses ;
- Soit être transmis par l'un des deux parents lui-même atteint d'une neurofibromatose.

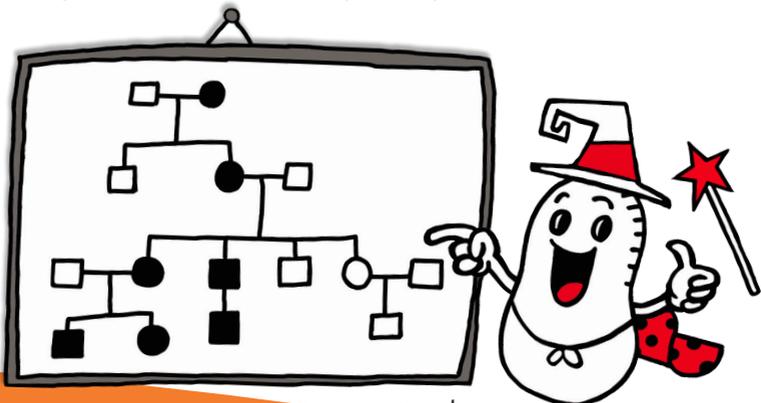
**Lorsqu'un individu possède le gène muté et qu'il est donc porteur d'une neurofibromatose, il y a un risque sur deux qu'il le transmette à chacun de ses enfants.**

Le patient ne transmet que la moitié de ses chromosomes (23) avec, en particulier, un seul chromosome 17 et un seul chromosome 22.

Si la mutation est présente dans l'un des chromosomes transmis, l'enfant est atteint. Si c'est le chromosome sain qui est transmis, l'enfant n'aura pas la neurofibromatose.

Il y a donc également une chance sur deux que le gène muté ne soit pas transmis.

Le gène muté peut donc être présent dans les deux sexes et peut être transmis par la mère comme par le père à un fils ou une fille



Transmission autosomique dominante

## ■ CAS PARTICULIER DES « MOSAÏQUES »

Parfois, une mutation « de novo » apparaît tardivement dans une cellule chez un fœtus.

Seules les cellules issues de cette cellule mutée seront porteuses de la mutation.

Les individus possèdent alors des tissus mutés et des tissus indemnes.

On utilise le terme de « mosaïque génétique » pour décrire cette situation.

Cela explique l'**existence de tableau clinique inhabituel** chez certains patients (les signes cliniques n'apparaissant que dans les territoires porteurs de la mutation) et l'**échec de détection de la mutation lors d'une analyse génétique sanguine** (si le sang ne fait pas partie des tissus porteurs de la mutation).



## ■ LE PHÉNOTYPE CLINIQUE

### » DÉFINITION

C'est le terme utilisé par les généticiens pour regrouper l'ensemble des caractères observables, visibles, d'un patient porteur d'une maladie génétique.

Pour la NF1, l'importance de l'atteinte d'une personne varie beaucoup d'un cas à l'autre.

Cela est vrai même lorsque l'on compare les membres d'une même famille avec, selon les cas, des symptômes très différents et d'une gravité très variable.

Ainsi, un parent atteint de NF1 « légère » peut avoir un enfant beaucoup plus touché par la NF1.

L'inverse peut également exister.

Actuellement, il n'existe aucun moyen de prédire le degré d'atteinte et des complications à venir d'un embryon porteur d'une mutation NF1.

