

# De quoi dépend notre santé ?



Philippe Geluck

## I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

### II] Des maladies génétiques

A) La drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Traitements actuels et espoir de la thérapie génique

### II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

B) Le cancer

# Détermination de la composante génétique d'une maladie

## LA DRÉPANOCYTOSE, JAMAIS ENTENDU PARLER ?

POURTANT  
CHAQUE ANNÉE  
EN ILE-DE-FRANCE,  
200 BÉBÉS NAISSENT  
ATTEINTS PAR  
CETTE MALADIE  
GÉNÉTIQUE GRAVE

**FAITES-VOUS  
DÉPISTER !**

Pour tout savoir, tapez CIDD sur Paris.fr



Illustration : Anabelle - Illustration



# Détermination de la composante génétique d'une maladie



**ELLE EST BIEN  
PLUS FORTE QUE  
SES POUMONS**

La mucoviscidose provoque  
de graves lésions pulmonaires.

[vaincrelamuco.org](http://vaincrelamuco.org)  
Réunir le combat



VAINCRE LA  
MUCOVISCIDOSE

# Détermination de la composante génétique d'une maladie



**DOULEURS INTENSES DANS LA POITRINE?  
DIFFICULTÉS POUR RESPIRER?  
NAUSÉES ET SUEURS FROIDES?**

Écoutez les signaux de détresse de votre corps!

APPELEZ LE  
**112**

Le service de renseignements sur les maladies  
héréditaires est gratuit  
<http://www.vieillesse.be>



# Détermination de la composante génétique d'une maladie

## WHAT BREAST CANCER CAN LOOK & FEEL LIKE

Recognize something? Don't panic, some changes are normal. But if it stays around be smart—show a doctor.

feeling a  
thick mass

indentation

skin sores

redness or heat

unusual or  
new fluid

dimpling

bump

hidden  
lump

growing vein

retracted nipple

new shape/size

orange peel skin



# Détermination de la composante génétique d'une maladie

- Dorothy Andersen (1901-1963) (ci-contre) est une pédiatre américaine connue pour ses travaux sur la mucoviscidose. Elle réalise entre autre une description détaillée des multiples symptômes de la maladie et participe à l'élaboration d'un test permettant de la diagnostiquer.
- Elle participe également à une étude épidémiologique, menée à New York entre 1938 et 1945 visant à calculer le risque familial relatif dans le cas de la mucoviscidose.
- 31 familles ayant un enfant atteint de mucoviscidose participent à cette étude. Sur les 58 frères et sœurs de ces enfants atteints, 13 sont également malades.
- Or, à cette époque et dans l'état de New York, 1 enfant sur 2500 seulement naît atteint de la maladie.
- On calcule donc le risque relatif de la façon suivante :



$$\text{Risque familial relatif} = \frac{\text{Risque d'être atteint quand on a un frère ou une sœur atteint(e) de la maladie}}{\text{Risque dans la population générale}} = \frac{13/58}{1/2500} = 560$$

**b** Exemple de calcul du risque familial relatif dans le cas de la mucoviscidose.

# Détermination de la composante génétique d'une maladie

Cancer du sein (1 à 10)  
Infarctus du myocarde (2 à 7)

Mucoviscidose (560)  
Drepanocytose (plus de 500)

aucune composante  
génétique

maladies  
plurifactorielles

maladies  
génétiques

Risque familial relatif  
(plus il est élevé  
et plus la maladie  
a une composante  
génétique forte).



**d** Interprétation du risque familial relatif en épidémiologie.

Une maladie multifactorielle est une maladie qui a des composantes génétiques et environnementales.

## I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II] Des maladies génétiques

A) La drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Traitements actuels et espoir de la thérapie génique

## II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

B) Le cancer

**Génotype** =  
ensemble des allèles d'un individu



**Phénotype** =  
ensemble des caractères observables d'un individu

**moléculaire**

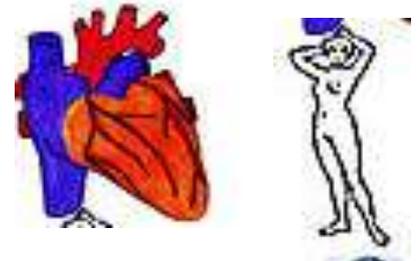


*protéine*

**cellulaire**

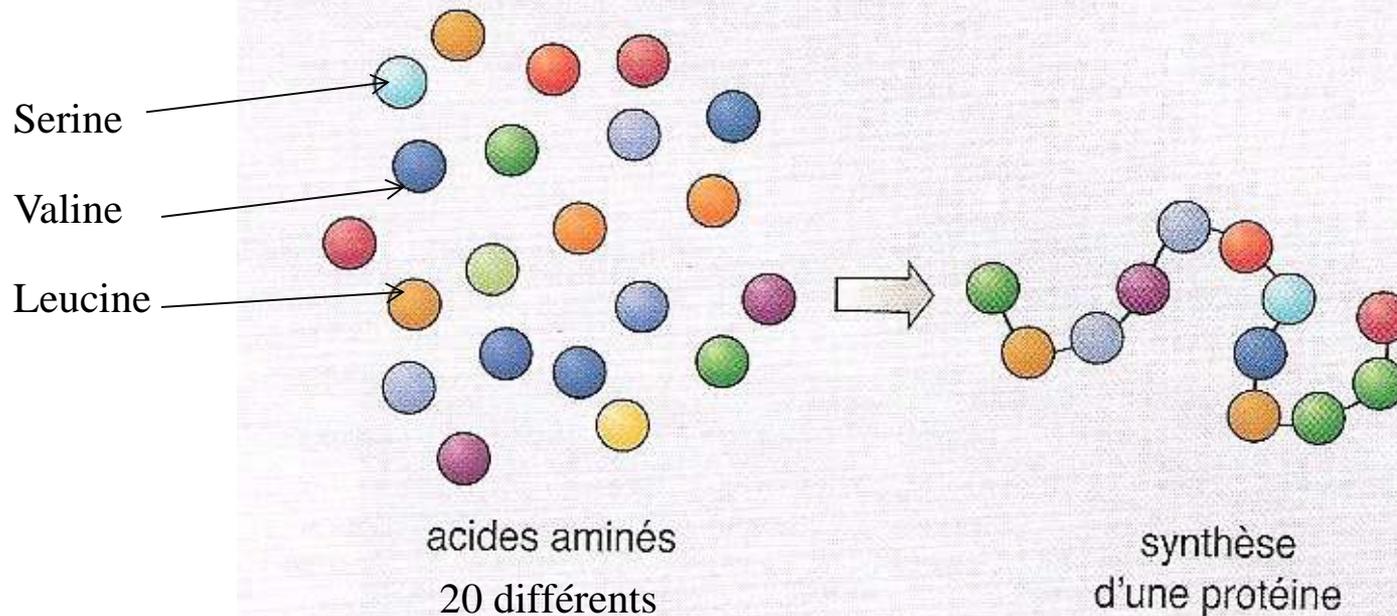


**macroscopique**



# Qu'est ce qu'une protéine ?

Vingt acides aminés seulement entrent dans la composition des diverses protéines fabriquées par un être vivant. Lors de la **synthèse** d'une protéine, ces acides aminés sont enchaînés les uns à la suite des autres dans un ordre précis pour constituer la protéine.



Une **protéine** est une **molécule** constituée d'une **séquence** d'**acides aminés**.

## I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II] Des maladies génétiques

### A) La drépanocytose

1- Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

2- Le déterminisme génétique de la drépanocytose

3- La transmission héréditaire de la drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Traitements actuels et espoir de la thérapie génique

## II] Des maladies plurifactorielles

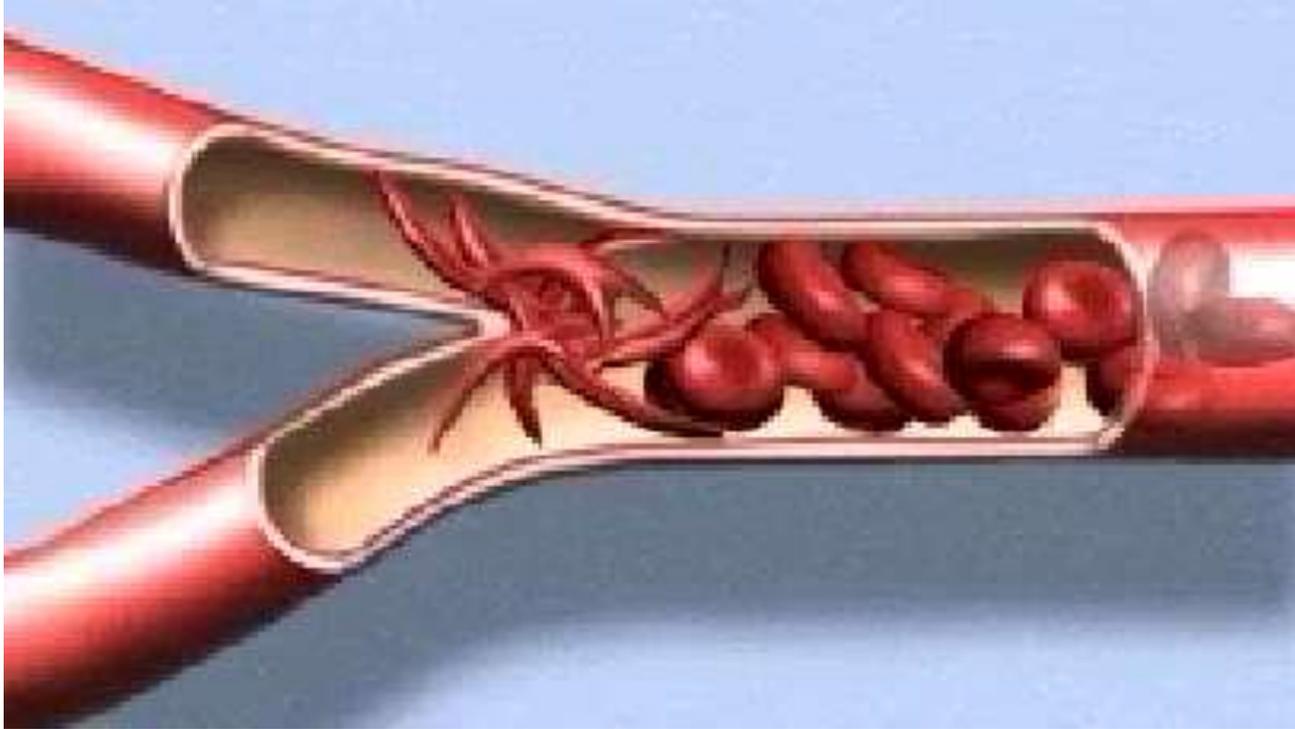
A) Les maladies cardio-vasculaires

B) Le cancer

# Phénotype macroscopique

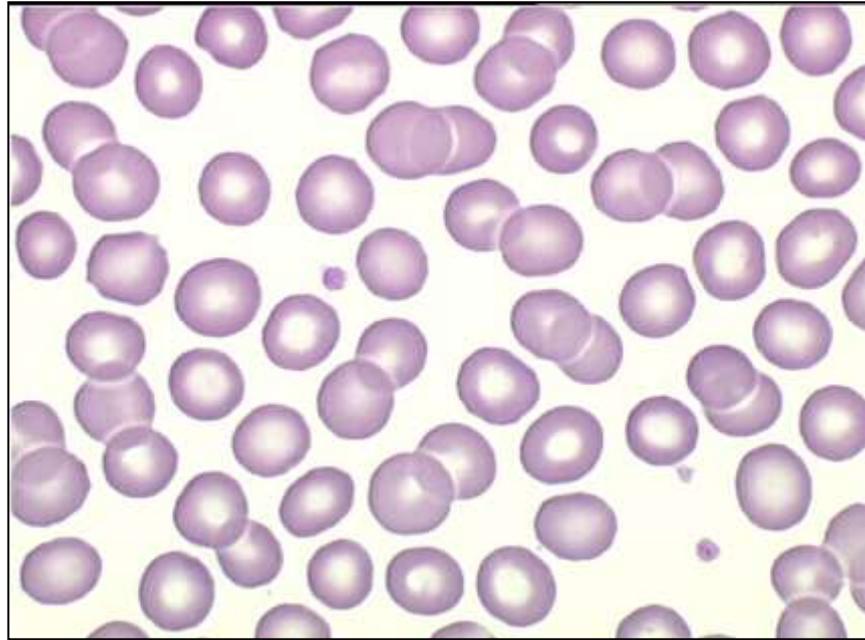
- Anémie
- Articulations douloureuses
- Essoufflement
- Fatigue

# Le phénotype macroscopique

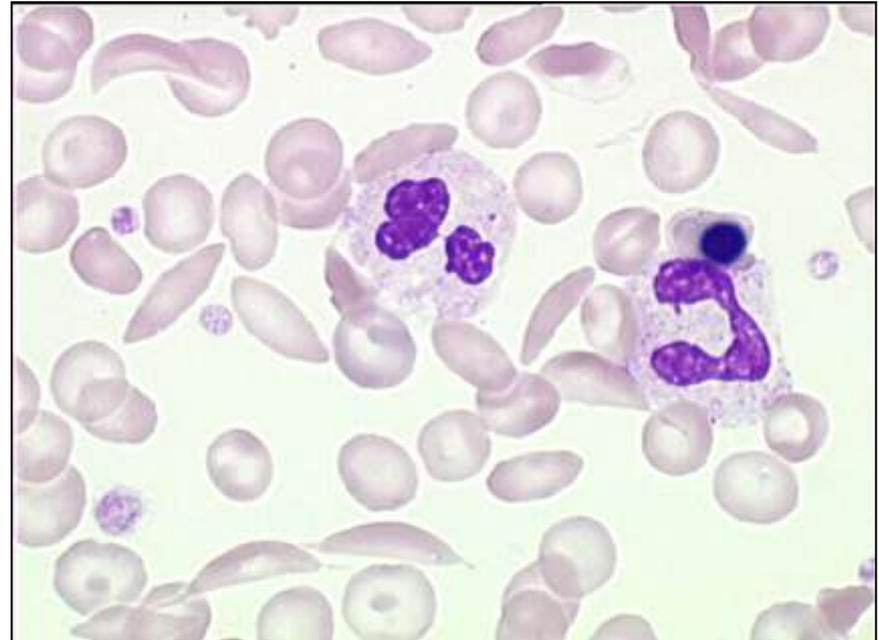


- Problèmes circulatoires

# Le phénotype cellulaire



Frottis sanguin d'un individu sain



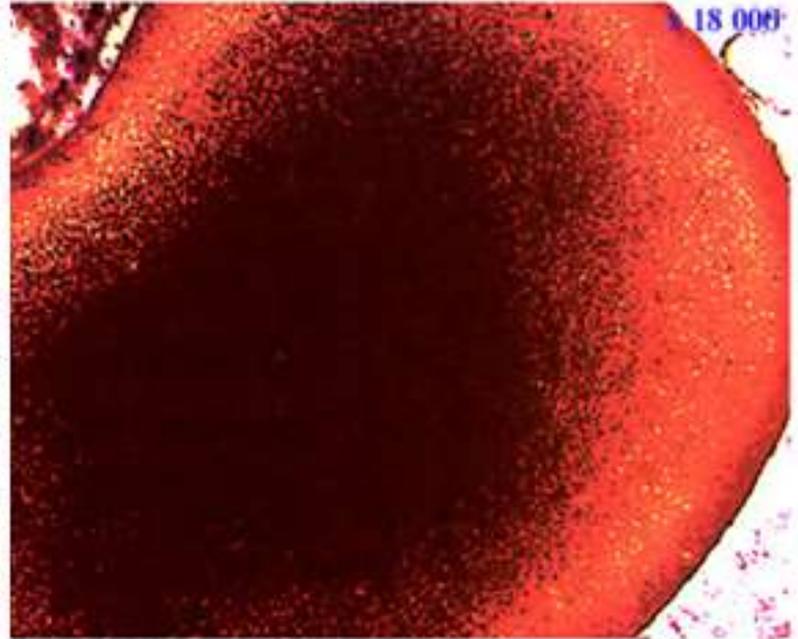
Frottis sanguin d'un individu atteint

- Globules rouges déformés (forme de **faucille**)

# Le phénotype moléculaire



**Hémoglobine de malade  
polymérisée**



**Hémoglobine normale**

- Hémoglobine **polymérisée** sous forme de fibres

**Phénotype moléculaire : hémoglobine polymérisée**



**Phénotype cellulaire : déformation et fragilisation des hématies**



**Phénotype macroscopique : problèmes circulatoires, difficultés d'oxygénation des organes, crises douloureuses et fièvres.**

## I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II] Des maladies génétiques

### A) La drépanocytose

1- Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

2- Le déterminisme génétique de la drépanocytose

3- La transmission héréditaire de la drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Traitements actuels et espoir de la thérapie génique

## II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

B) Le cancer

# DREPANOCYTOSE

## Comparaison du gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine chez un individu sain et chez un individu drépanocytaire avec Anagène et Genigen2

1 10 20

Alignement multiple de

\*\*\*\*\*

GTGCACCTGACTCCTGAGGAG|

-----T-----

Traitement	◀ ▶	0
Identités	◀ ▶	0
betacod.adn	◀ ▶	0
drepcod.adn	◀ ▶	0

### Séquences chargées

similaires différentes

\*\*\*\*\*

5 10 15 20 25 30

HBB A ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAAGTCTGCC

HBB S ATGGTGCACCTGACTCCTGTGGAGAAAGTCTGCC

# DREPANOCYTOSE

## Comparaison la chaîne bêta de l'hémoglobine chez un individu sain et chez un individu drépanocytaire avec Anagène et Genigen2

1 5 10

! ! ! ! | ! ! ! ! | !

Traitement 0

Identités 0

betacod.pro 0

drepcod.pro 0

Sélection : 0/4 lignes

Alignement multiple de séquences

\* \* \* \* \* \* \* \* \* \*

ValHisLeuThrProGluGluLysSerAlaVal

- - - - - Val- - - - -

### Séquences chargées

similaires différentes

\*\*\*\*\*

5 10

HBB A

HBB S

HBB A PRO

HBB S PRO

ATGGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAAGTCTGCCGTT

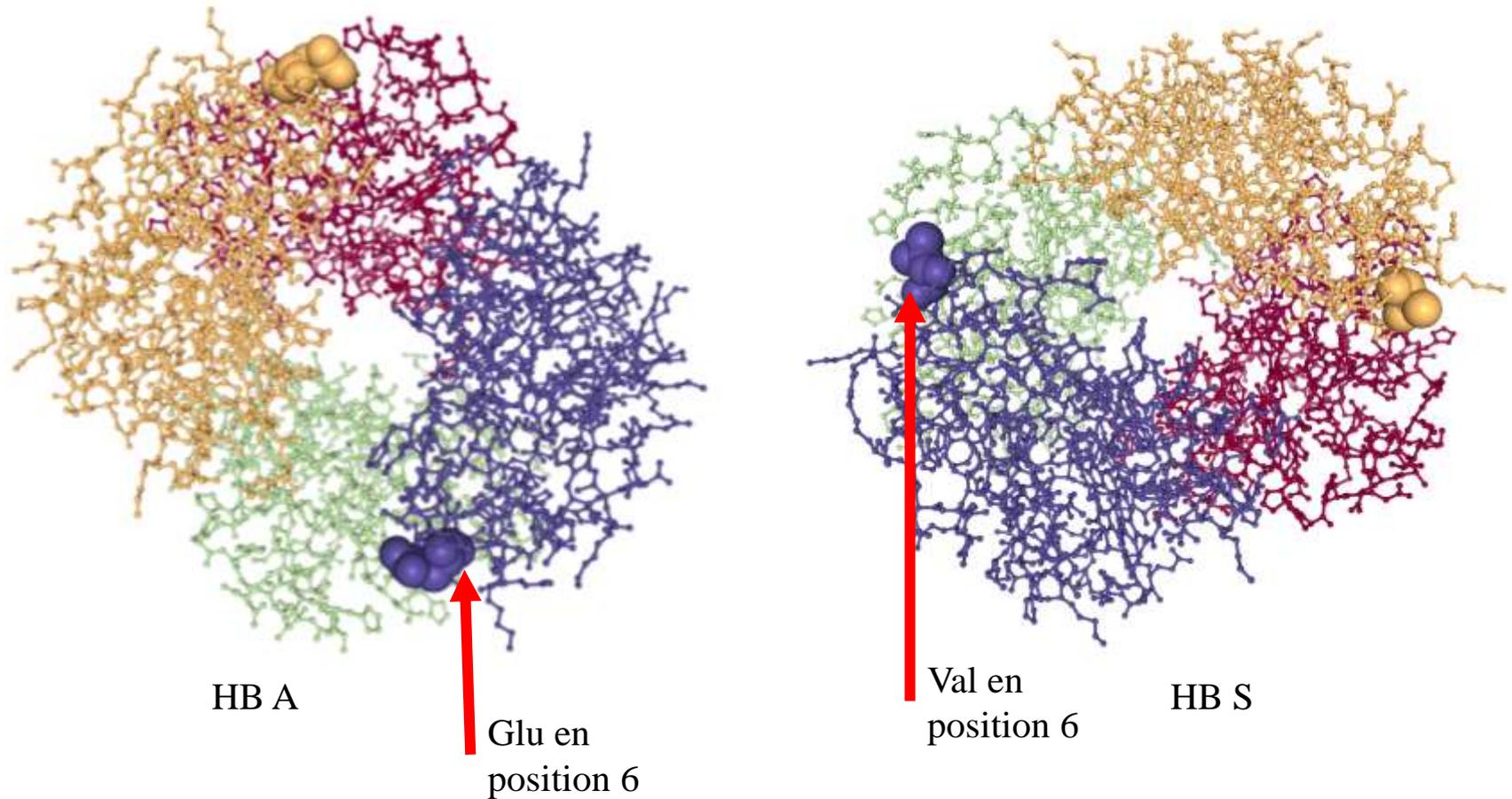
▲ ATGGGTGCACCTGACTCCTGTGGAGAAAGTCTGCCGTT

▲ Met Val His Leu Thr Pro Glu Glu Lys Ser Ala Val

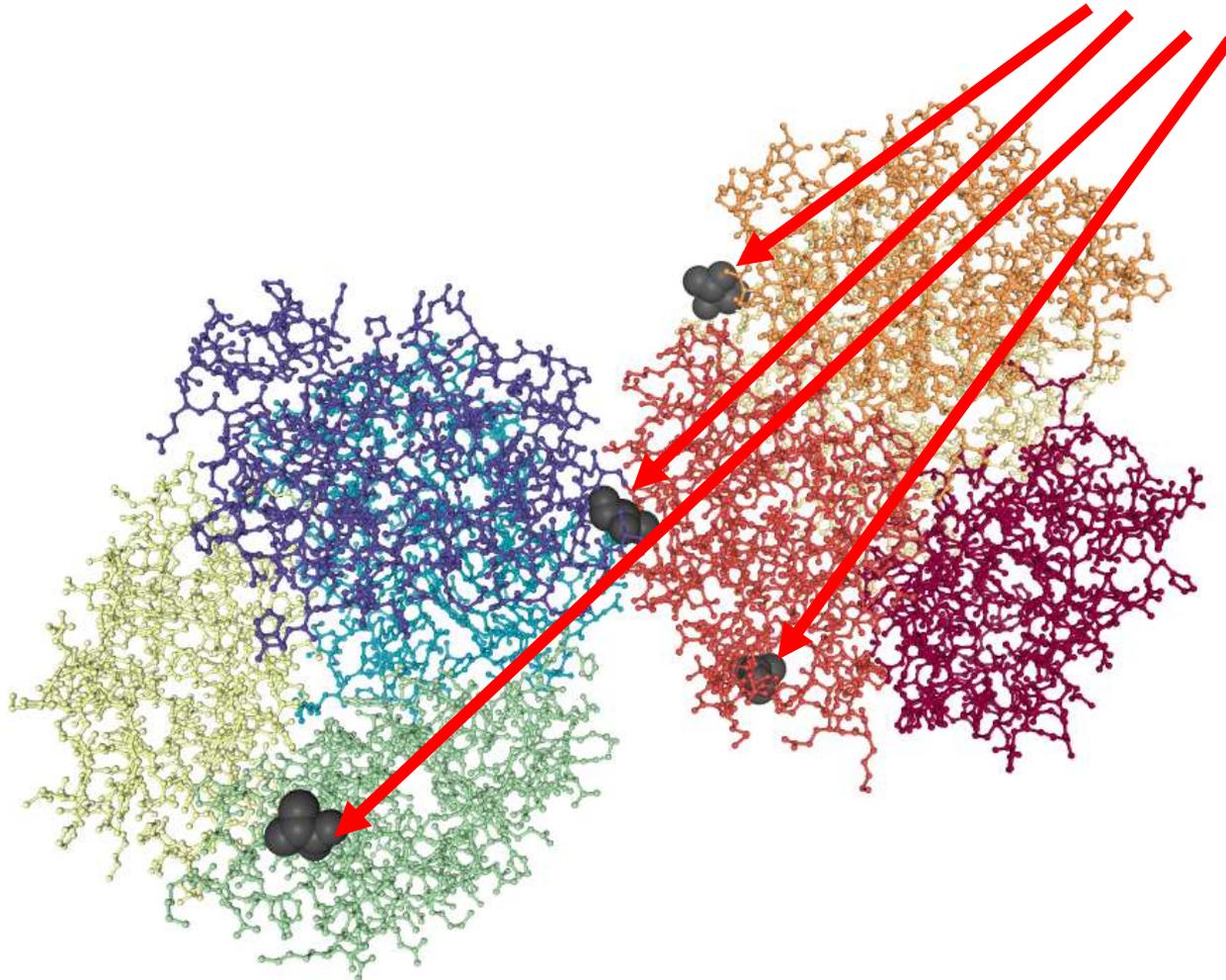
▲ Met Val His Leu Thr Pro Val Glu Lys Ser Ala Val

# HB A et HB S

Avec mise en évidence des acides aminés différents

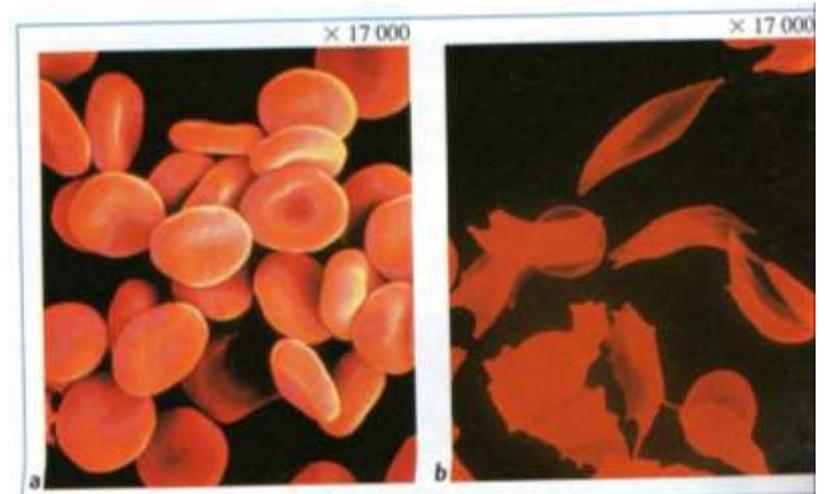
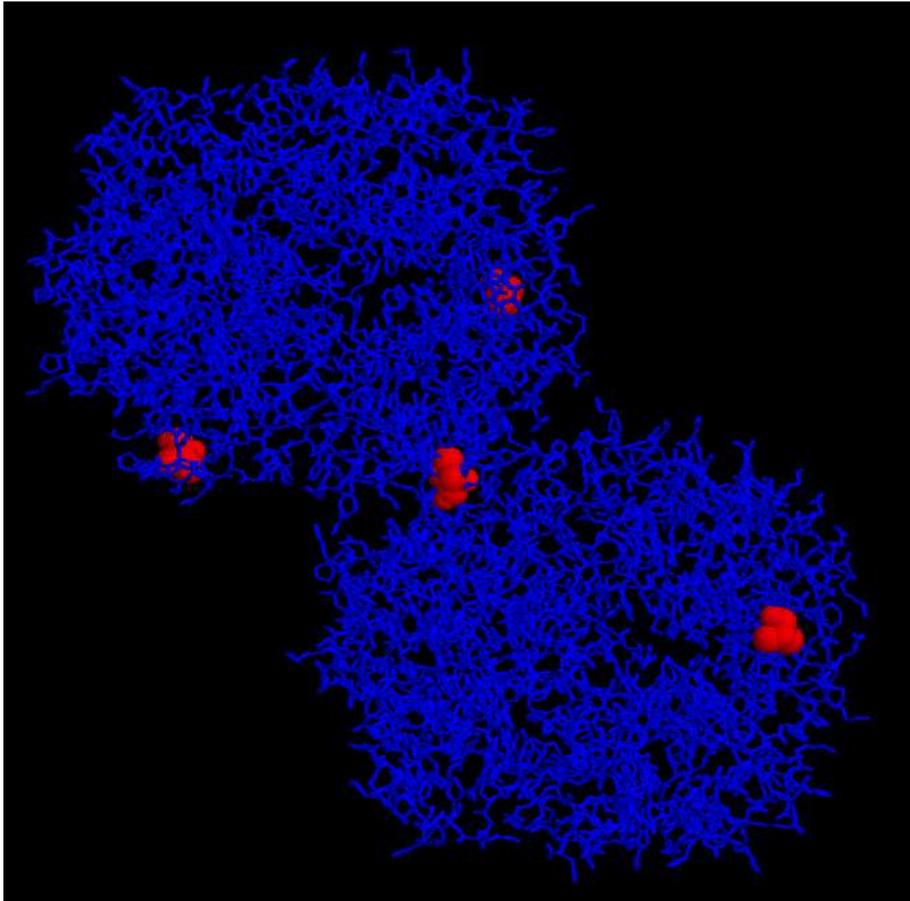


# Dimère de HB S avec mise en évidence des acides aminés modifiés



# DREPANOCYTOSE

## Polymérisation des hémoglobines S chez un individu malade



**Génotype** : Adénine17 ↔ Thymines17



**Phénotype moléculaire** : Glutamate 6 ↔ Valine 6

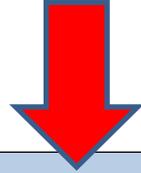


**Phénotype cellulaire** : déformation et fragilisation des hématies

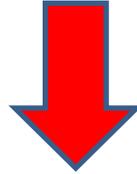


**Phénotype macroscopique** : problèmes circulatoires, difficultés d'oxygénation des organes, crises douloureuses et fièvres.

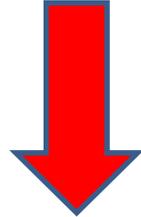
**Séquence de nucléotides d'un gène**



**Séquence d'acides aminés et structure 3D d'une protéine**



**Phénotype cellulaire**



**Phénotype macroscopique**

**génotype** =  
ensemble des allèles d'un individu



**Phénotype** =  
ensemble des caractères observables d'un individu

# DREPANOCYTOSE

## Comparaison du gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine chez un individu sain et chez un individu drépanocytaire avec Anagène

The screenshot displays a multiple sequence alignment window. On the left, a control panel includes a 'Traitement' button with a red play icon, and three rows for 'Identités', 'betacod.adn', and 'drepcod.adn', each with left and right arrow buttons and a '0' in a box. The main alignment area shows a scale at the top with markers at 1, 10, and 20. Below the scale, a blue title reads 'Alignement multiple d'. A line of asterisks separates the sequences. The 'betacod.adn' sequence is shown as 'GTGCACCTGACTCCTGAGGAG|'. The 'drepcod.adn' sequence is shown as '-----T-----'. A red vertical box highlights the 'T' at position 17 in the sickle cell sequence, which corresponds to a 'C' in the normal sequence at the same position.

# Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

## I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II] Des maladies génétiques

### A) La drépanocytose

1- Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

2- Le déterminisme génétique de la drépanocytose

3- La transmission héréditaire de la drépanocytose

B) La mucoviscidose

C) Traitements actuels et espoir de la thérapie génique

## II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

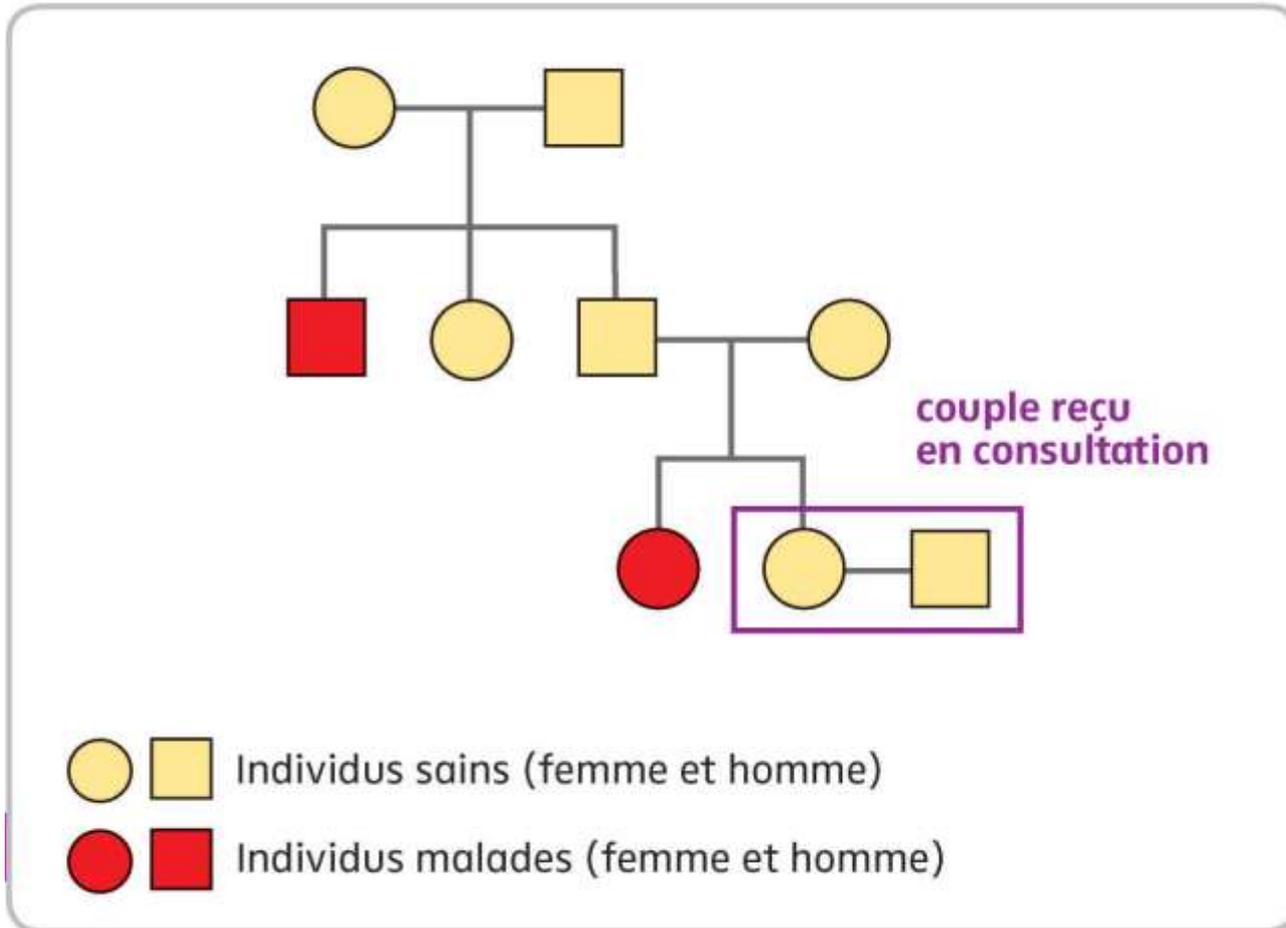
B) Le cancer

# Génotype et phénotype dans le cas de la drépanocytose

Génotype	Phénotype
(A//A)	sain
(A//S)	sain
(S//S)	malade

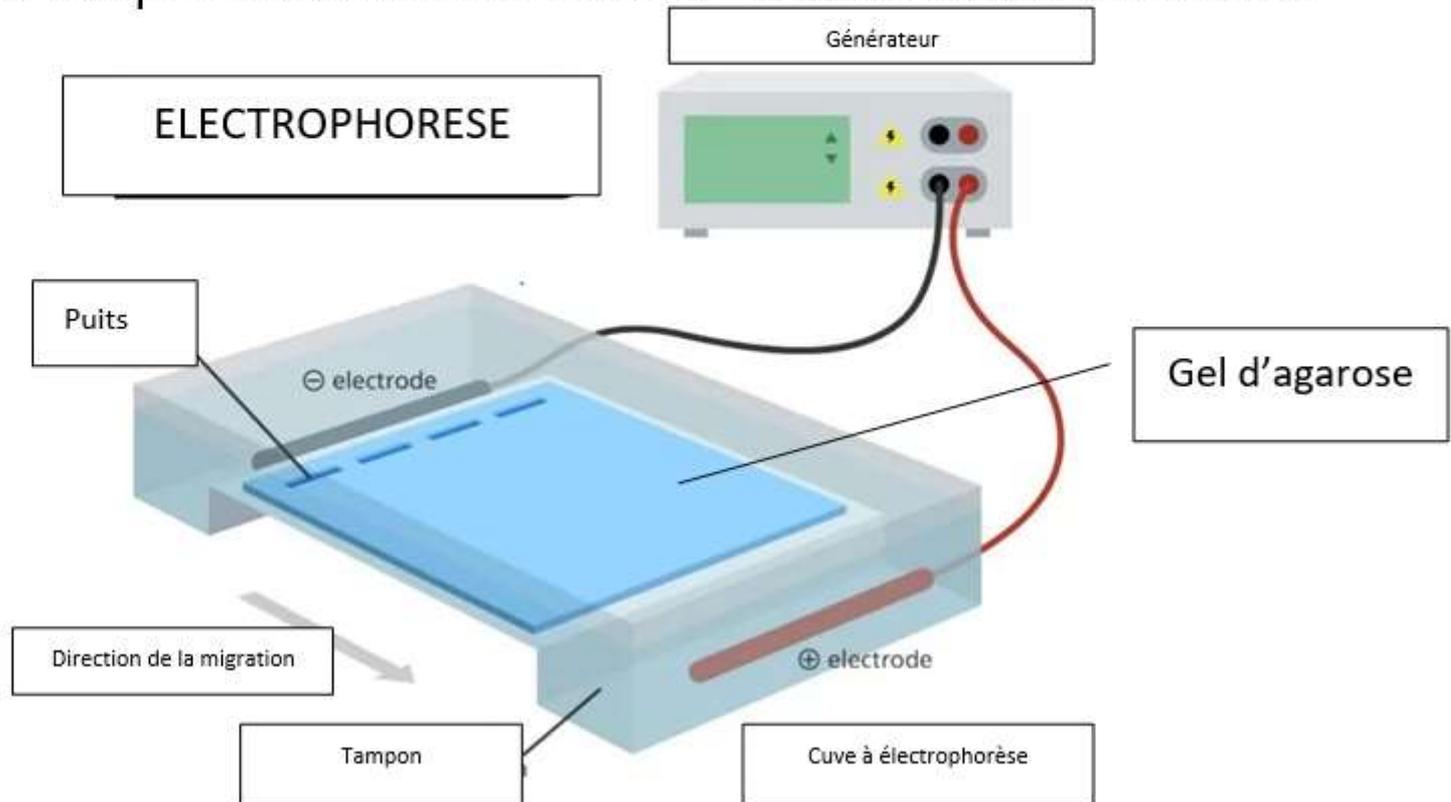
**Porteur sain**

# Arbre généalogique d'une famille atteinte



## Le principe de l'électrophorèse de protéine

En milieu basique, les protéines sont chargées négativement. Lorsqu'un mélange de protéines est soumis à un champ électrique, les protéines migrent vers l'anode (pôle positif) à une distance caractéristique par rapport à la ligne de dépôt, en fonction de leur taille et/ou de **leur charge** (plus les protéines sont chargées négativement, plus elles migrent loin). Les protéines se séparent en bandes parallèles que l'on peut ensuite colorer à l'aide d'un colorant de révélation.



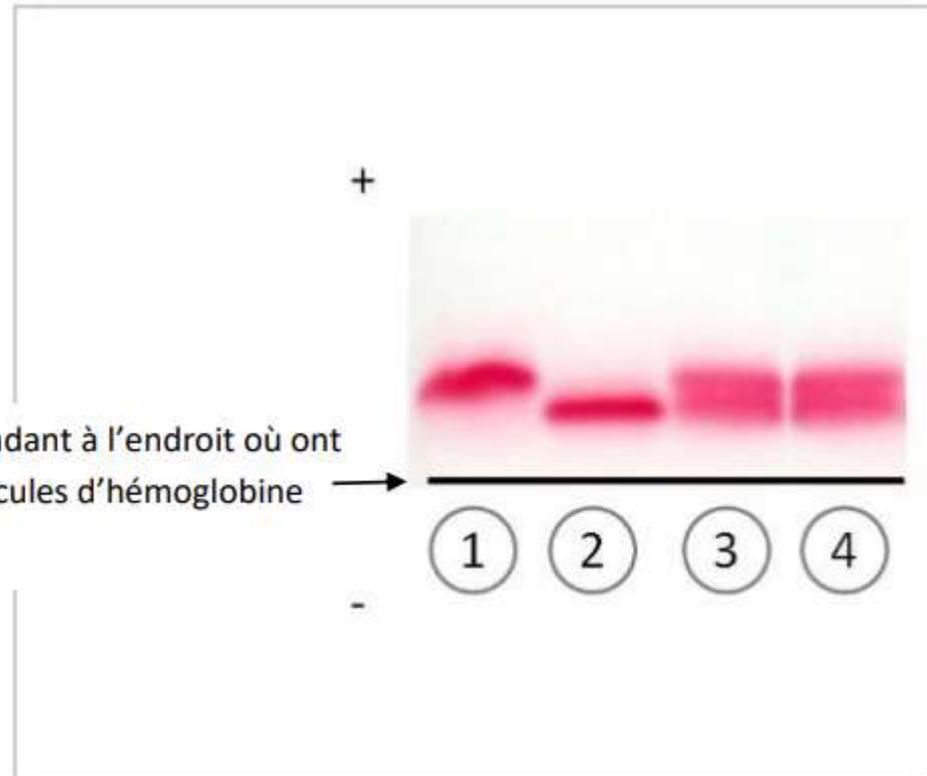
# Résultat d'une électrophorèse d'hémoglobines sur bande d'acétate permettant de révéler les phénotypes moléculaires et les génotypes de Suzanne et d'Antoine

En milieu basique, les protéines sont chargées négativement. Lorsqu'un mélange de protéines est soumis à un champ électrique, les protéines migrent à une distance caractéristique par rapport à la ligne de dépôt, en fonction de leur taille et de leur charge.

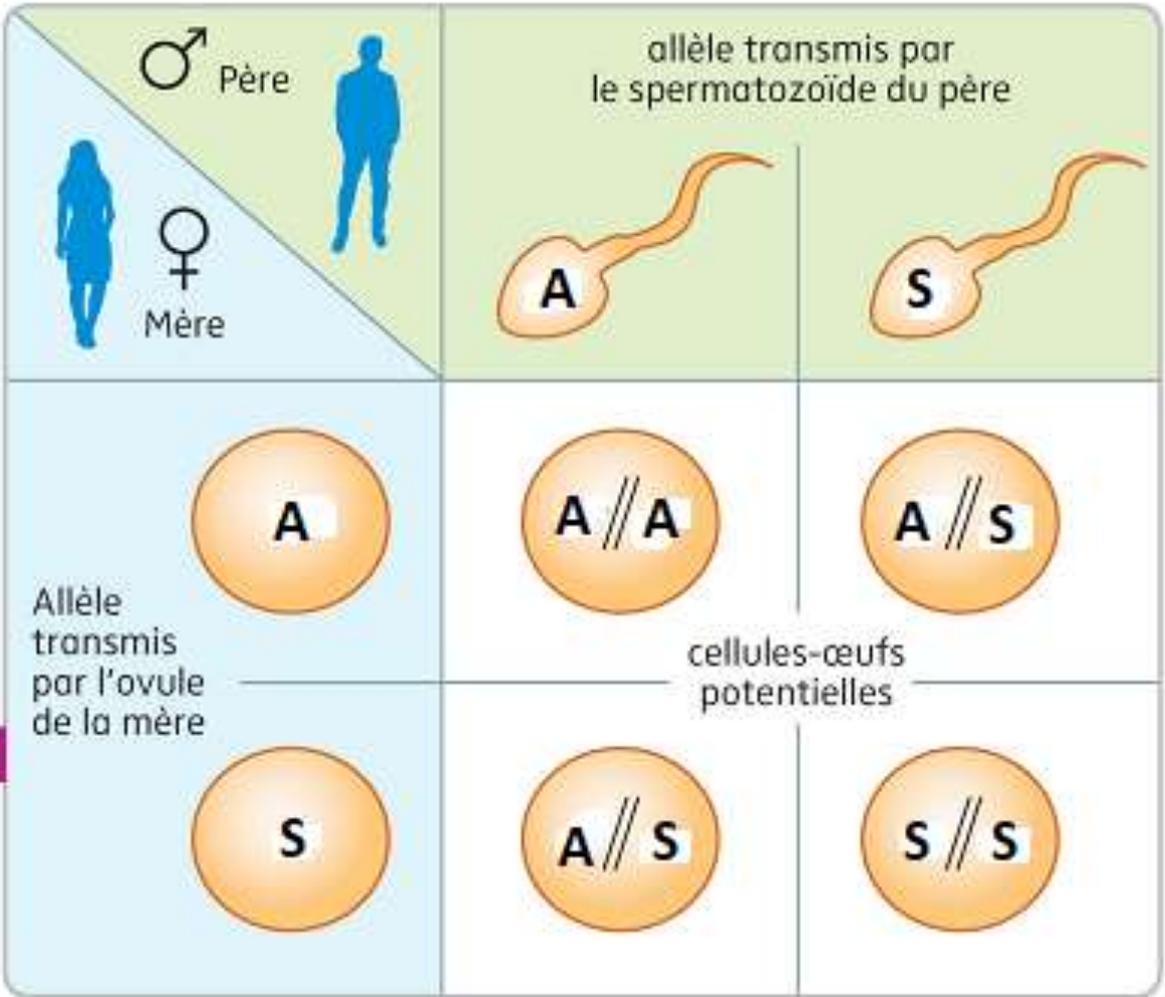
On réalise l'électrophorèse des hémoglobines extraites au préalable des globules rouges :

- HBA témoin (1)
- HBS témoin (2)
- Hémoglobines de Suzanne (3)
- Hémoglobines d'Antoine (4)

Ligne de dépôt correspondant à l'endroit où ont été déposées les molécules d'hémoglobine →



# Tableau de fécondation



# Le DPI

- Le DPI est encadré très strictement par la loi de **bioéthique**. Il est uniquement autorisé si un couple a un risque élevé (environ 25 à 50 %) de transmettre une maladie **grave** et **incurable** à sa descendance.

**Photographie du prélèvement d'une cellule d'embryon obtenu par FIV afin de réaliser un dépistage génétique de la mucoviscidose.** Seuls les embryons non porteurs des mutations recherchées seront réimplantés.



# Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

## I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II] Des maladies génétiques

### A) La drépanocytose

1- Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

2- Le déterminisme génétique de la drépanocytose

3- La transmission héréditaire de la drépanocytose

### B) La mucoviscidose

C) Traitements actuels et espoir de la thérapie génique

## II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

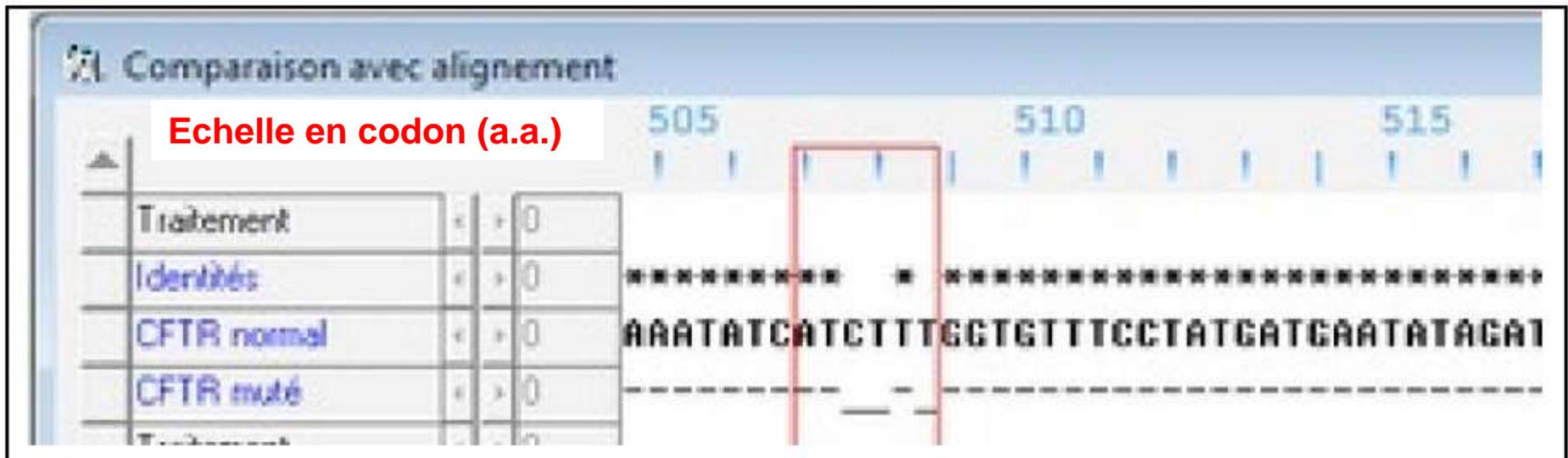
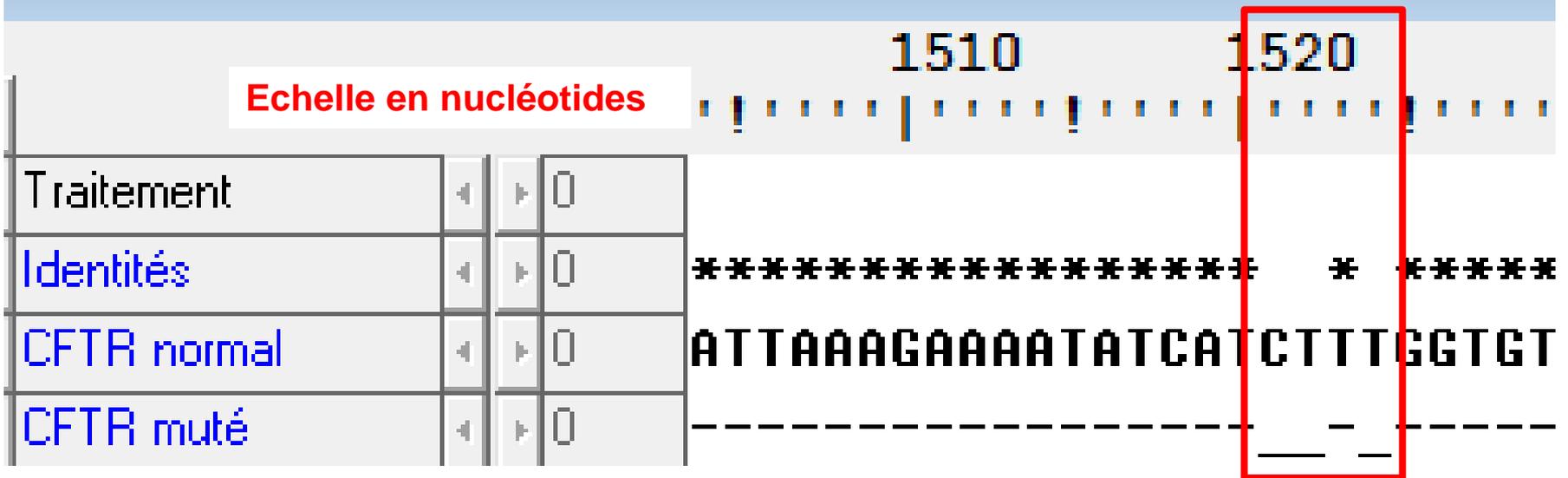
B) Le cancer

# Introduction

- Rappel du sujet :
  - La mucoviscidose : maladie génétique ; pas de traitement ; des diagnostics peuvent être posés rapidement : taux de Cl dans sueur ; problème principal : épaissement du mucus
- On cherche à expliquer l'origine de cette maladie, en détaillant leur effet à plusieurs échelles, à des parents dont leur enfant présente des signes de cette maladie et qui avait un oncle qui présentait la mucoviscidose.

# Echelle Génétique

Comparaison du gène du canal CFTR chez un individu sain et chez un individu atteint de mucoviscidose avec Anagène

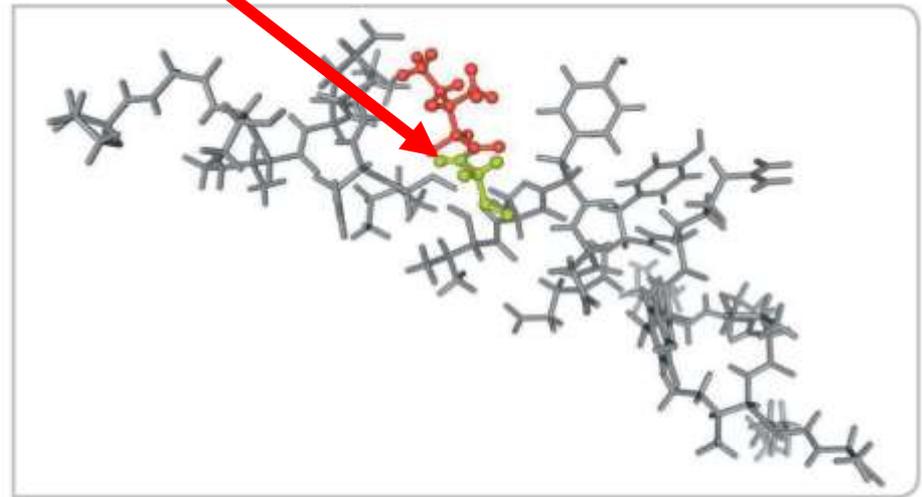
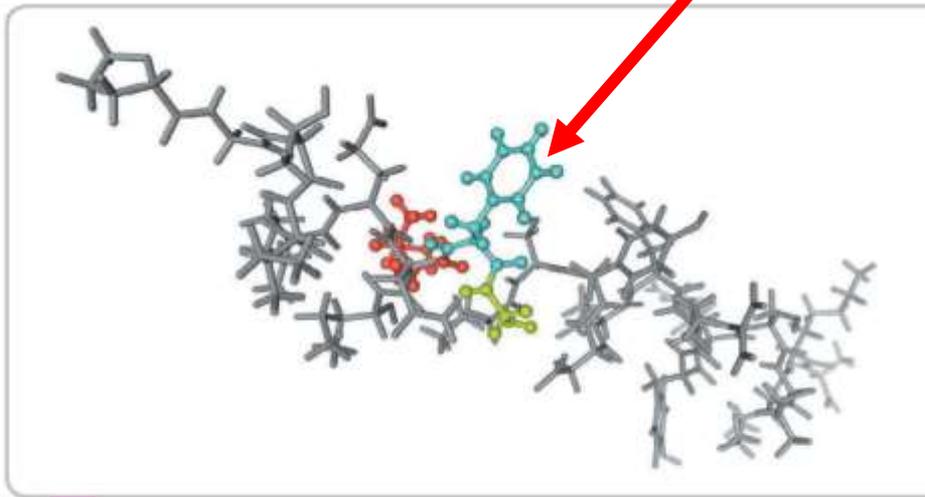


## Echelle Génétique

### Comparaison du canal CFTR chez un individu sain et chez un individu atteint de mucoviscidose avec Anagène

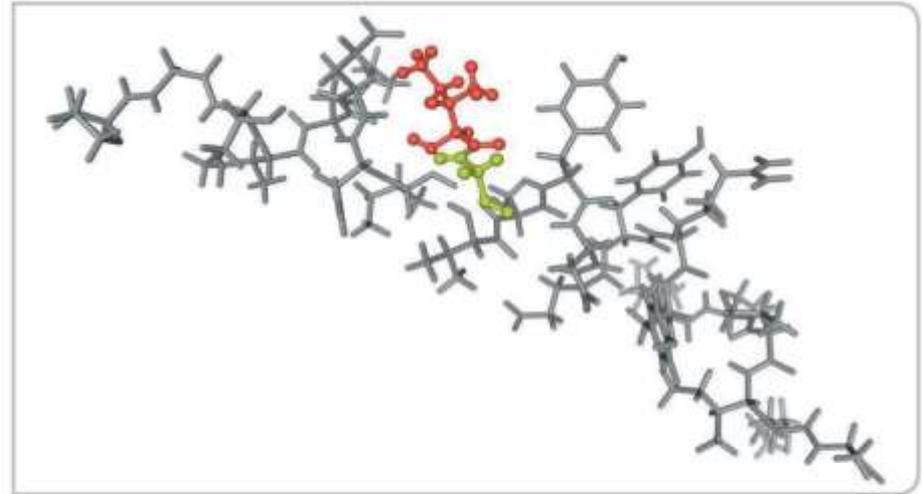
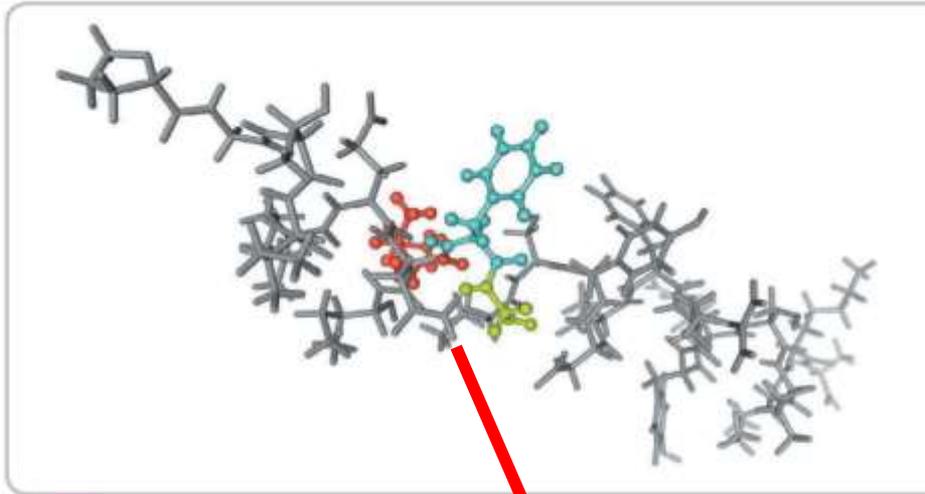
N° acide aminé	500	505	510	515	520																	
Individu normal	Pro	Gly	Thr	Ile	Lys	Glu	Asn	Ile	Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Tyr	Asp	Glu	Tyr	Arg	Tyr	Arg	Ser	Val
Individu malade	Pro	Gly	Thr	Ile	Lys	Glu	Asn	Ile	Ile	Gly	Val	Ser	Tyr	Asp	Glu	Tyr	Arg	Tyr	Arg	Ser	Val	Ile

#### Document 6 : Études génétiques

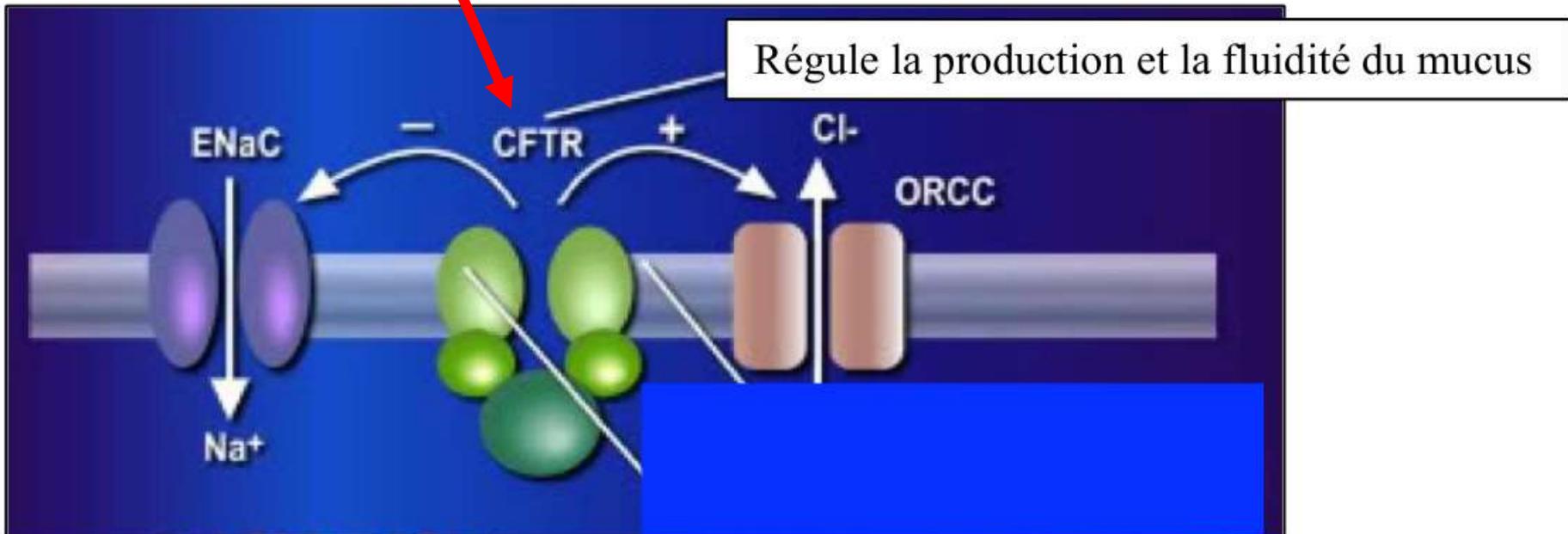


**f** Modèle moléculaire du domaine NBD1 d'une protéine CFTR d'un individu sain (à gauche) et d'un individu malade (à droite). En bleu, l'acide aminé Phe 508.

# Phénotype moléculaire

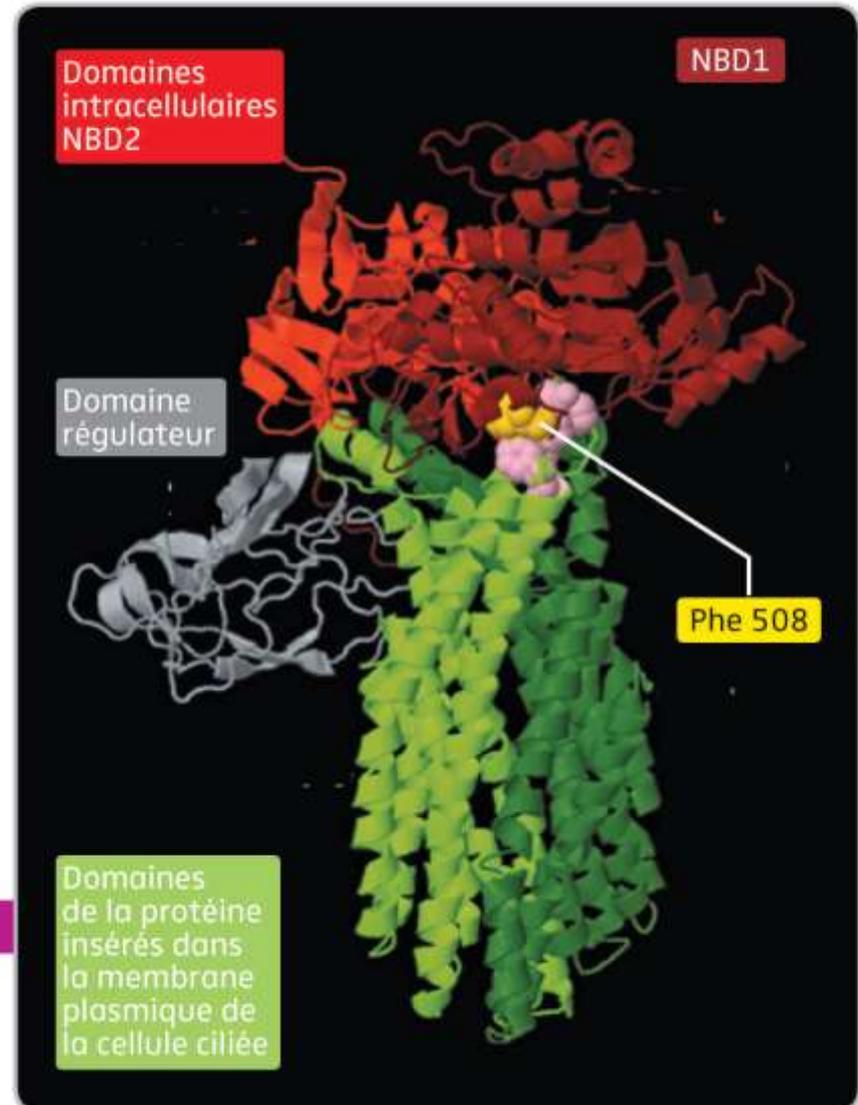


**f** Modèle moléculaire du domaine NBD1 d'une protéine CFTR d'un individu sain (à gauche) et d'un individu malade (à droite). En bleu, l'acide aminé Phe 508.

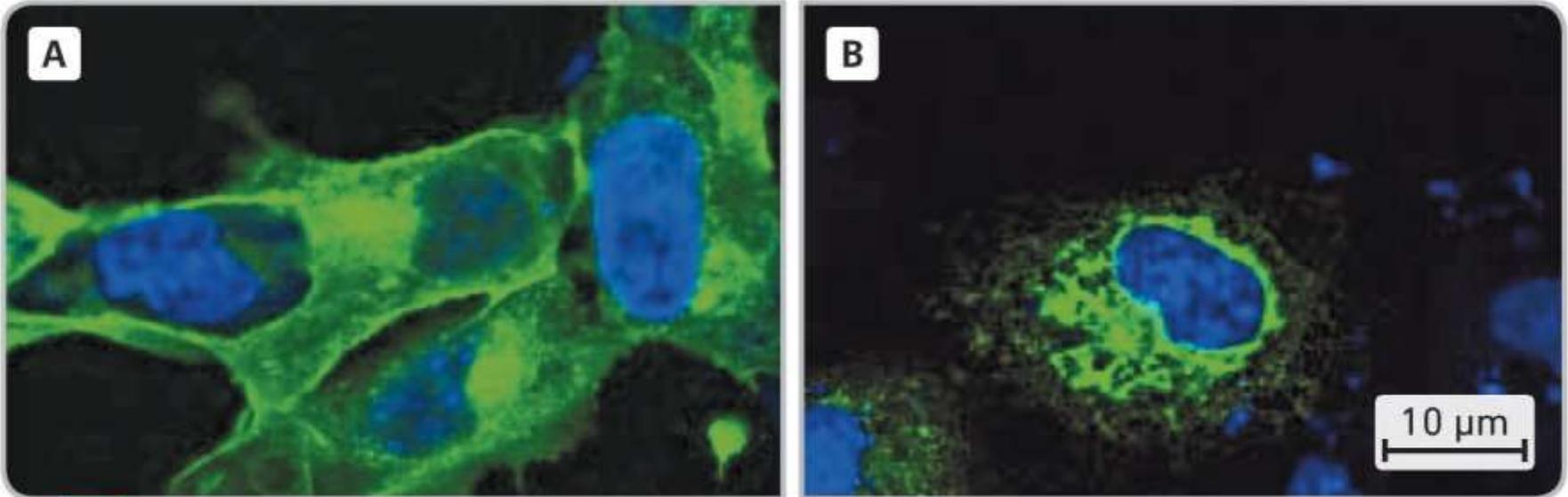


# Phénotype moléculaire

**Modèle moléculaire de la protéine CFTR normale avec localisation de l'acide aminé Phe508.**  
Il a été montré que l'acide aminé Phe508 est indispensable à une bonne conformation de la protéine.



# Phénotype cellulaire



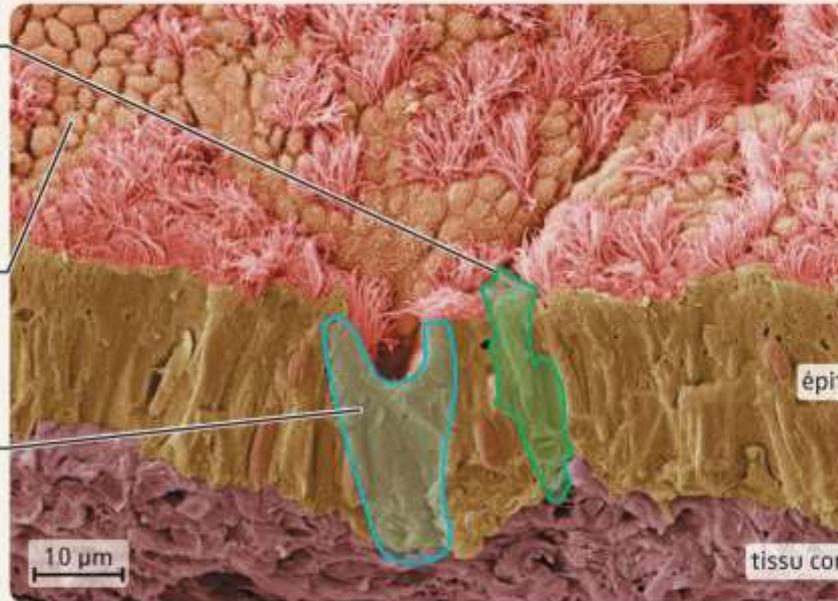
- d** **Observation en microscopie à fluorescence de cellules épithéliales ciliées.** En bleu, le noyau des cellules. En vert, les protéines CFTR, implantées dans la membrane des cellules saines (image A) et bloquées dans le cytoplasme des cellules des malades (image B). La protéine CFTR est un transporteur d'ions  $\text{Cl}^-$ .

# Phénotype cellulaire

**Cellules épithéliales ciliées :**  
elles sécrètent des ions  $Cl^-$  qui fluidifient le mucus et le battement des cils permet l'évacuation du mucus, donc des microorganismes, vers la gorge.

Mucus = substance fluide qui piège les poussières et les microorganismes de l'air inhalé.

**Cellule productrice de mucus**



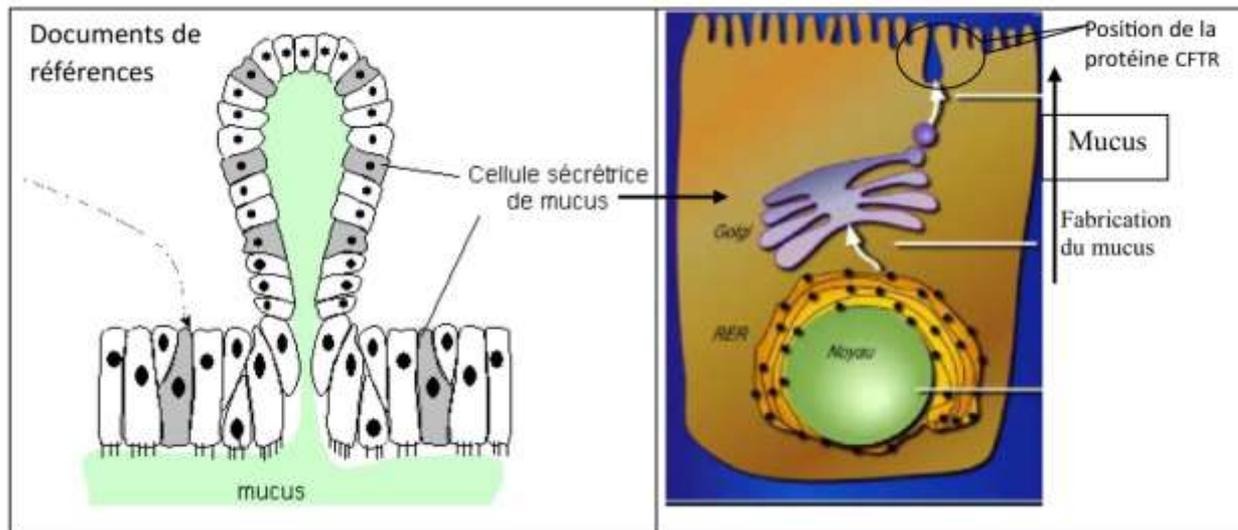
LUMIÈRE  
des voies  
respiratoires

épithélium

MUQUEUSE

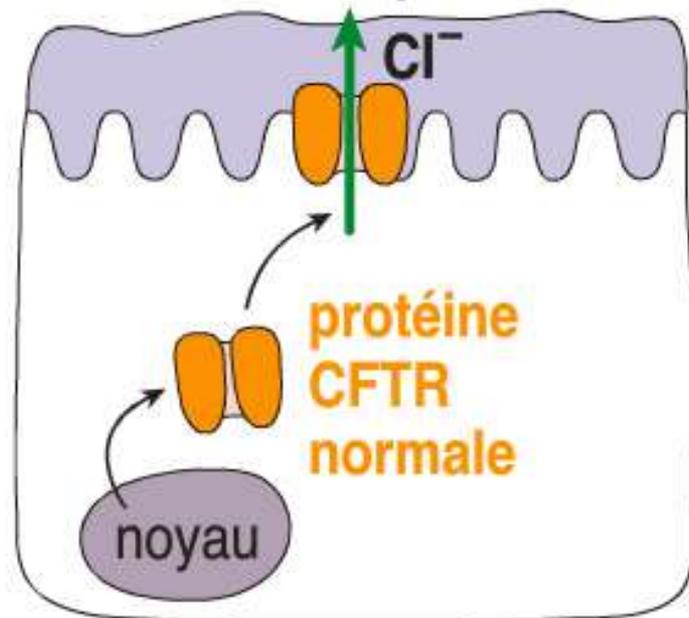
tissu conjonctif

**c** La sécrétion et le rôle du mucus au niveau d'un épithélium respiratoire sain (observation au MEB).  
Chez les malades, le mucus est anormalement visqueux.



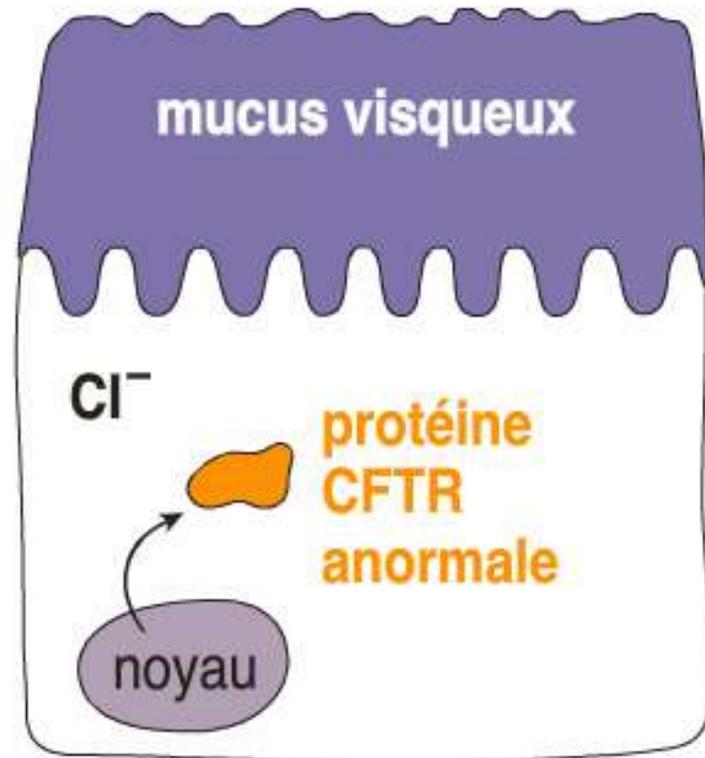
# Phénotype cellulaire

mucus fluide qui s'écoule



cellule épithéliale  
d'un sujet sain

mucus visqueux



cellule épithéliale  
d'un sujet malade

# Phénotype macroscopique

**Document 3 : Bilan des examens visant les organes** ➤ Un prélèvement bronchique a été effectué.

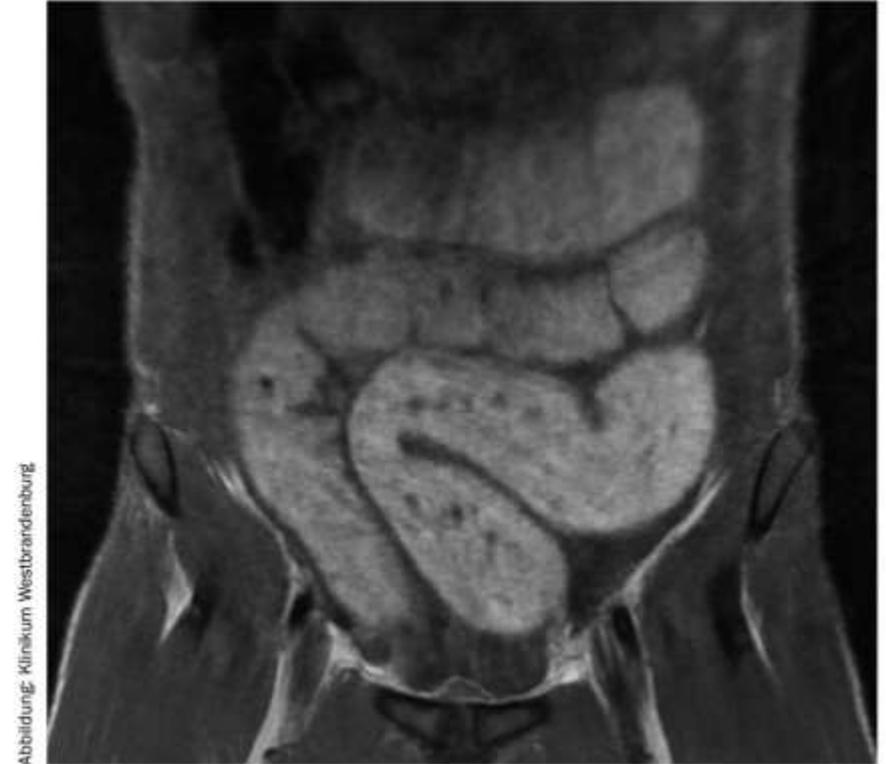
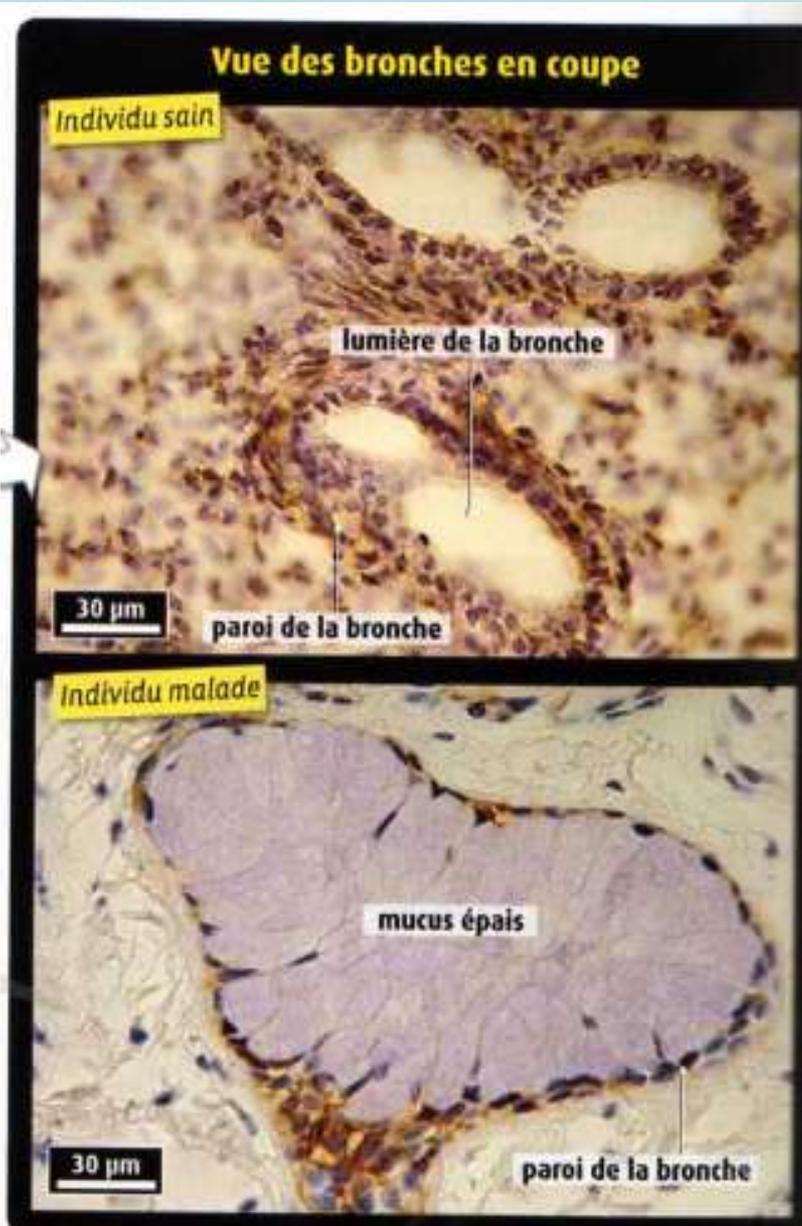
<b>Mucus</b> ( <i>substance visqueuse composée de protéines filamenteuses produites par les cellules tapissant les cavités et assurant leur protection</i> )	Abondant, très épais, difficile à évacuer.
<b>Culture bactériennes</b>	De nombreuses colonies de bactéries, responsables d'infections type bronchites voire pneumonie se développent grâce au mucus.

***De telles infections à répétition peuvent induire une destruction du tissu pulmonaire.***

➤ Des analyses sont réalisées au niveau digestif.

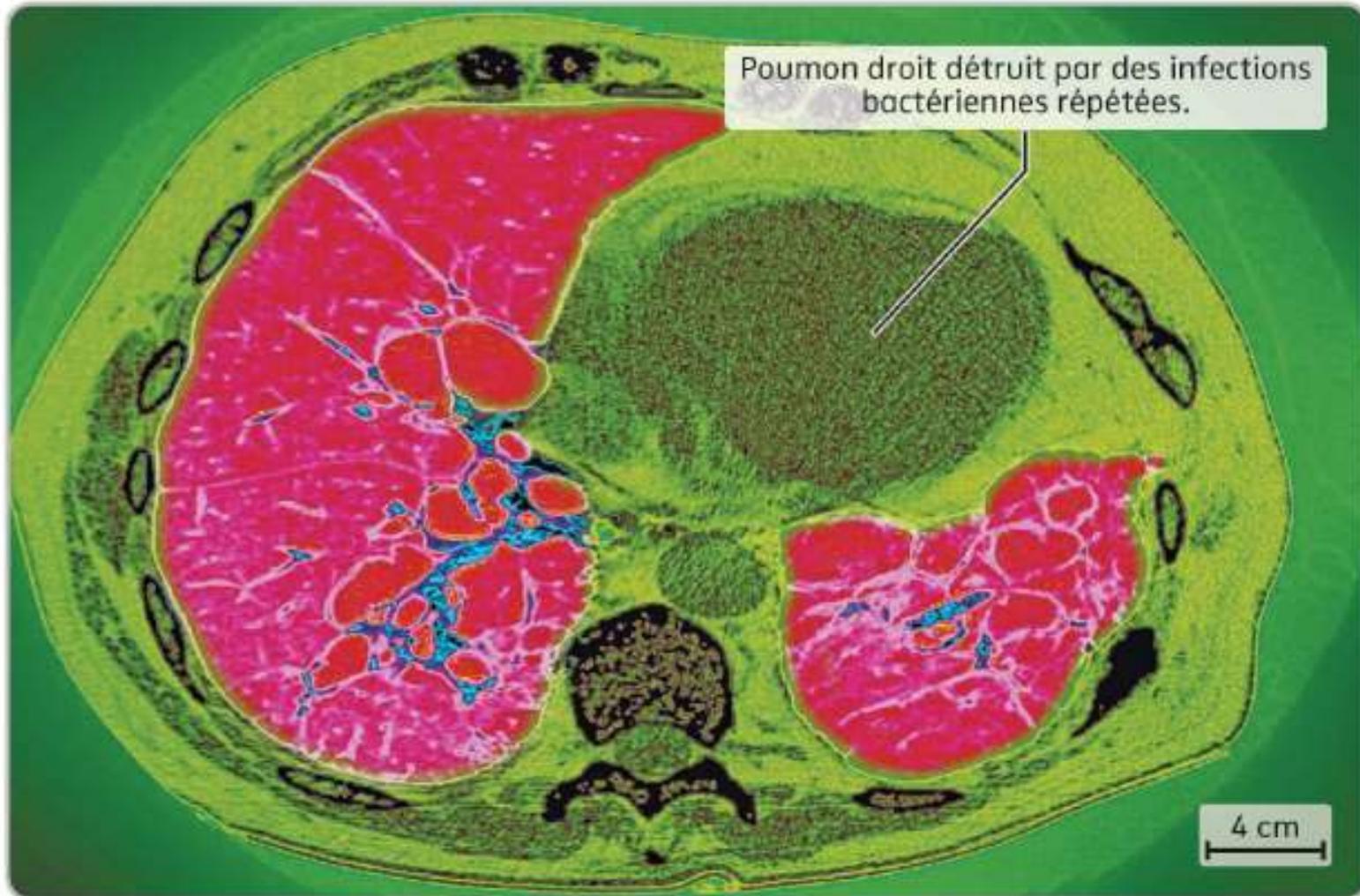
<b>Enzymes pancréatiques</b>	Peu abondants	Mauvaise digestion des graisses et des protéines.
<b>Voies intestinales</b>	Encombrées de mucus abondant et épais	Traces d'obstructions.

# Phénotype macroscopique



**Abb. 3:** Massiv stuhlgefüllte Dünndarmschlingen bei DIOS, 21-jähriger Patient mit CF

# Phénotype macroscopique



- a** IRM d'un patient atteint de mucoviscidose, coupe radiale.  
De nombreux organes sont touchés, mais l'importance de l'atteinte respiratoire détermine la gravité de la maladie.

# Phénotype macroscopique

## Document 2 : bilan de l'examen clinique.

Age : 8 ans

Sexe : masculin

Taille : 1,15 m Poids :  
20 kg

Antécédents familiaux : Un oncle (aujourd'hui décédé) atteints des mêmes troubles.

**Problèmes respiratoires** : Toux sèche persistante, puis très grasse et multiplication des infections pulmonaires. Respiration sifflante témoignant d'un intense encombrement des bronches. Mauvaise oxygénation du sang, fatigue cardiaque.

**Problèmes digestifs** : faible assimilation des nutriments et problèmes de constipation, avec un épisode aigu d'obstruction (« *bouchons* »)

Une échographie abdominale montre une obstruction des canaux pancréatiques (*dont le rôle est de véhiculer les enzymes digestives jusqu'à l'intestin*) et de nombreuses petites obstructions intestinales.

## Conclusion

**Génotype** : délétion des nucléotides 1521,1522 et 1524



**Phénotype moléculaire** : Délétion du phe508



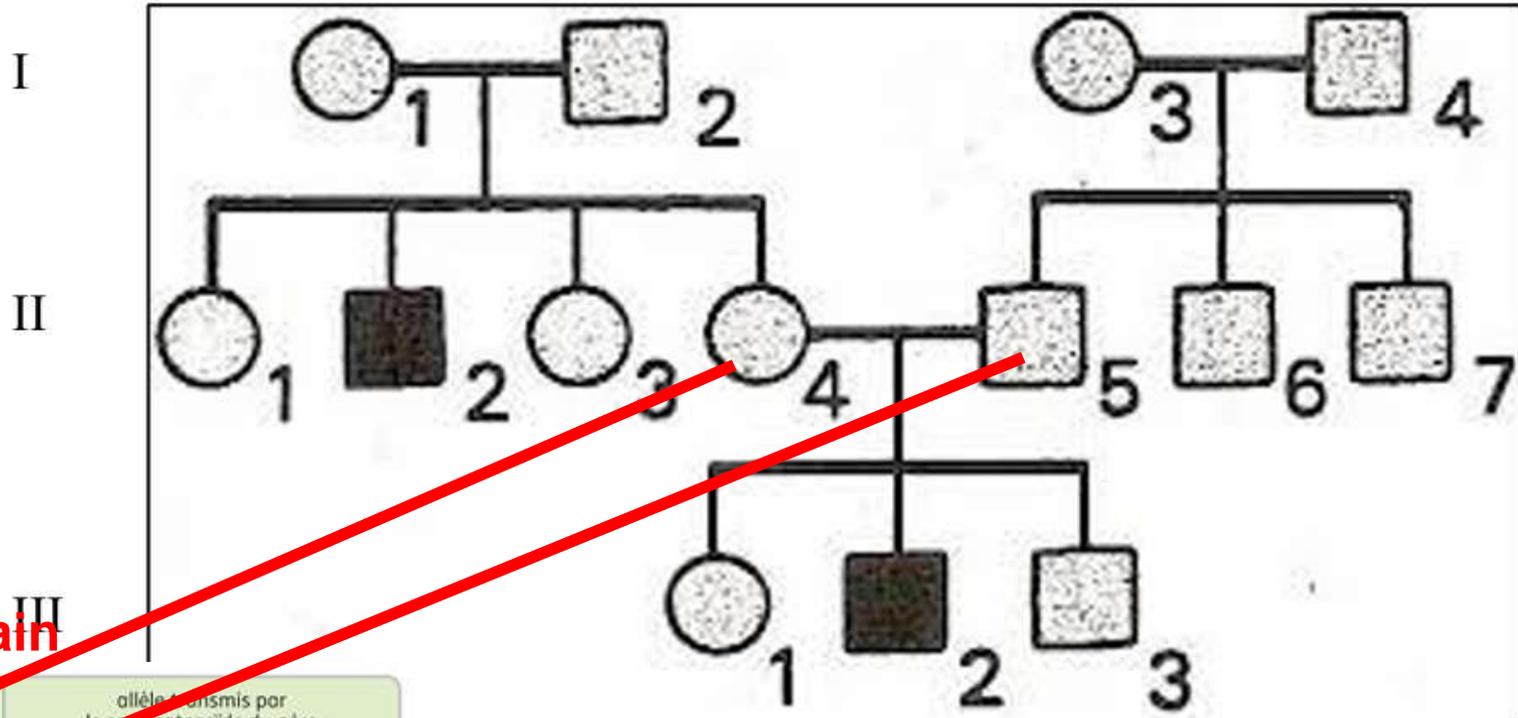
**Phénotype cellulaire** : pas de sortie d'ions Cl<sup>-</sup> ; mucus visqueux



**Phénotype macroscopique** : problèmes respiratoires.

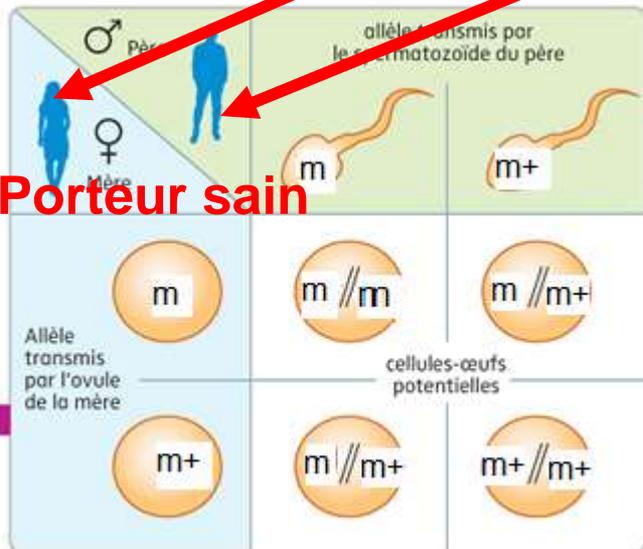
# Conclusion

➤ Arbre généalogique de la famille du patient. (III2)



Porteur sain

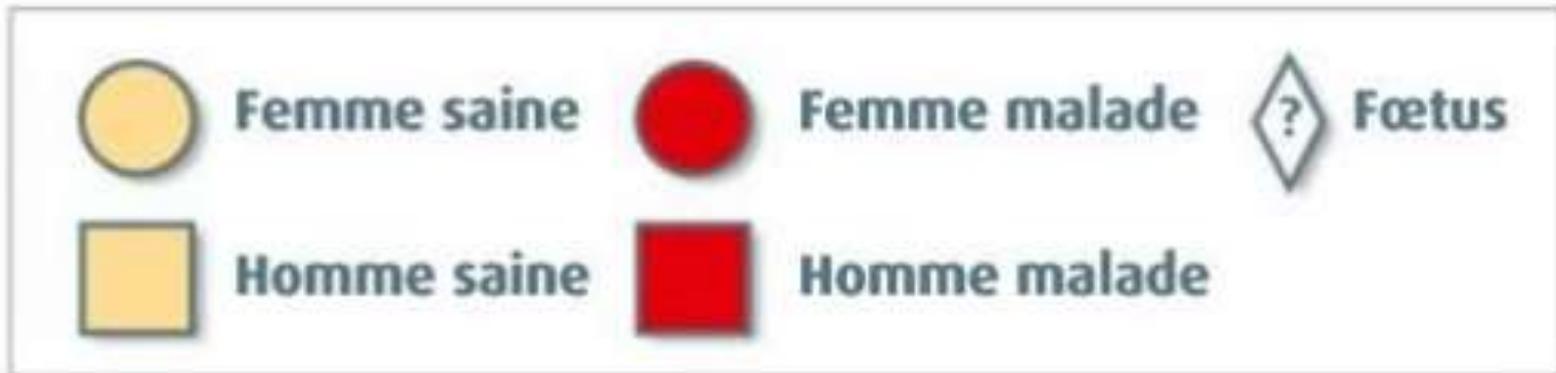
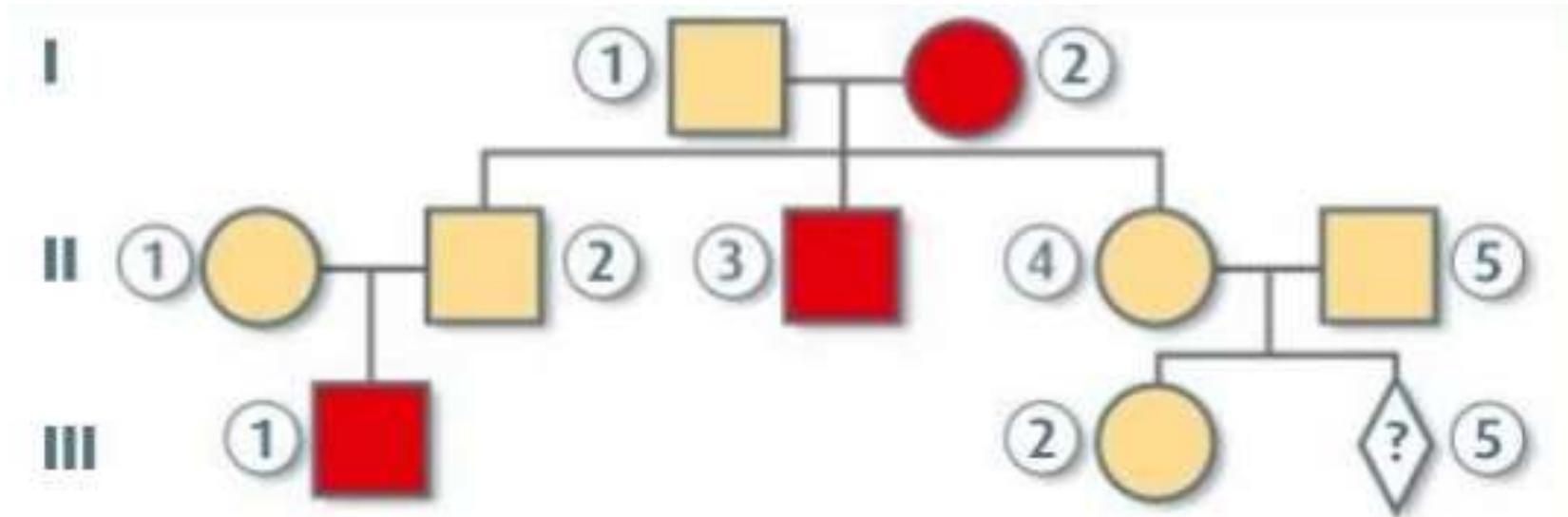
Porteur sain



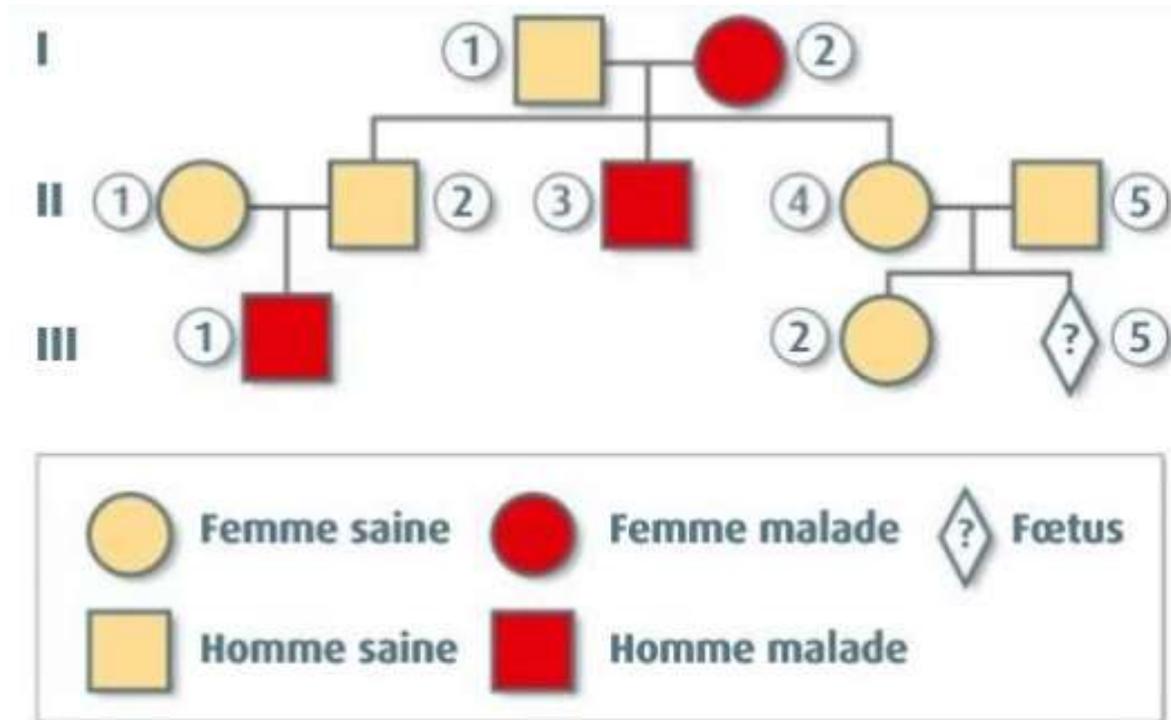
Maladie monogénique récessive autosomale :

Probabilité qu'un autre enfant soit malade : 25 %

Ci-dessous l'arbre généalogique d'une famille touchée par une maladie **autosomale** récessive :  
= gène qui n'est pas localisé sur un chromosome sexuel



D'après cet arbre, on peut dire que  
L'individu III.1. est :



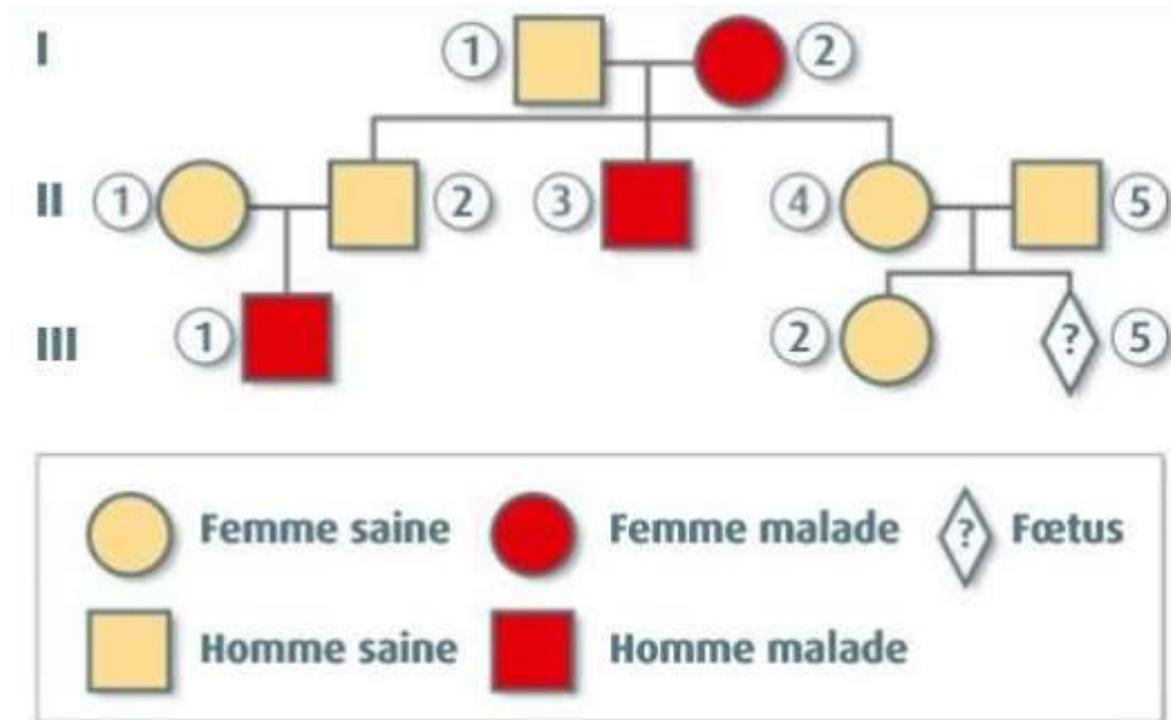
**A** : porteur sain

**B** : homozygote dominant

**C** : homozygote récessif

**D** : une femme

D'après cet arbre, on peut dire que  
L'individu III.1. est :



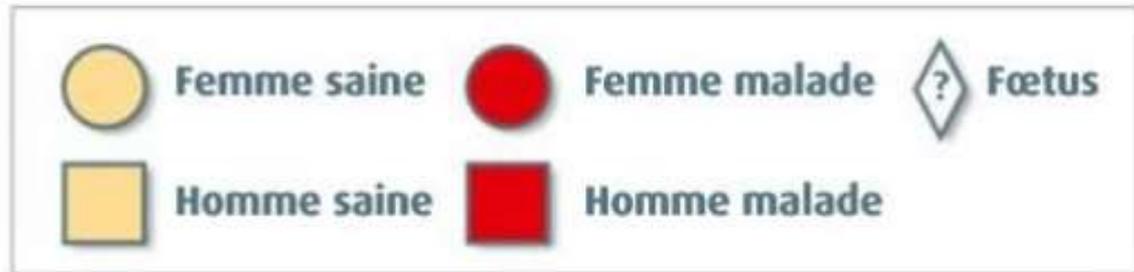
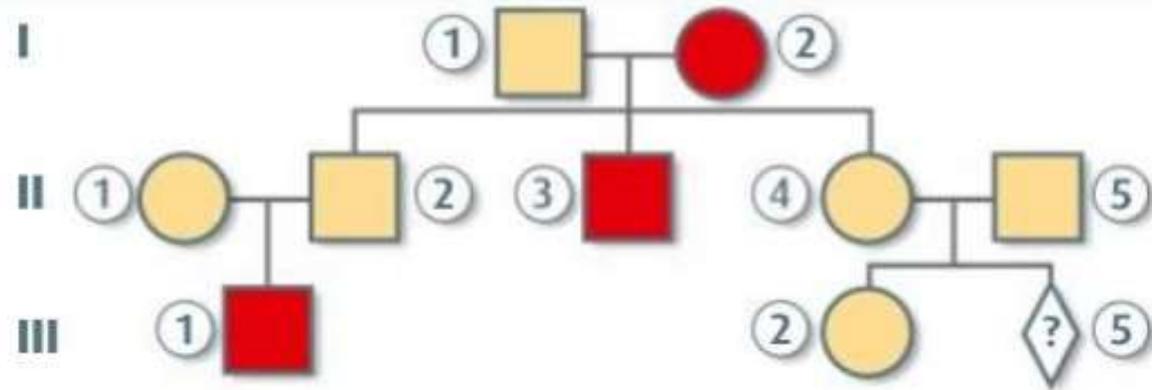
**A** : porteur sain

**B** : homozygote dominant

**C** : homozygote récessif

**D** : une femme

**D'après cet arbre, on peut dire que  
L'individu II.1. est :**



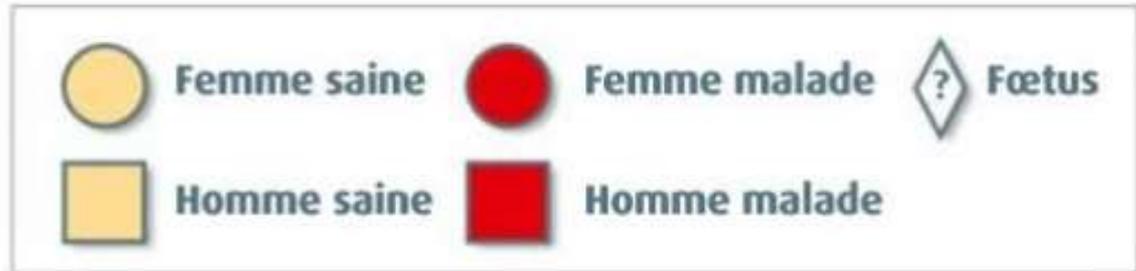
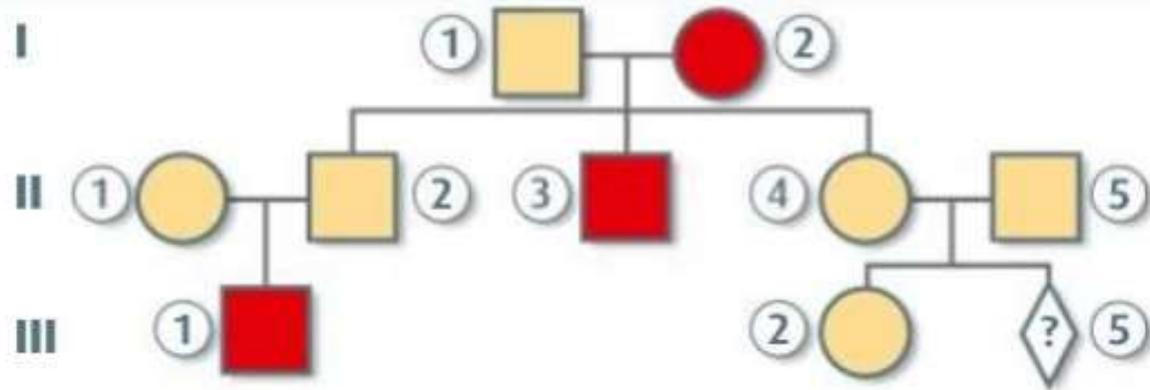
**A** : porteur sain

**B** : homozygote dominant

**C** : homozygote récessif

**D** : porteur sain ou homozygote dominant

D'après cet arbre, on peut dire que  
L'individu II.1. est :



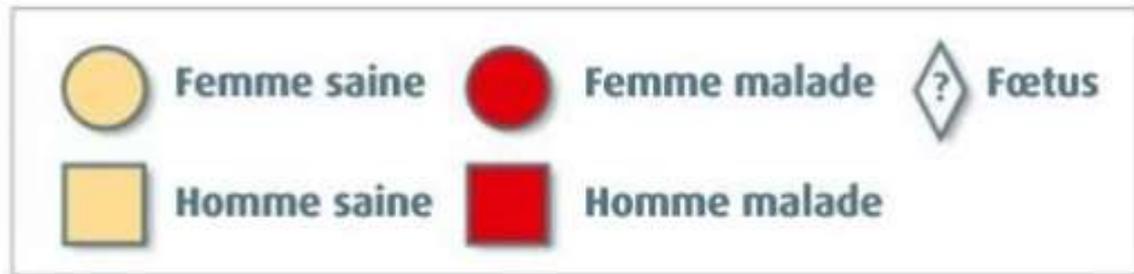
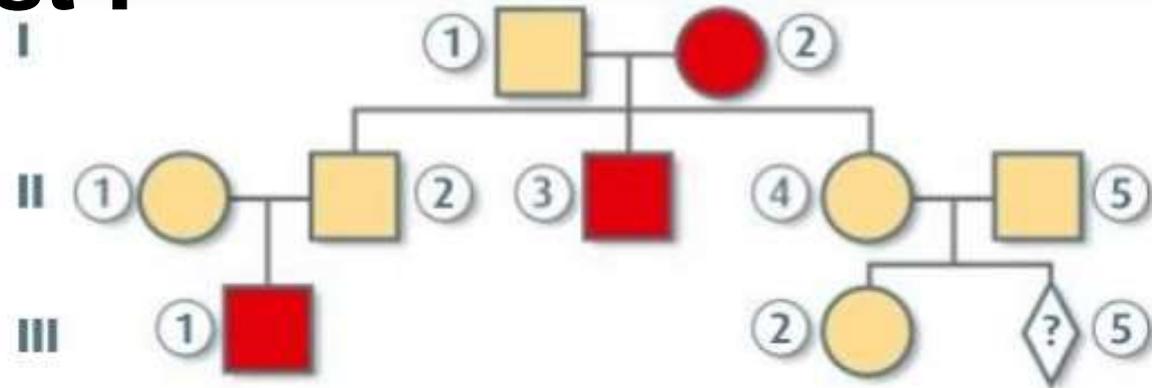
**A** : porteur sain

**B** : homozygote dominant

**C** : homozygote récessif

**D** : porteur sain ou homozygote dominant

**D'après cet arbre, on peut dire que  
L'individu II.4. est :**



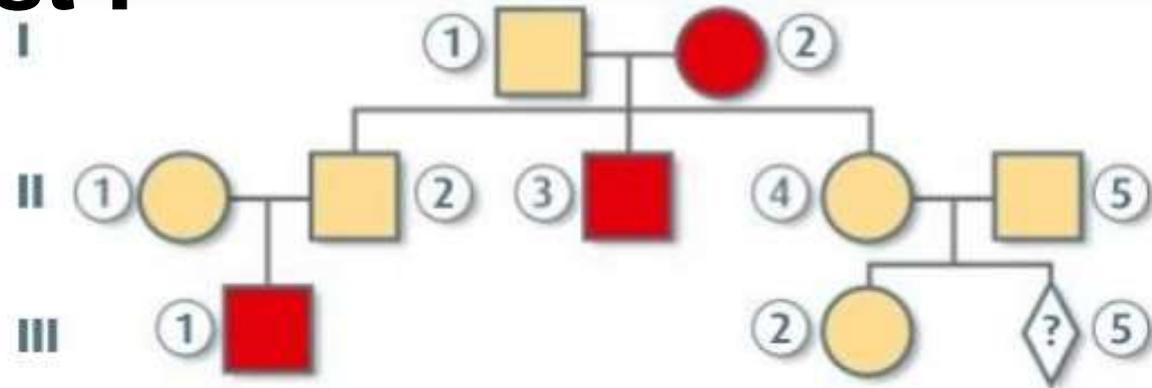
**A** : porteur sain

**B** : homozygote dominant

**C** : homozygote récessif

**D** : porteur sain ou homozygote dominant

D'après cet arbre, on peut dire que  
L'individu II.4. est :



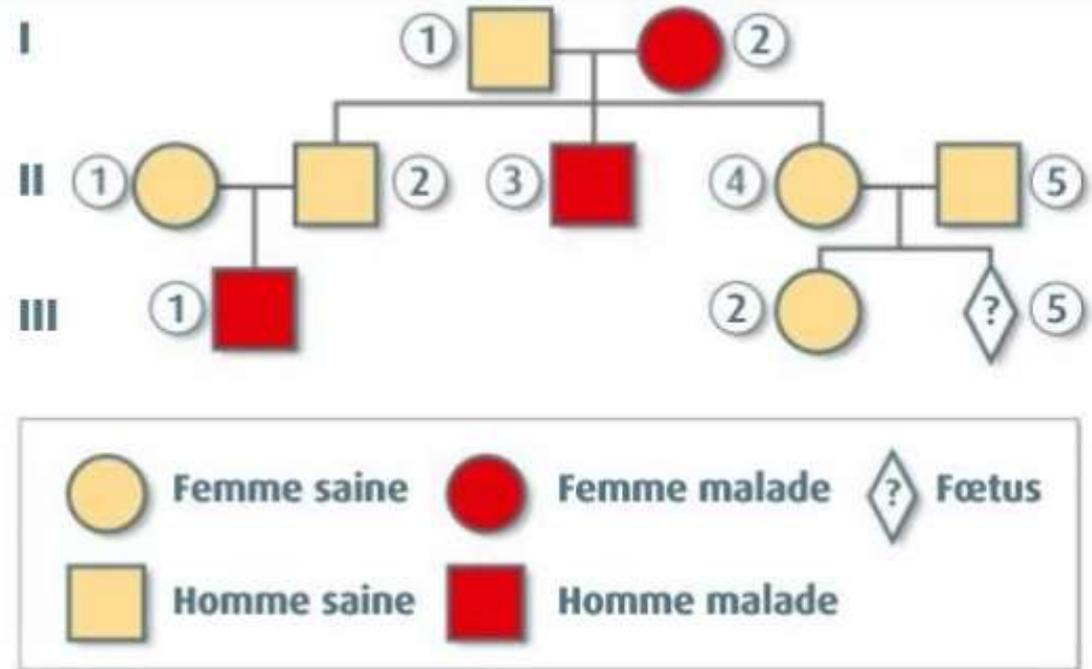
**A** : porteur sain

**B** : homozygote dominant

**C** : homozygote récessif

**D** : porteur sain ou homozygote dominant

**D'après cet arbre, on peut dire que le foetus à naitre :**



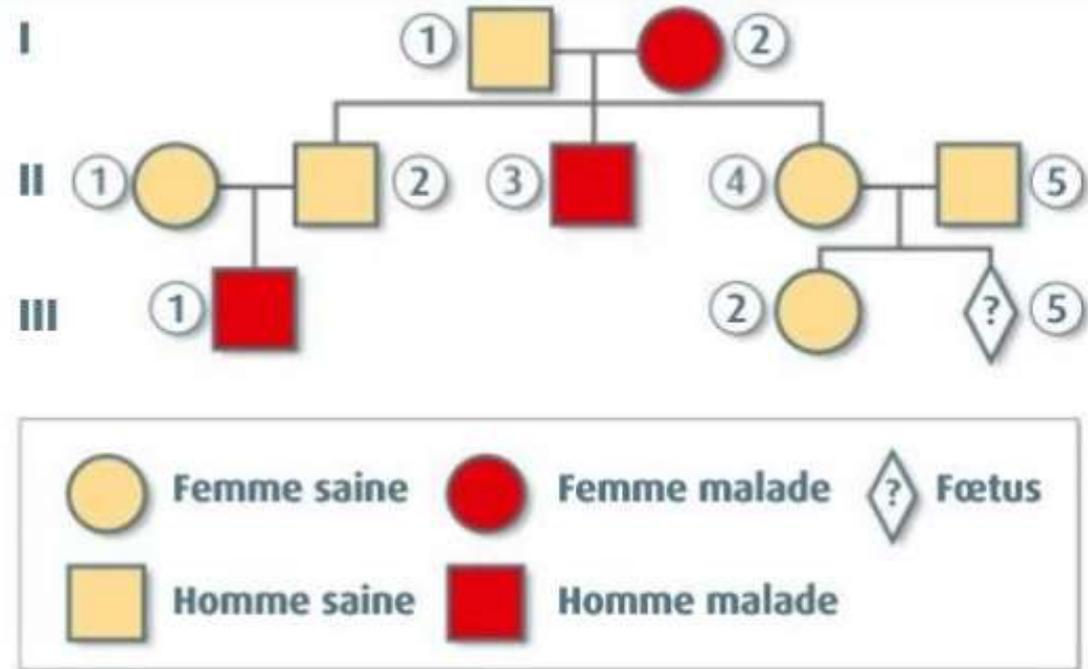
**A** : sera forcément malade

**B** : ne peut pas être malade

**C** : a une chance sur 2 d'être malade

**D** : ne sera malade que si ses deux parents sont porteurs sains

**D'après cet arbre, on peut dire que le foetus à naitre :**



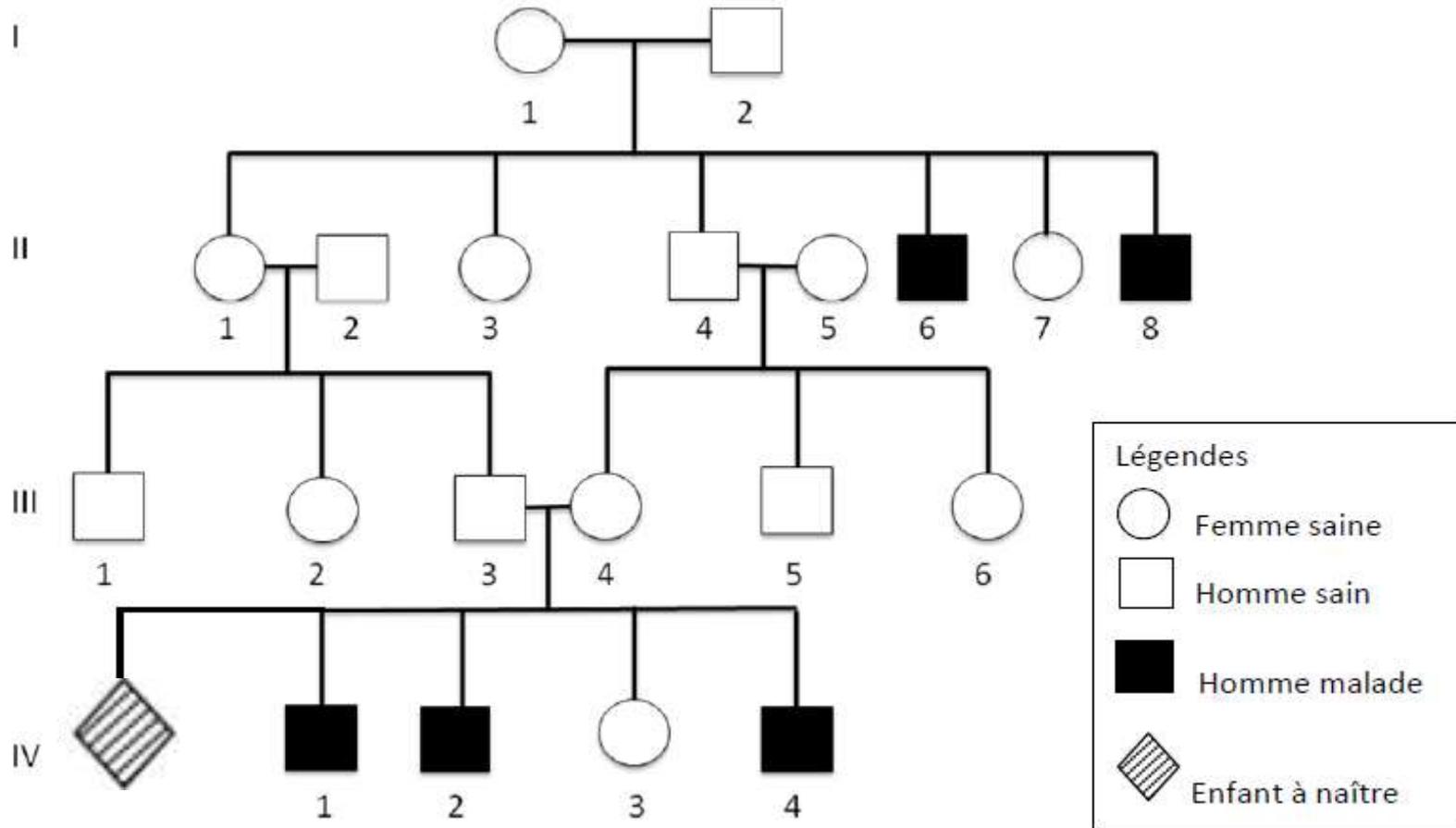
**A** : sera forcément malade

**B** : ne peut pas être malade

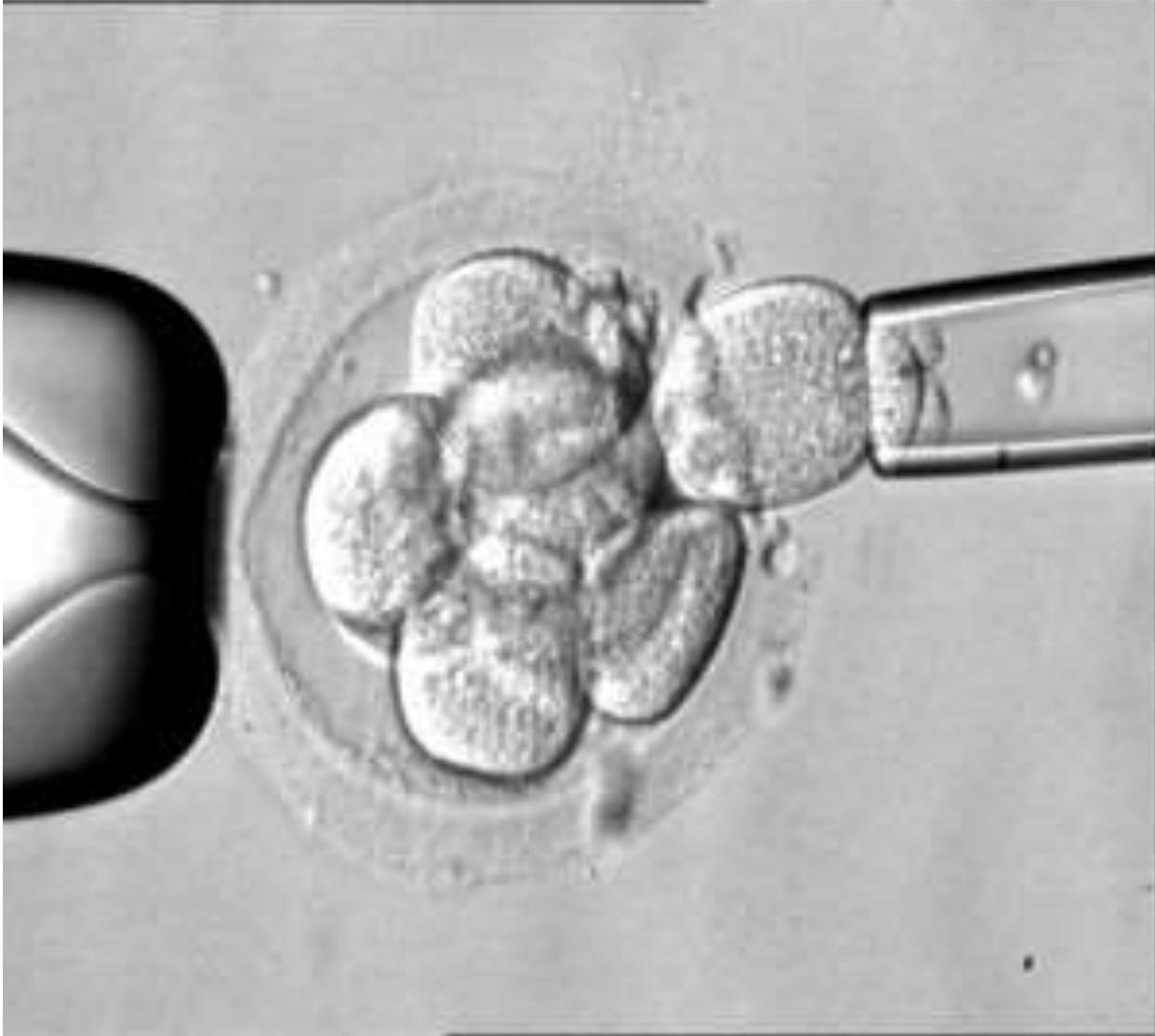
**C** : a une chance sur 2 d'être malade

**D** : ne sera malade que si ses deux parents sont porteurs sains

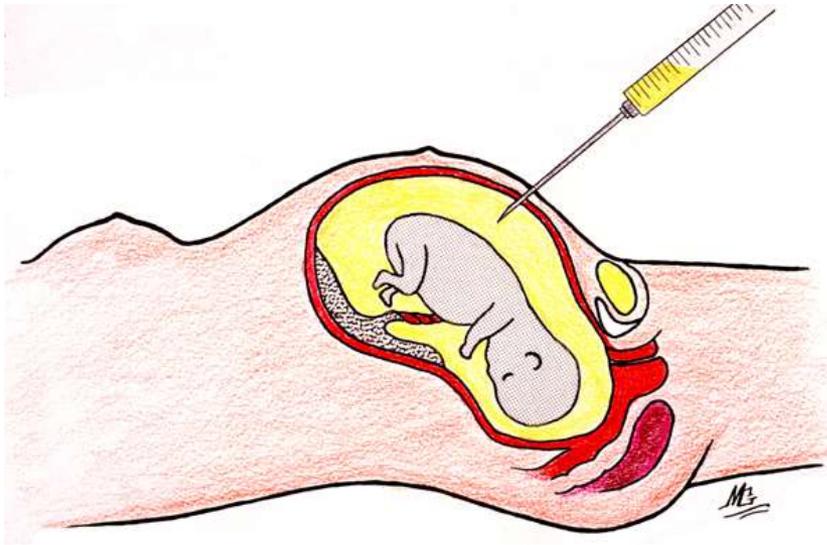
# Rq: Etude de la transmission de la mucoviscidose



# Diagnostic pré implantatoire



# Diagnostic prénatal



# Test de dépistage néonatal



Détecter et prendre en charge précocement 13 maladies graves de l'enfant

<https://www.youtube.com/watch?v=fL96vxt8SA>

# Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

## I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II] Des maladies génétiques

### A) La drépanocytose

1- Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

2- Le déterminisme génétique de la drépanocytose

3- La transmission héréditaire de la drépanocytose

### B) La mucoviscidose

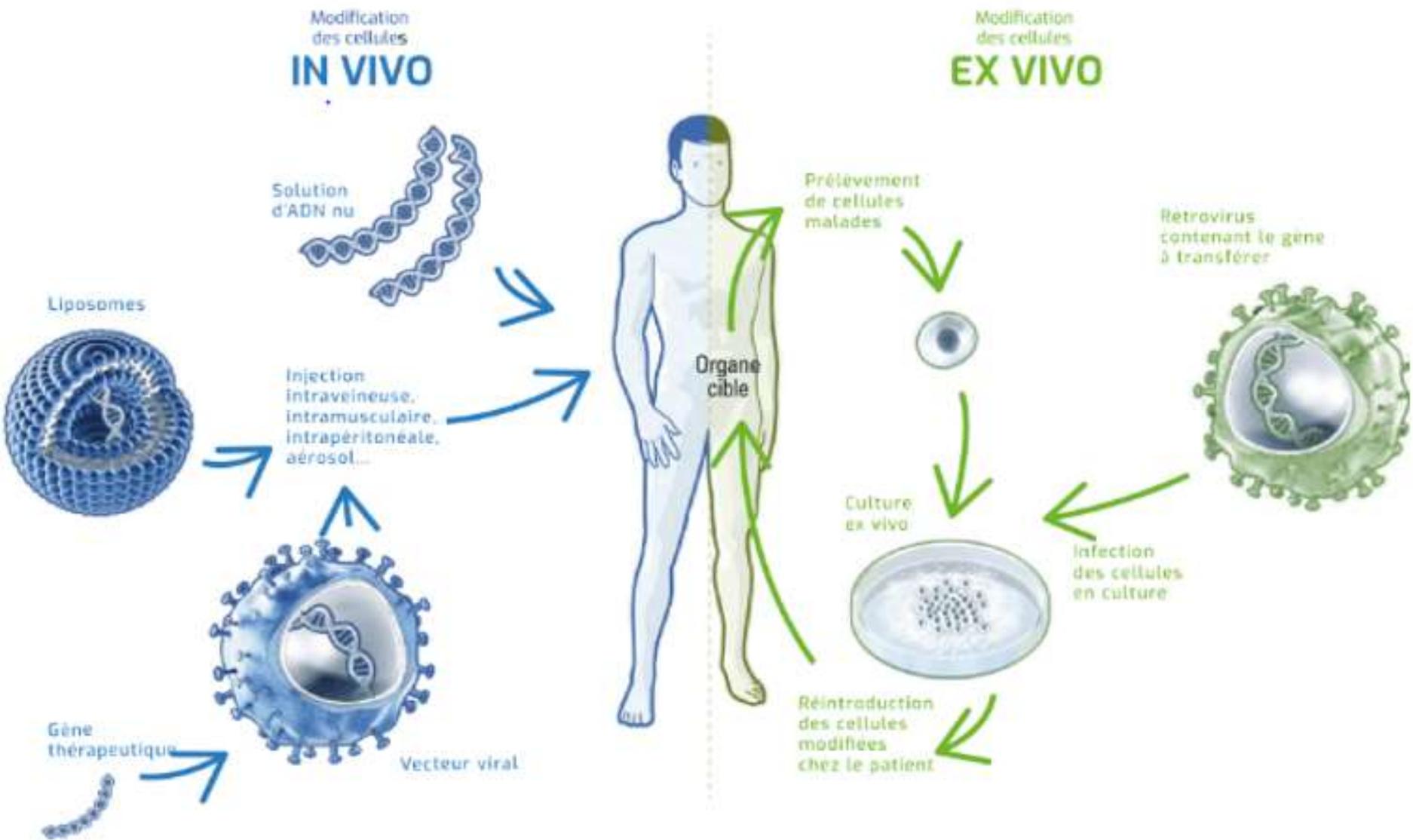
### C) Traitements actuels et espoir de la thérapie génique

## II] Des maladies plurifactorielles

A) Les maladies cardio-vasculaires

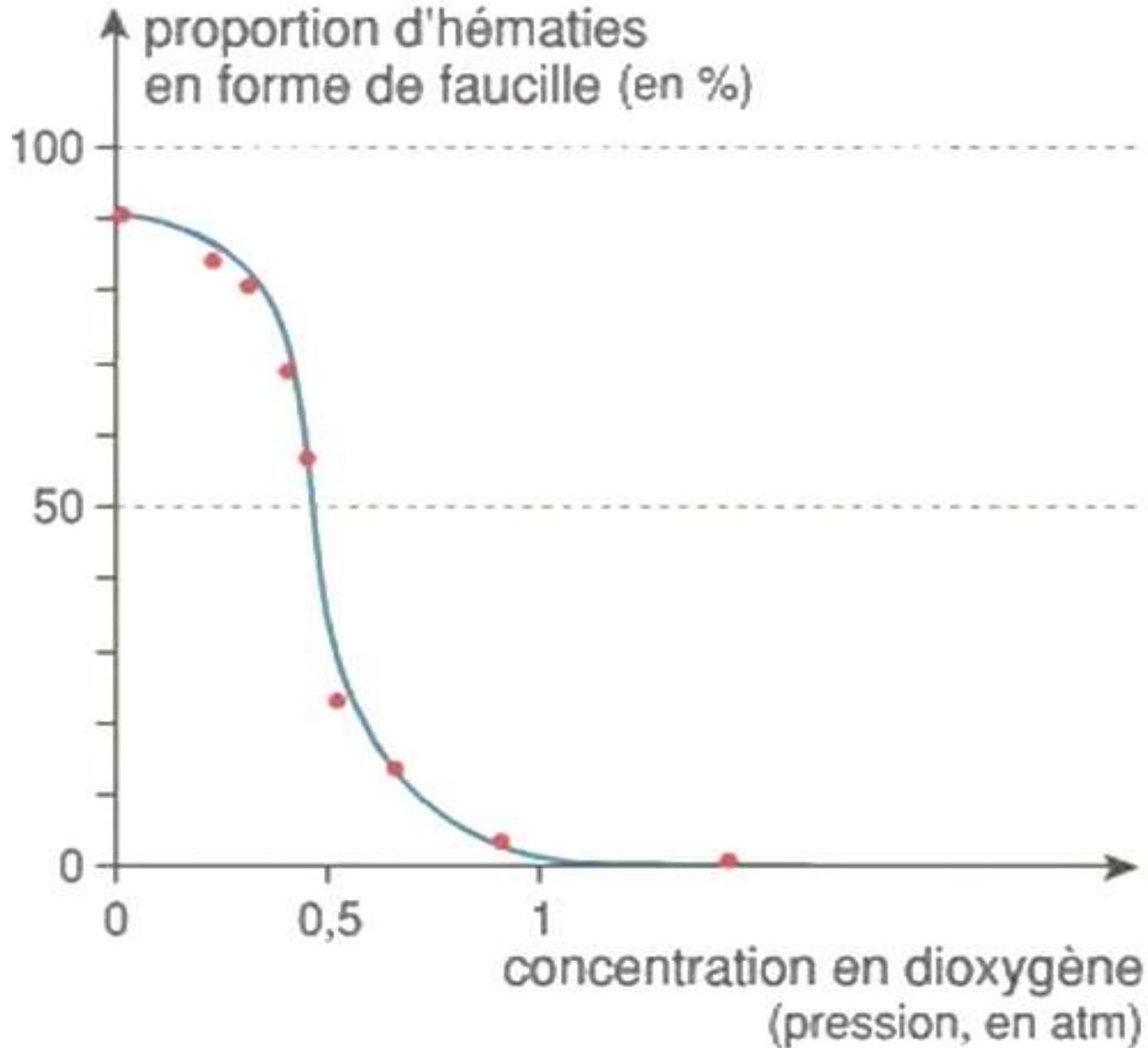
B) Le cancer

# LES DEUX VOIES DE LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE



# Cas de la drépanocytose

# Influence de l'environnement sur le phénotype drépanocytaire



# Des traitements actuels



## **5** Des soins pour les malades atteints de drépanocytose.

Le premier objectif est d'éviter les facteurs déclenchant les crises d'obstruction des vaisseaux sanguins, comme un exercice physique intense ou l'alpinisme. Si une crise se déclenche, le patient est traité à l'aide d'antidouleurs et d'une oxygénothérapie (distribution d'un air riche en  $O_2$ ). Depuis les années 1980, des protocoles de traitement et de prévention des infections par vaccination et antibiotiques ont été développés.

# La thérapie génique

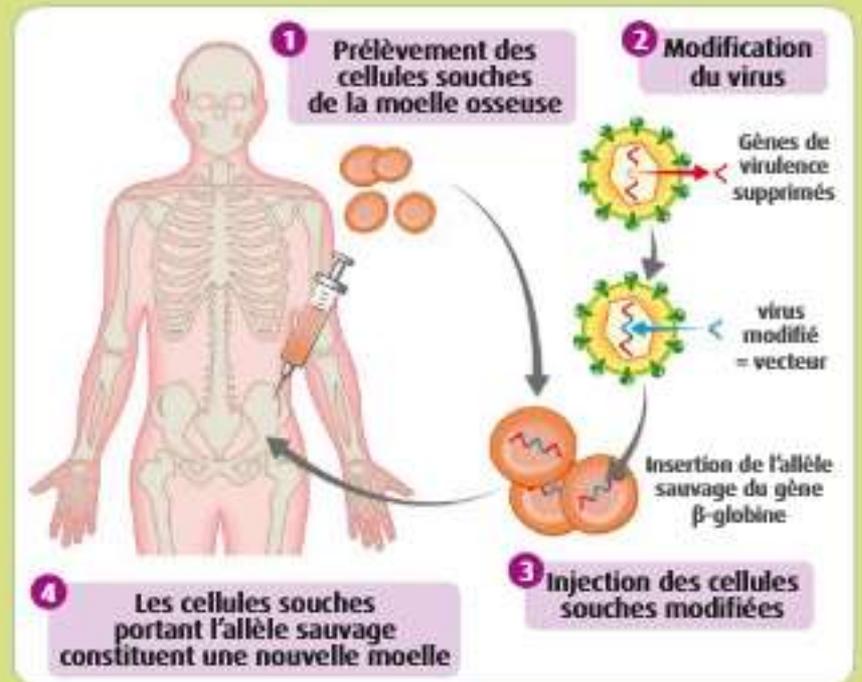


**Interview de Marina Cavazzana, pédiatre hématologue à l'hôpital Necker.**

.....

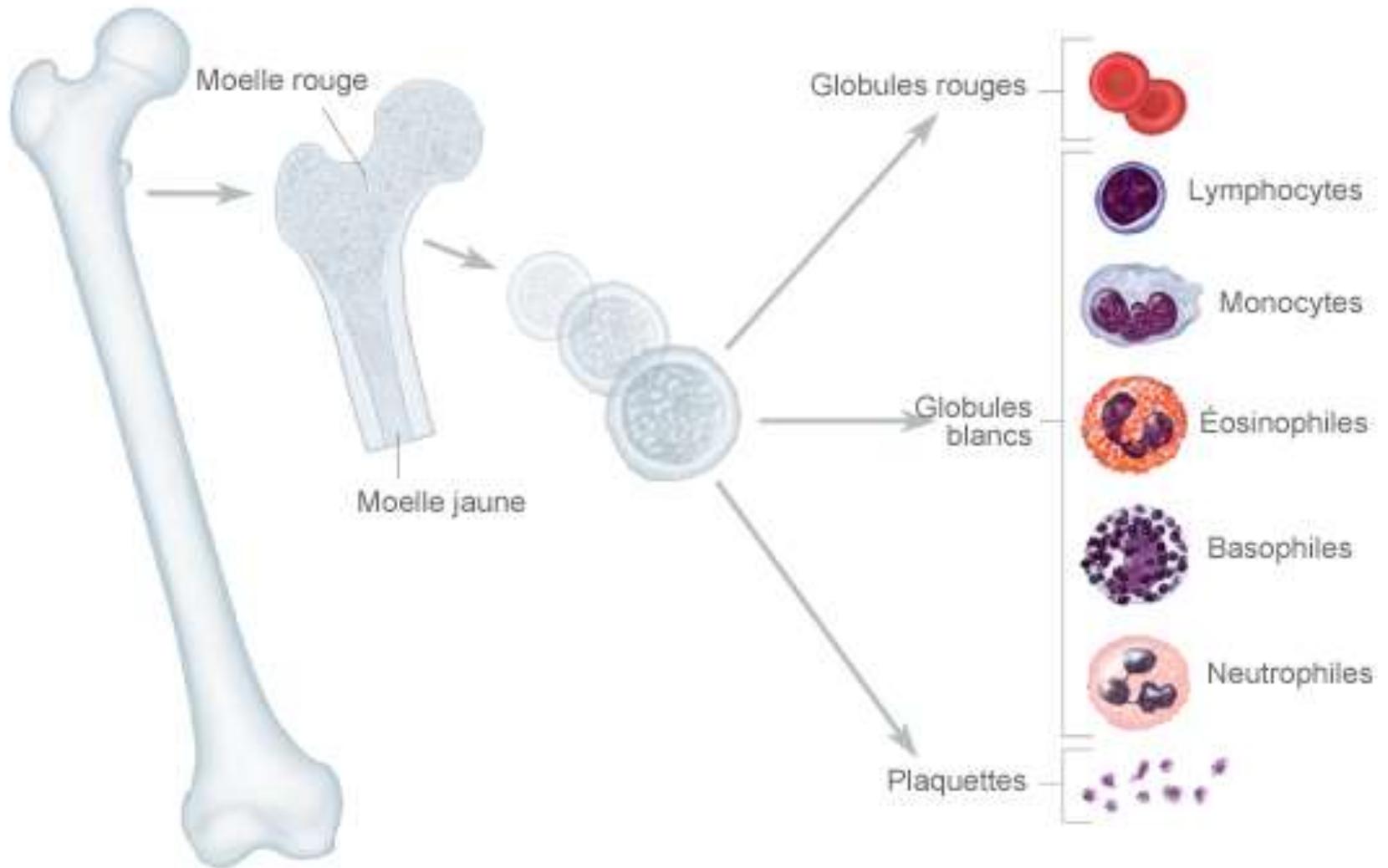
En 2016, pour la première fois, un jeune patient souffrant de drépanocytose est traité à l'aide de ses propres cellules souches prélevées par ponction de la moelle osseuse, puis modifiées à l'aide d'un vecteur rétroviral. Ce vecteur est dérivé du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) inactivé auquel on a inséré un allèle sauvage (ou « normal ») du gène de la  $\beta$ -globine. Après une chimiothérapie destinée à éliminer des cellules souches porteuses du gène muté de la  $\beta$ -globine, les cellules souches modifiées sont injectées afin de constituer une nouvelle moelle. L'hémoglobine HbS continue d'être produite, mais elle entre en compétition avec l'hémoglobine saine nouvellement synthétisée, et, au bout de trois mois, la nouvelle hémoglobine représente 48 % de l'hémoglobine présente dans le sang du patient. Cette thérapie a permis d'améliorer considérablement la prise en charge de cette maladie. À ce jour, les patients

traités avec la thérapie génique ne présentent en effet plus aucun symptôme, mais une surveillance accrue est encore nécessaire dans les années à venir afin de s'assurer que le traitement n'entraîne pas d'effets indésirables imprévus.



**6** La thérapie génique, un espoir de traitement de la drépanocytose.

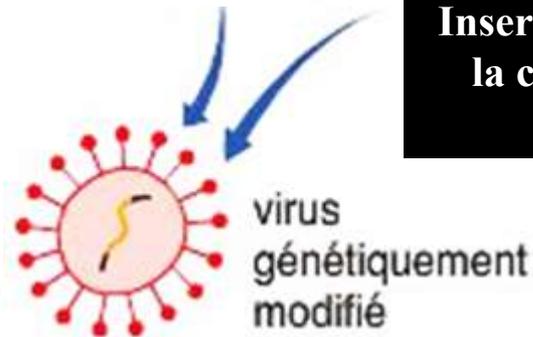
# La thérapie génique



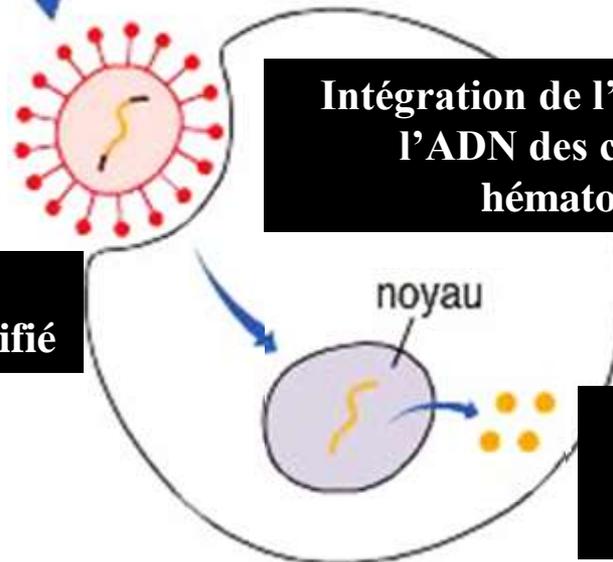
# La thérapie génique : drépanocytose



**Insertion de l'allèle fonctionnel de la chaîne bêta de l'Hb dans un virus inoffensif**



**Intégration de l'allèle fonctionnel à l'ADN des cellules souches hématopoïétiques**



**Infection des cellules hématopoïétiques par le virus modifié**

**Production de GR qui expriment de l'allèle => production de hémoglobine normale**

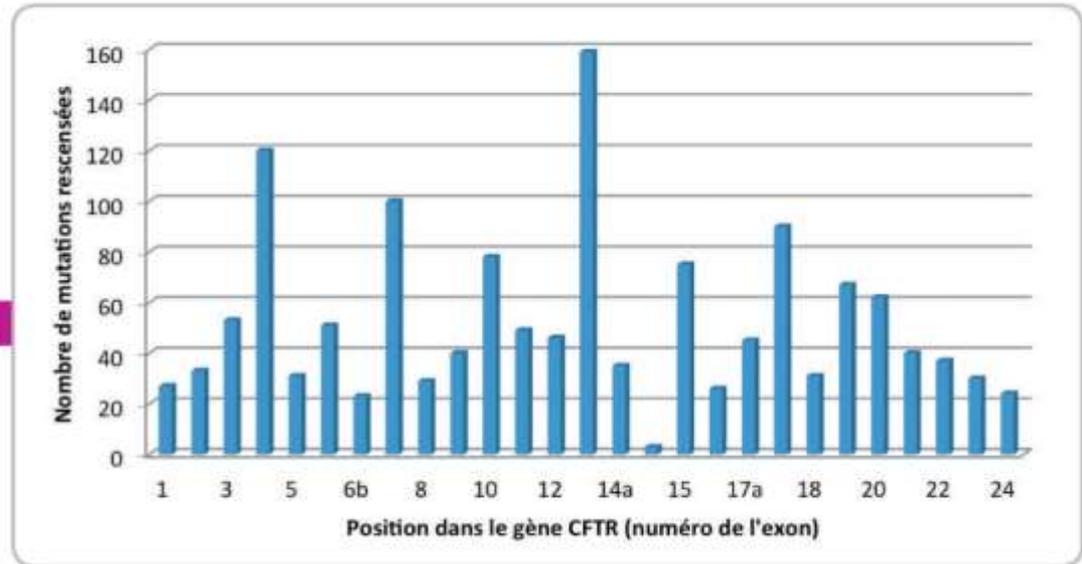
# Cas de la mucoviscidose

# Une difficulté : des mucoviscidoses

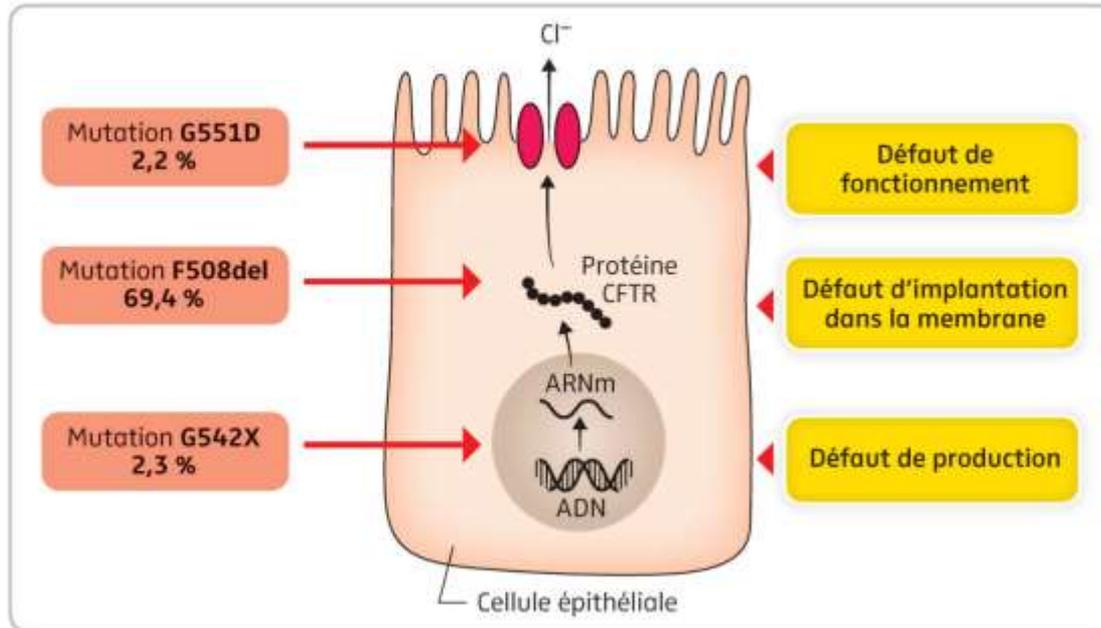
- **Cystic fibrosis mutations database** est une base de données en ligne qui collecte les informations sur les mutations du gène CFTR affectant une cohorte mondiale de malades de la mucoviscidose.

**Nombre de mutations différentes du gène CFTR** recensées dans le monde en fonction de leur position le long de la séquence du gène CFTR. Cela représente plus de 1400 mutations différentes (source : *Cystic Fibrosis Mutations Database*).

a



# Une difficulté : des mucoviscidoses



**C** **Fréquence et conséquences**  
des trois mutations les plus répandues sur la mise en place de la protéine CFTR dans les cellules épithéliales. Fréquence calculée sur plus de 43 000 mutations recensées au total (source : *Cystic Fibrosis Mutations Database*).

# Les traitements actuels : des palliatifs



**d** La kinésithérapie respiratoire facilite l'évacuation du mucus.



**e** La nébulisation d'antibiotiques. Le patient inspire de fines gouttelettes d'antibiotiques en suspension dans l'air, qui vont ainsi agir directement sur le lieu de l'infection.



**f** La greffe des poumons est parfois proposée en dernier recours.

# La thérapie protéique

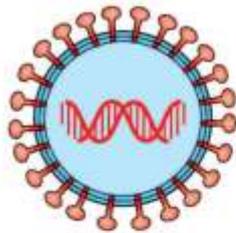


**g** Le Kalydeco<sup>®</sup>, un exemple de thérapie protéique, est un médicament destiné aux patients porteurs de la mutation G551D. Il améliore le fonctionnement de la protéine CFTR. Dans le cas de la mutation F508del, des équipes travaillent activement sur des molécules qui interagiraient avec la protéine CFTR pour lui permettre de s'intégrer correctement dans la membrane.

# La thérapie génique

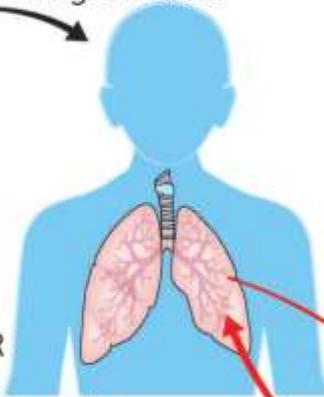
## Les premières thérapies IN VIVO

1 On intègre l'allèle CFTR normal dans un vecteur.



Virus rendu inoffensif

2 Le vecteur est introduit dans l'organe cible.



3 Les cellules ayant intégré l'allèle CFTR normal produisent une protéine fonctionnelle.

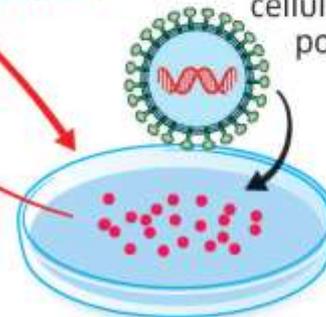
4 Des problèmes à résoudre : les virus déclenchent une forte réaction inflammatoire préjudiciable à l'état respiratoire du patient. De plus, les cellules du patient se renouvellent très vite à partir des cellules souches possédant l'allèle muté et donc il faut souvent recommencer le processus.

5 Une nouvelle piste de recherche : la thérapie EX VIVO

a) Prélèvement de cellules souches du patient

b) Infection de ces cellules par un virus possédant l'allèle CFTR normal

c) Réimplantation des cellules souches modifiées



h La thérapie génique consiste à implanter l'allèle CFTR sain dans les cellules épithéliales d'un malade.

# Un essai de thérapie génique couronné de succès

[https://fr.euronews.com/2017/11/09/une-therapie-  
genique-qui-fait-des-miracles](https://fr.euronews.com/2017/11/09/une-therapie-genique-qui-fait-des-miracles)

**I] Détermination de la composante génétique d'une maladie**

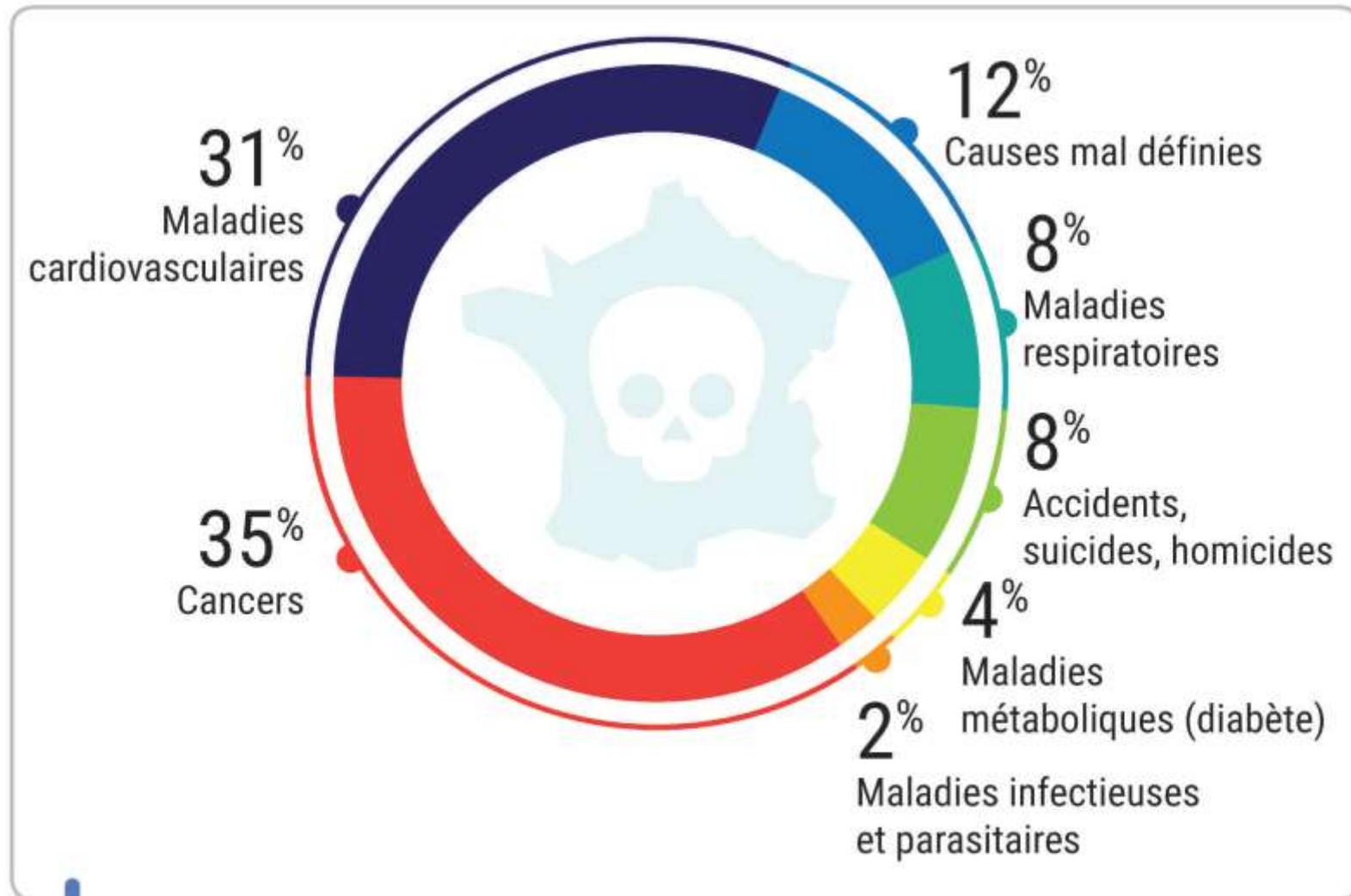
**II] Des maladies génétiques**

**III] Des maladies plurifactorielles**

**A) Les maladies cardio-vasculaires**

**B) Le cancer**

# Cause des décès en France



Causes des décès en France en 2013.

**I] Détermination de la composante génétique d'une maladie**

**II] Des maladies génétiques**

**III] Des maladies plurifactorielles**

**A) Les maladies cardio-vasculaires**

**1. L'infarctus du myocarde**

**2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus**

**B) Le cancer**

# Symptômes de l'infarctus



Douleur dans la poitrine,  
le cou, la mâchoire,  
le bras gauche



Souffle court



Nausées  
ou vomissements



Anxiété



Sueurs



Étourdissement

Chez la femme, les symptômes sont parfois différents :



Épuisement



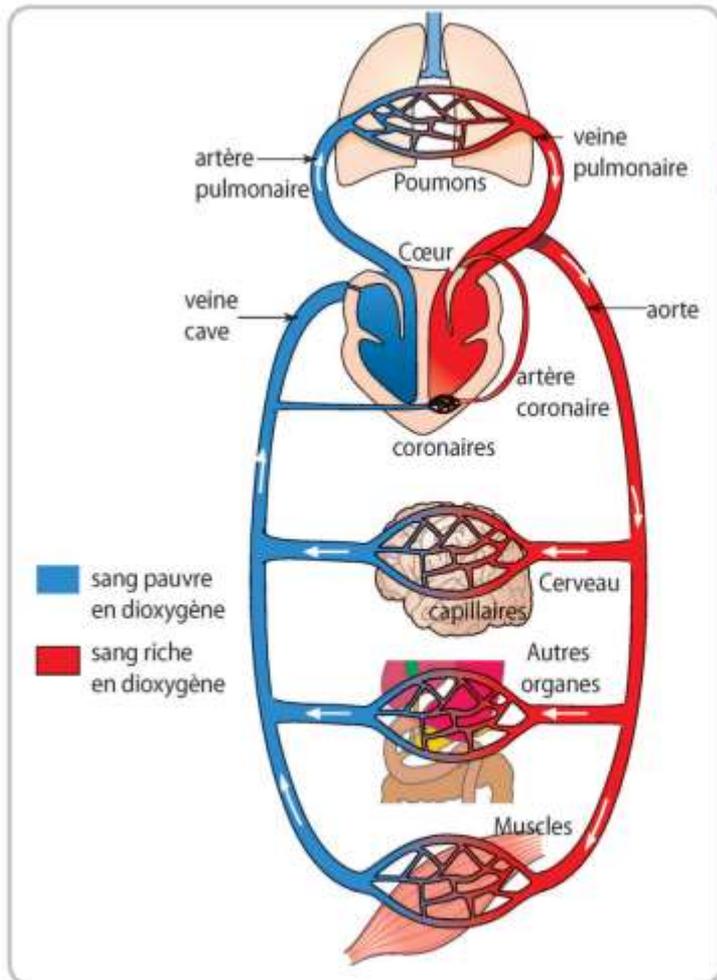
Essoufflement  
récurrent



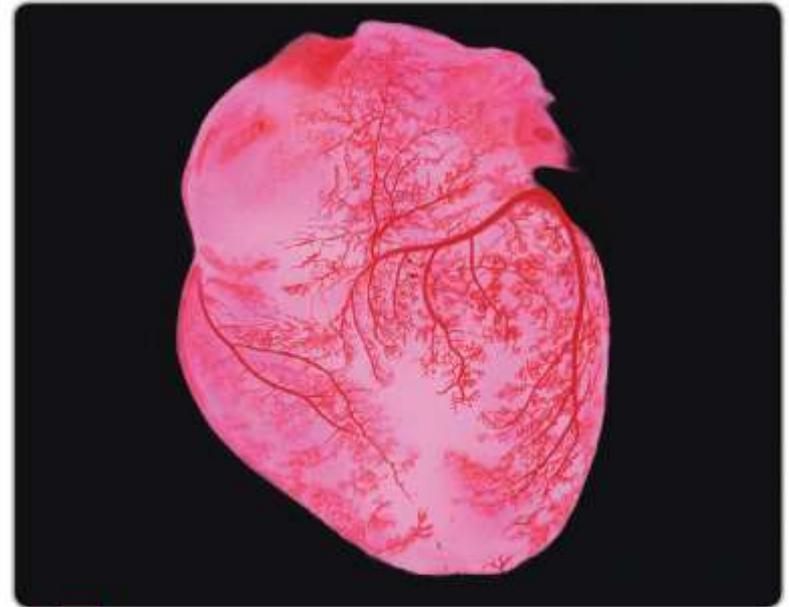
Nausées et perte  
d'appétit

**a** Principaux symptômes de l'infarctus. Il est essentiel de prévenir rapidement les secours dès l'apparition des premiers symptômes car l'infarctus peut rapidement provoquer un arrêt cardiaque.

# Origine biologique de l'infarctus



**e** Schéma de la circulation sanguine.



**f** Coronarographie du cœur montrant le réseau coronarien. Les artères coronaires sont situées directement contre et dans la paroi du muscle cardiaque.

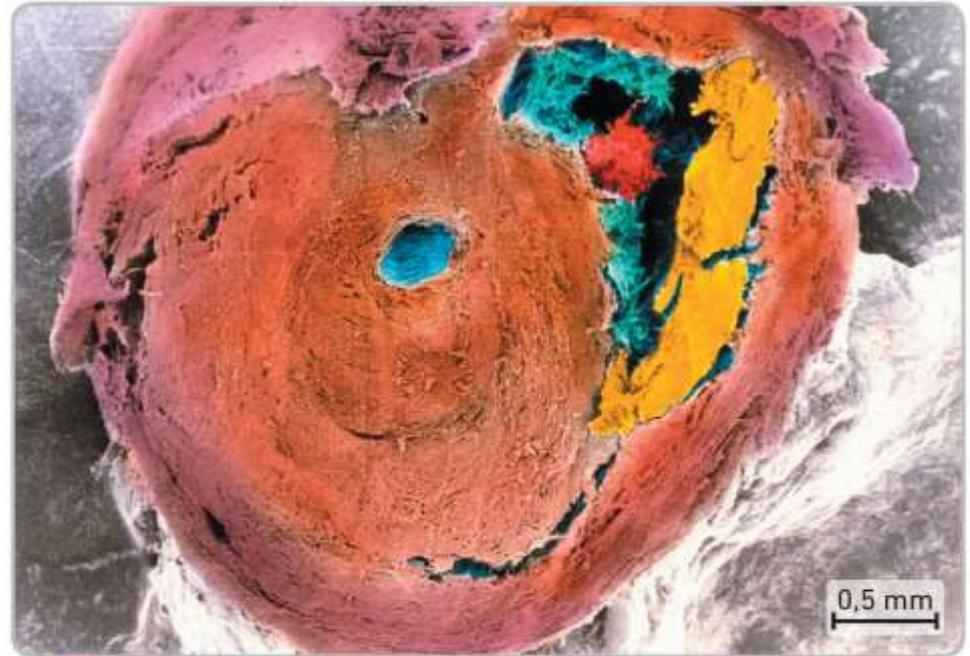


Sténose serrée de l'artère coronaire gauche (interventriculaire antérieure)

# Origine biologique de l'infarctus



**g** Artère coronaire saine vue en coupe au microscope électronique à balayage (la paroi élastique de l'artère est en brun, les hématies en rouge).



**h** Artère coronaire avec athérosclérose vue en coupe au microscope électronique à balayage. Une plaque d'athérome constituée d'un dépôt graisseux (en jaune) se forme dans la paroi de l'artère (en brun) et provoque son épaissement et sa perte d'élasticité. La lumière du vaisseau (en bleu) est ainsi fortement réduite, ce qui entrave la circulation des hématies (en rouge) et facilite la formation de caillots sanguins pouvant obstruer les artères.

**I] Détermination de la composante génétique d'une maladie**

**II] Des maladies génétiques**

**III] Des maladies plurifactorielles**

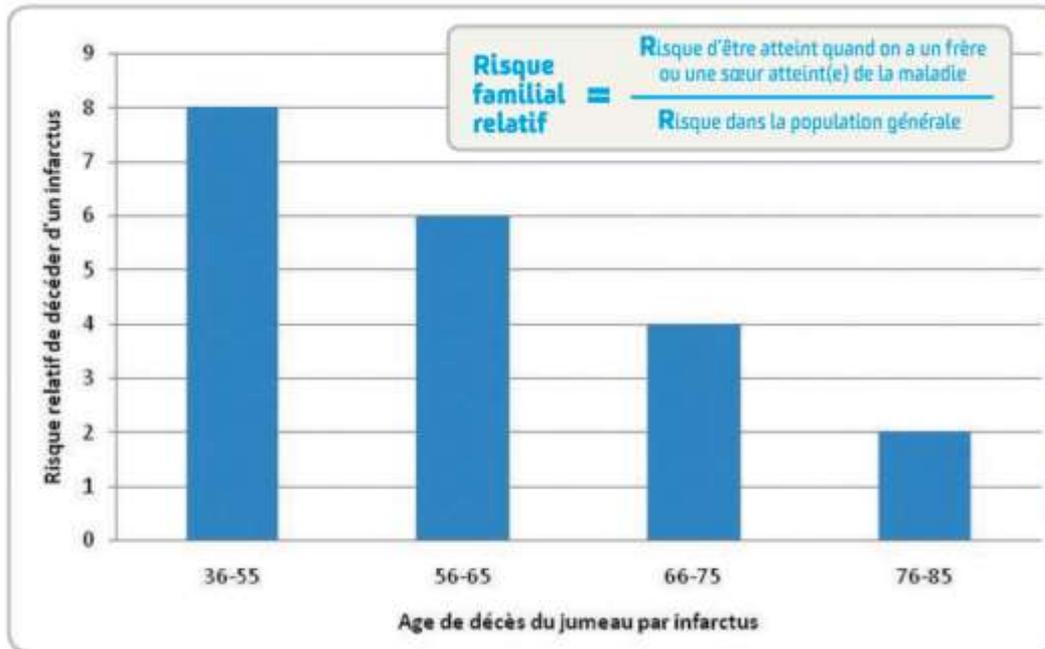
**A) Les maladies cardio-vasculaires**

**1. L'infarctus du myocarde**

**2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus**

**B) Le cancer**

# Les facteurs génétiques de risque de l'infarctus



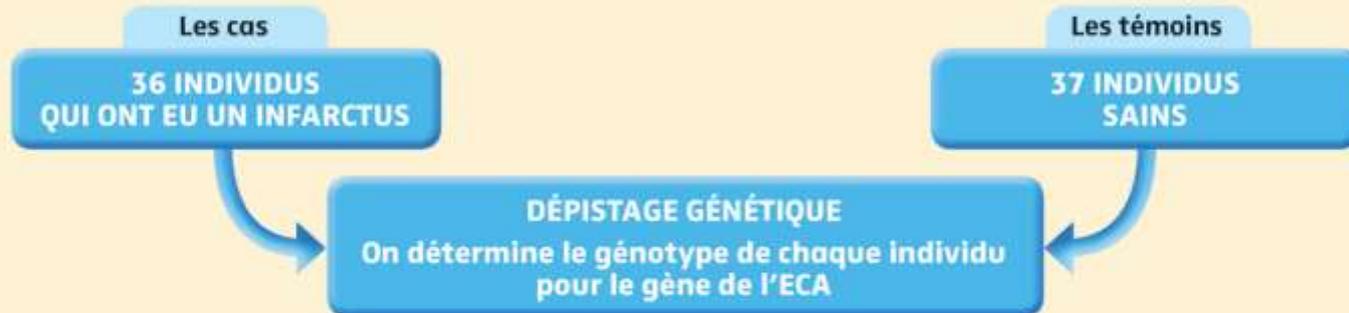
**a** **Risque relatif de décéder d'un infarctus en fonction de l'âge de décès de son jumeau par infarctus.** Ce risque a été calculé à partir d'une étude épidémiologique portant sur plusieurs dizaines de paires de vrais jumeaux uniquement.

# Les facteurs génétiques de risque de l'infarctus

**HYPOTHÈSE :** Le gène de l'ECA (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine), et plus précisément un de ses deux allèles, l'allèle D (l'autre étant I) est prédisposant à l'infarctus du myocarde.

On met en place une étude épidémiologique CAS / TÉMOINS.

Une telle étude vise à comparer deux groupes d'individus : les CAS, qui ont développé la pathologie étudiée, et les TÉMOINS, qui sont sains.

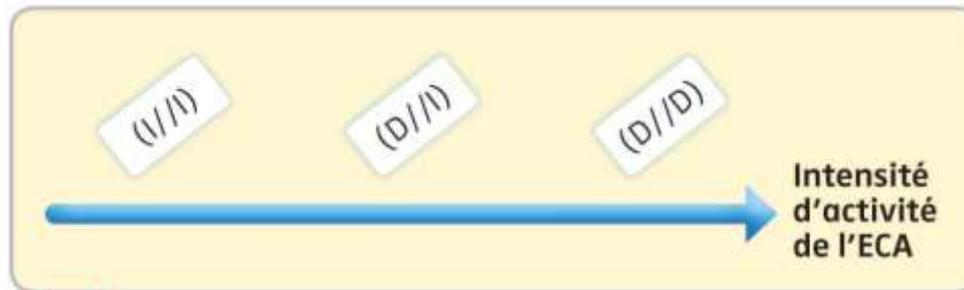


Génotype	Fréquence observée parmi les cas (qui ont eu un infarctus)	Fréquence observée parmi les témoins (sains)
(D//D)	53 %	27 %
(D//I)	36 %	59 %
(I//I)	11 %	13 %

**b** Un exemple d'étude cas/témoins réalisée en 2015 afin d'identifier un allèle de prédisposition à l'infarctus du myocarde. Un allèle de prédisposition est un allèle qui, lorsqu'on le possède dans son génotype, augmente la probabilité de développer une pathologie. On teste ici 2 allèles : D et I.

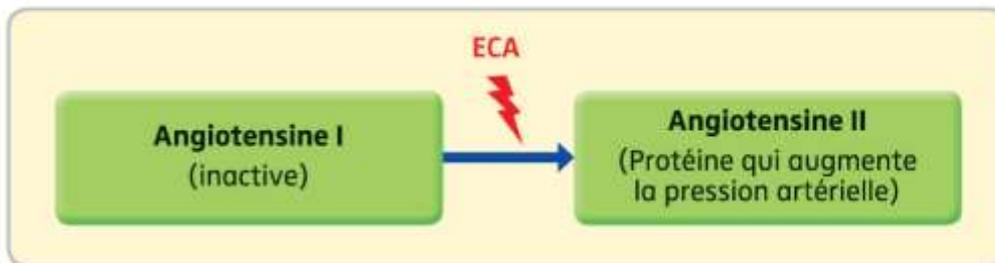
# Les facteurs génétiques de risque de l'infarctus

Génotype	Fréquence observée parmi les cas (qui ont eu un infarctus)	Fréquence observée parmi les témoins (sains)
(D//D)	53 %	27 %
(D//I)	36 %	59 %
(I//I)	11 %	13 %



**f** Corrélation entre le génotype d'un individu (possédant les allèles I ou D) et l'intensité de l'activité enzymatique de l'ECA.

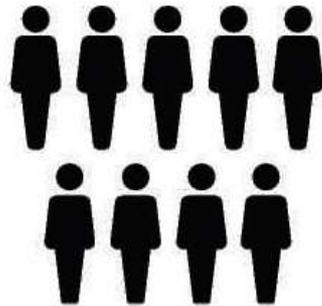
..



**c** Le rôle de l'ECA : l'ECA est une enzyme qui catalyse la production d'angiotensine II à partir d'angiotensine I.

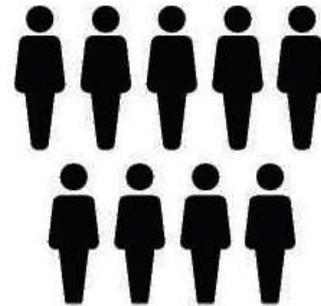
# Étude cas-témoin

## Étude cas - témoins



**Cas**

Ex. : victimes  
d'infarctus



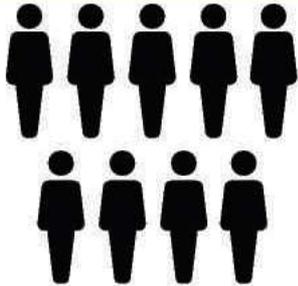
**Témoins  
sains**

On recherche un facteur statistiquement  
plus fréquent chez les cas que chez les témoins

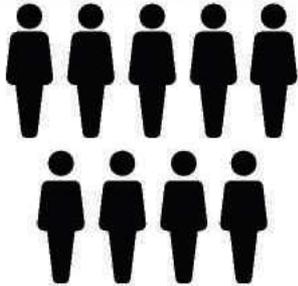
Ex. : allèle de prédisposition D du gène de l'ECA

# Etude de suivi de cohorte

## Suivi de cohortes



**Individus sains  
sans le facteur testé**  
Ex. bonne hygiène de vie



**Individus sains  
avec le facteur testé**  
Ex. : mauvaise hygiène  
de vie

**Suivi de l'incidence  
de la pathologie  
dans chaque groupe  
au cours du temps**



# Les facteurs environnementaux de risque de l'infarctus

Groupe	1 (les plus adhérents)	2	3	4 (les moins adhérents)
Score d'adhésion	1 à 7	7,5 à 10	10,5 à 13	13,5 à 24,5
Nombre d'individus	344	339	308	320

**c** Répartition des individus en 4 groupes selon leur score d'adhésion aux recommandations de la FFC.

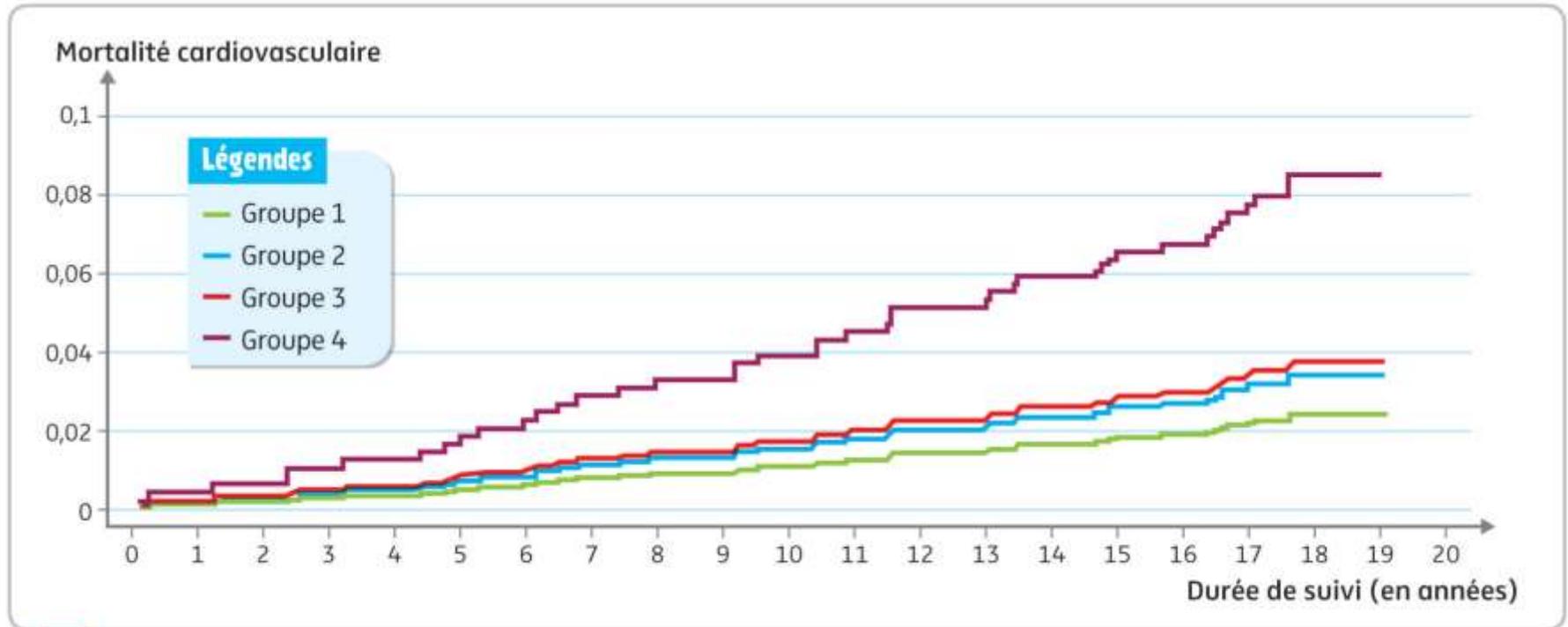
	Score
<b>Tabac</b>	
Non-fumeur	0
Ex-fumeur	1
Fumeur	2
<b>Tabagisme en cigarettes par jour pour les fumeurs réguliers</b>	
Q1 (1-8)	1
Q2 (9-15)	2
Q3 (17-20)	3
Q4 (23-60)	4
<b>Score diététique (points)</b>	
Q1 (12-20) (les plus adhérents)	1
Q2 (21-23)	2
Q3 (24-25)	3
Q4 (26-35) (les moins adhérents)	4

	Score
<b>Activité physique</b>	
Pas d'activité physique régulière	2
Activité physique modérée environ chaque semaine	1
Activité physique intense au moins 20 minutes 1 à 2 fois par semaine	0,5
Activité physique intense au moins 20 minutes et au moins 3 fois par semaine	0
<b>Indice de masse corporelle</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup>	0
> 25 et < 30 kg/m <sup>2</sup>	0,5
> 30 et < 40 kg/m <sup>2</sup>	1
> 40 kg/m <sup>2</sup>	2

**b** Extrait d'un document permettant de calculer un score d'adhésion aux recommandations de la FFC. Plus le score est faible et plus le sujet adhère à ces recommandations. La consommation d'alcool, la pression artérielle, la cholestérolémie, la glycémie à jeun ont été également pris en compte.

Le calcul du score diététique tient compte de différents types d'aliments. Plus la consommation de sucres, acides gras saturés et sel est élevée et celle de fibres, fruits, légumes, poisson et acides gras insaturés est faible, plus le score diététique est élevé.

# Les facteurs environnementaux de risque de l'infarctus



**d** Proportion d'individus décédés d'une maladie cardio-vasculaire dans chaque groupe au cours du temps.

# Les facteurs environnementaux de risque de l'infarctus

## e Risque relatif (RR) pour la mortalité cardio-vasculaire.

Le risque relatif d'un groupe est calculé en divisant la proportion d'individus décédés dans ce groupe par celle du groupe témoin. Il permet d'estimer le risque pour un individu de décéder d'une maladie cardio-vasculaire, par rapport à un individu témoin. Par exemple, un individu du groupe 4 a 3,4 fois plus de risque de décéder d'une maladie cardio-vasculaire qu'un individu du groupe témoin.

Groupe	Risque relatif
1 (les plus adhérents)	1,00
2	1,11
3	1,33
4 (les moins adhérents)	3,40

**I] Détermination de la composante génétique d'une maladie**

**II] Des maladies génétiques**

**III] Des maladies plurifactorielles**

**A) Les maladies cardio-vasculaires**

**1. L'infarctus du myocarde**

**2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus**

**B) Le cancer**

**1. La cancérisation**

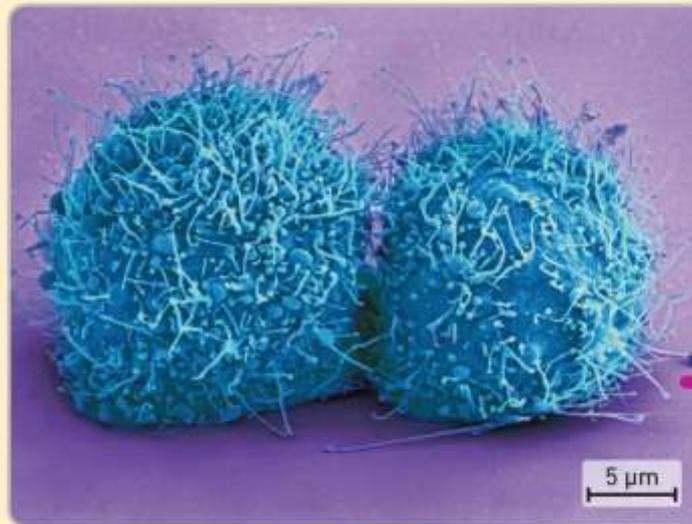
# Propriétés des cellules cancéreuses

## 1 CARACTÉRISER les cellules cancéreuses

Henrietta Larcks (1920-1951) consulte en 1951 à l'hôpital de Baltimore. On lui diagnostique un cancer du col de l'utérus et on prélève certaines de ses cellules cancéreuses. Contrairement aux autres cellules cultivées *in vitro* à l'époque, qui meurent rapidement, les cellules HeLa survivent et prolifèrent à une vitesse incroyable. Ces cellules sont encore, plusieurs décennies après le décès d'Henrietta Larcks, utilisées dans de nombreux laboratoires de recherche du monde entier.

« Non seulement les cellules d'Henrietta survivaient, mais elles se développaient à une vitesse prodigieuse... Le volume des cellules filles doublait toutes les 24 heures ; elles s'empilaient par centaines sur des centaines d'autres, s'accumulaient par millions. Elles poussaient comme du chien-dent. Tant qu'elles étaient nourries et maintenues au chaud, les cellules cancéreuses d'Henrietta semblaient impossibles à arrêter. »

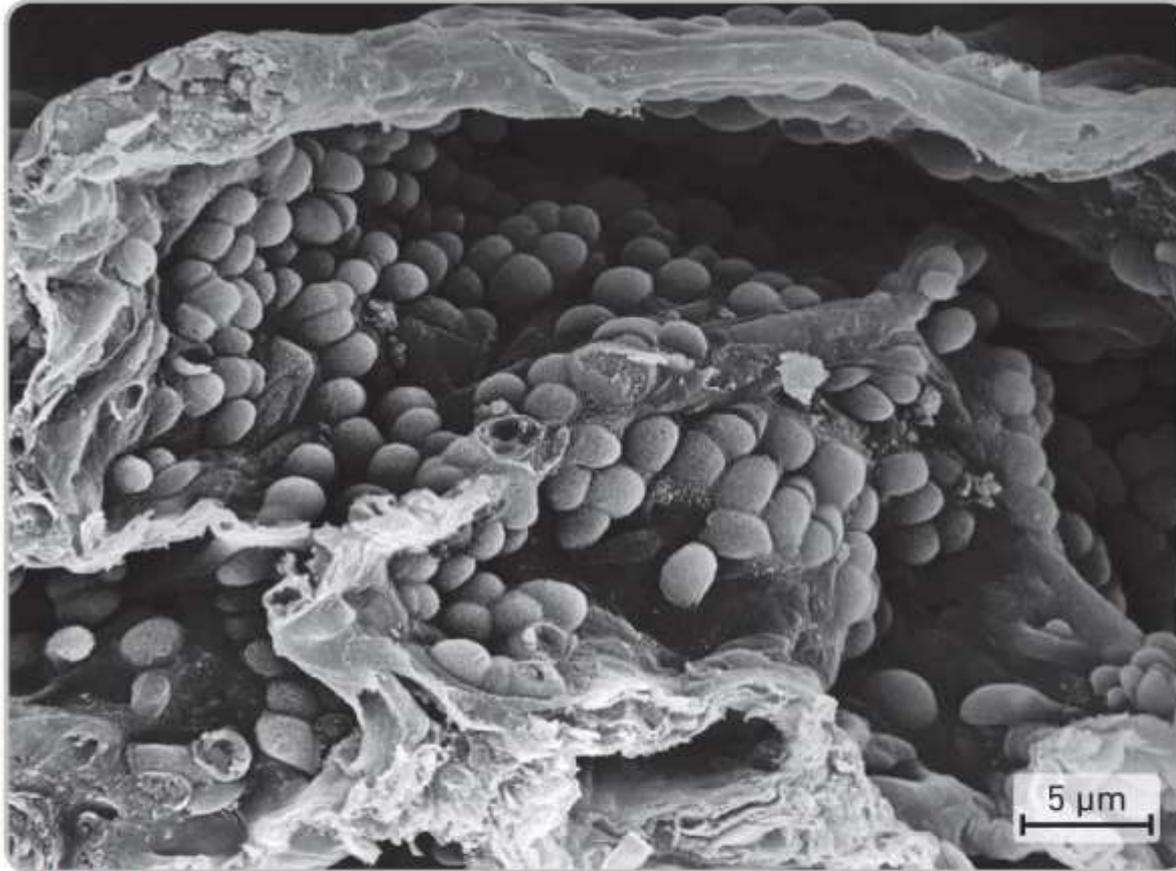
Source : extrait de *La vie immortelle de Henrietta Lacks*, R. Skloot.



Cellules HeLa qui viennent de se diviser (MEB).

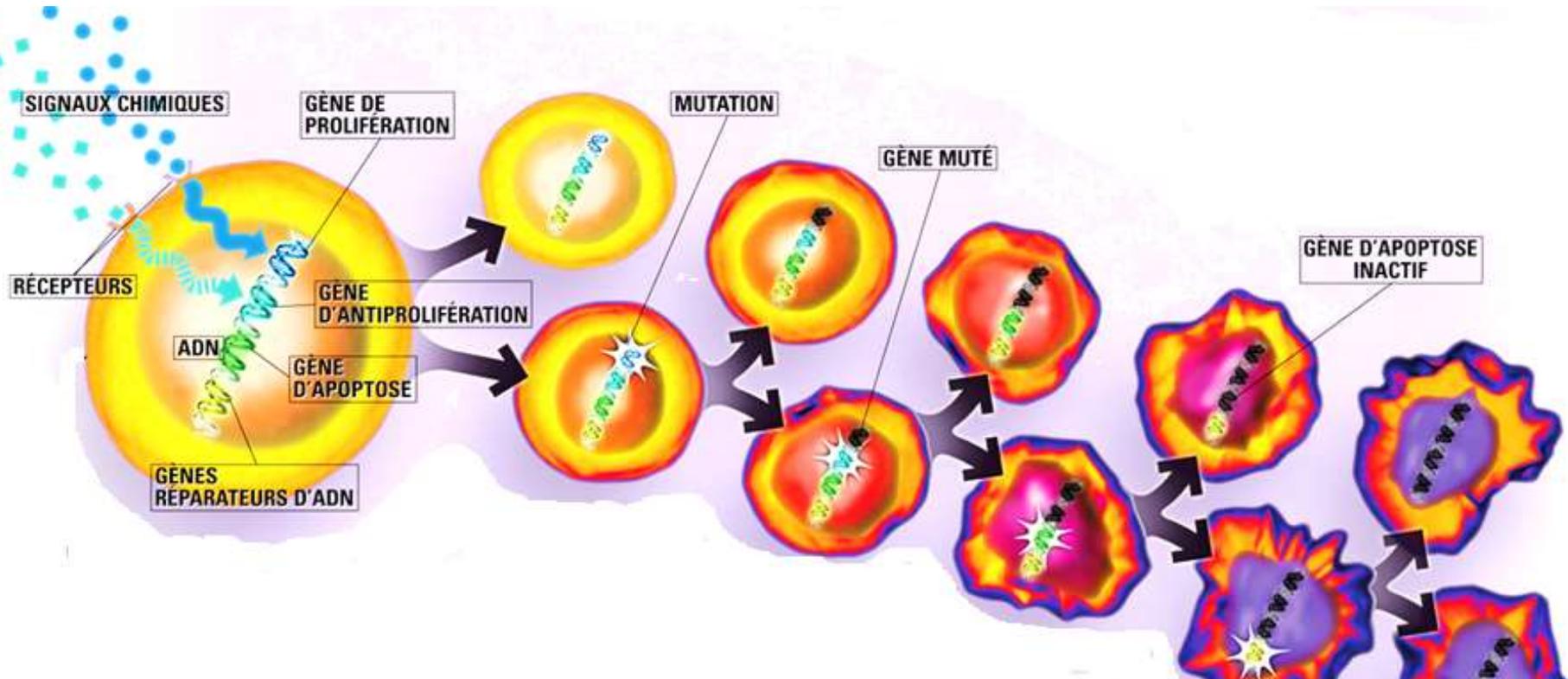


# Propriétés des cellules cancéreuses



**c** **Cellules cancéreuses envahissant le tissu pulmonaire** (MEB). Les cellules du tissu pulmonaire assurent les échanges gazeux entre l'air et le sang. Les cellules cancéreuses n'assurent plus ces échanges et perturbent la réalisation de cette fonction par les cellules saines.

# Apparition de cellules cancéreuses



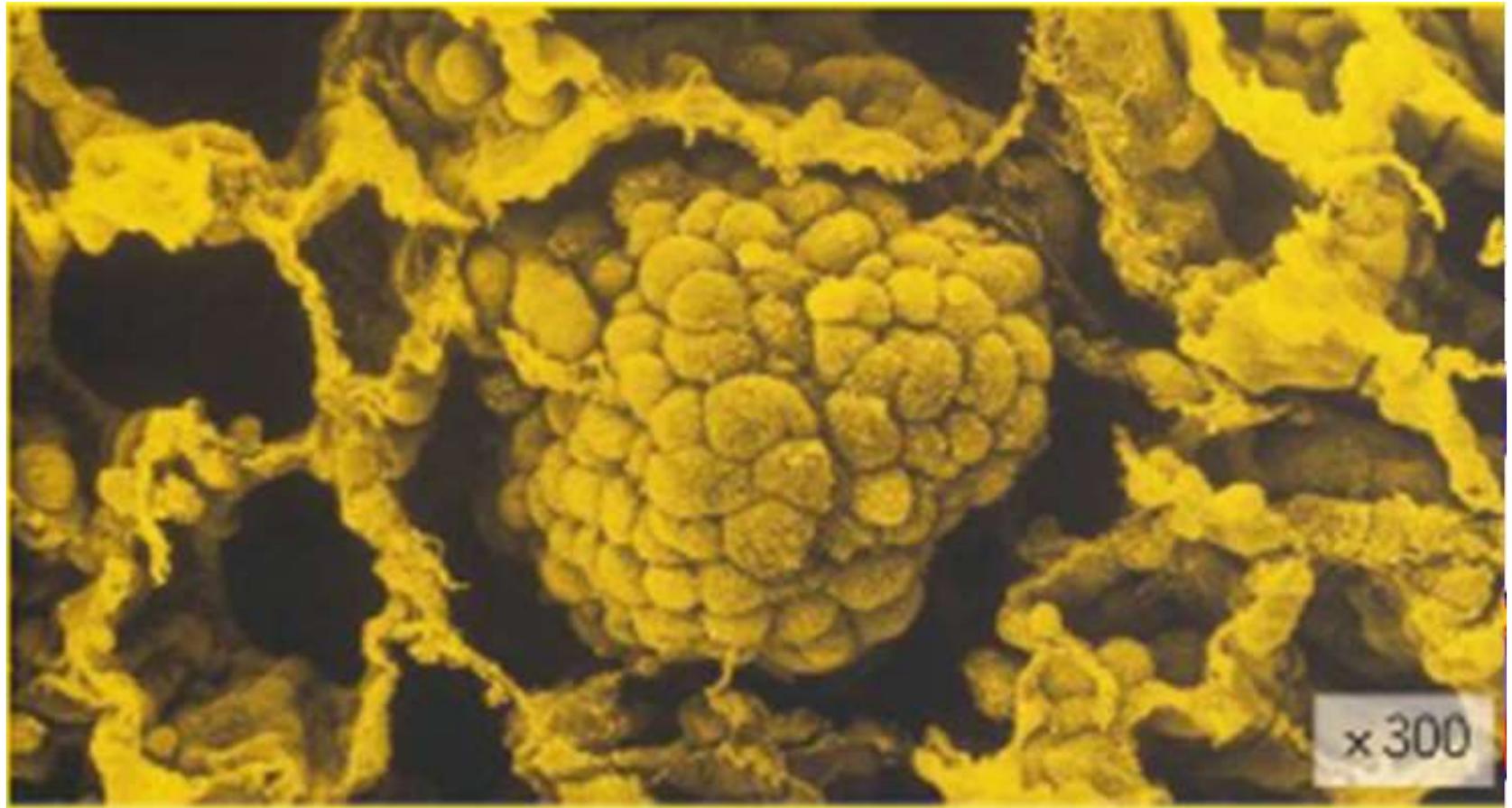
**Suite aux mutations successives, les cellules peuvent devenir cancéreuses si :**

**- deviennent immortelles**

**- Ne réalisent plus leur fonction**

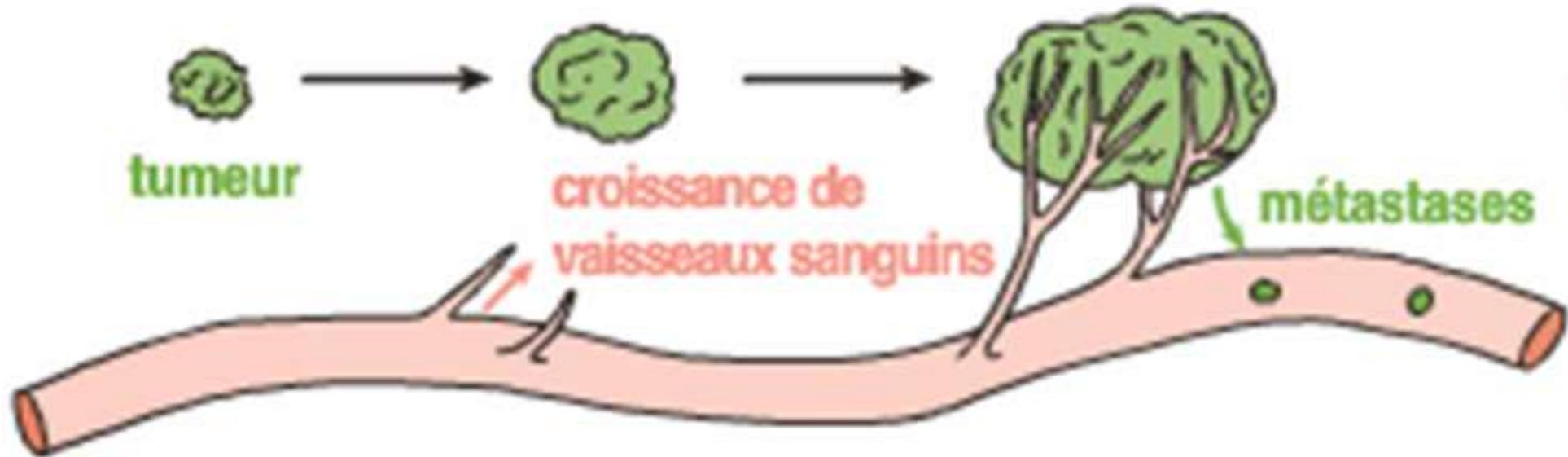
**- se multiplient de façon anarchique**

# La formation d'une tumeur

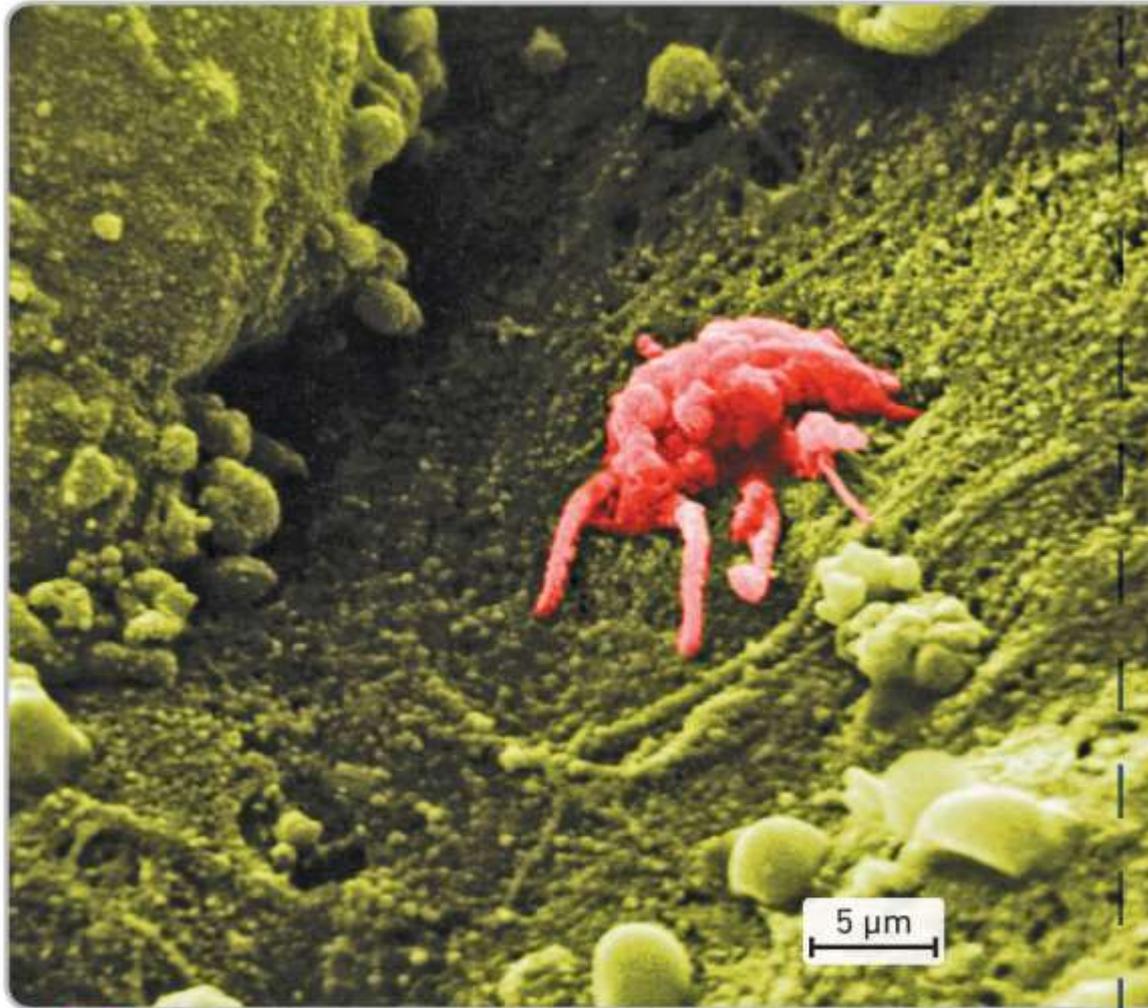


**Petite tumeur au milieu d'alvéoles pulmonaires**

# Evolution de la tumeur

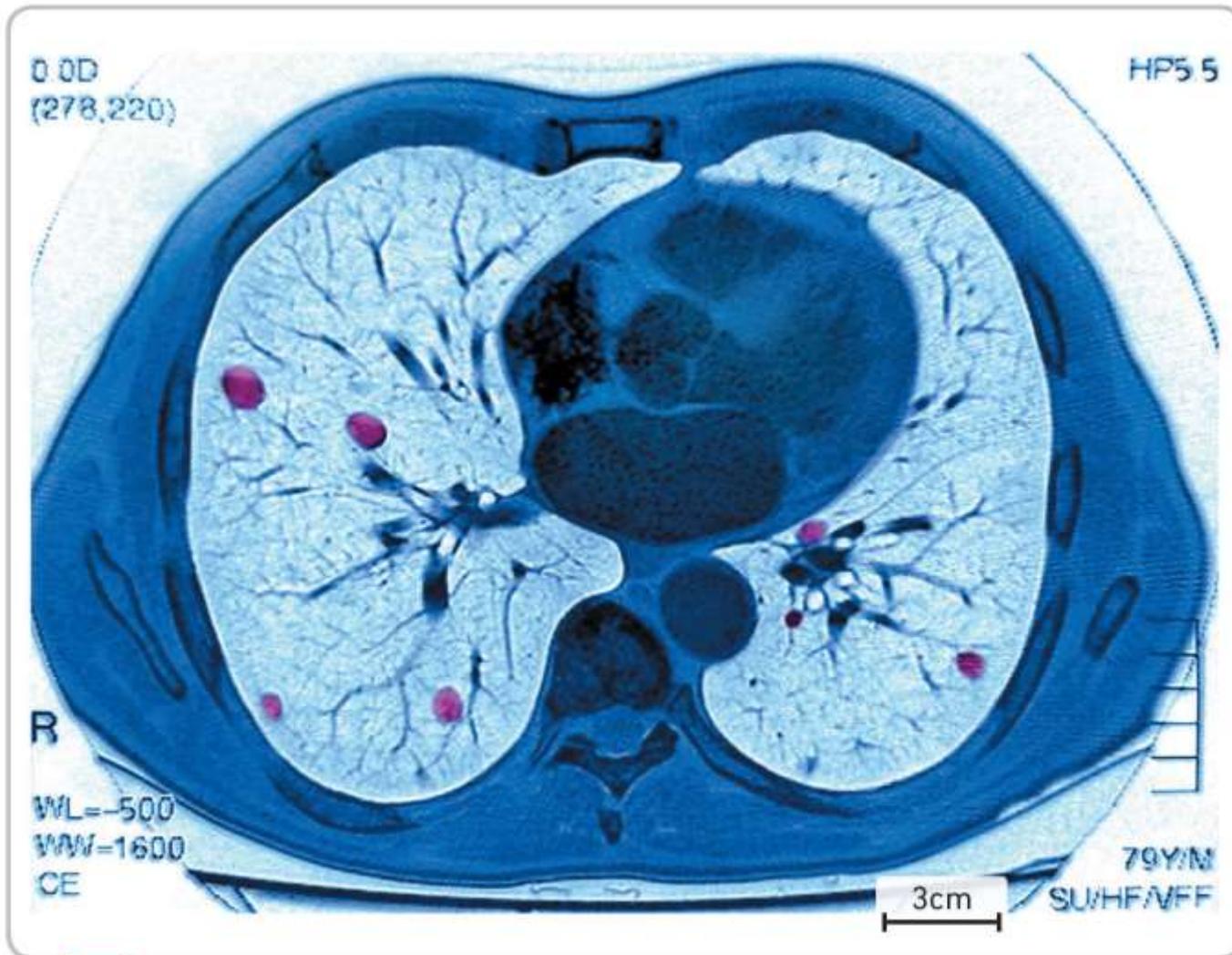


# La formation de métastases



**e** Cellule cancéreuse de la peau s'infiltrant de l'épiderme vers le derme sous-jacent (MEB).

# Formation de métastases



**f** IRM révélant la présence de tumeurs secondaires, les métastases (en violet), dans les poumons.

**I] Détermination de la composante génétique d'une maladie**

**II] Des maladies génétiques**

**III] Des maladies plurifactorielles**

**A) Les maladies cardio-vasculaires**

**1. L'infarctus du myocarde**

**2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus**

**B) Le cancer**

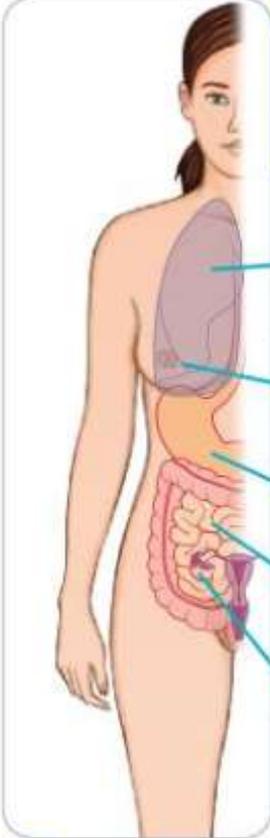
**1. La cancérisation**

**2. Des facteurs de risque génétiques**

# Nature de la cellule mutée et prédisposition héréditaire



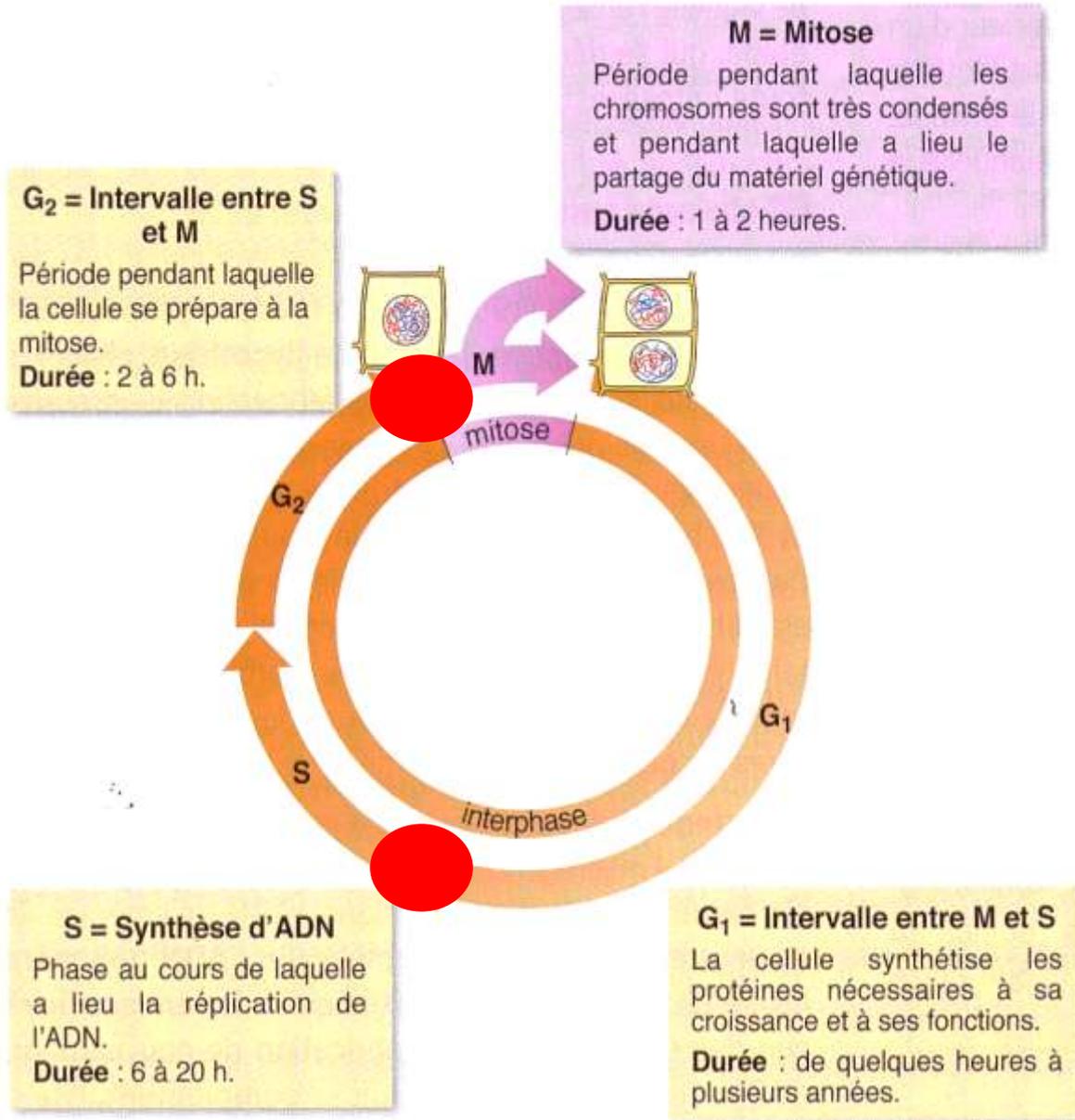
# Mutations des gènes de la P53



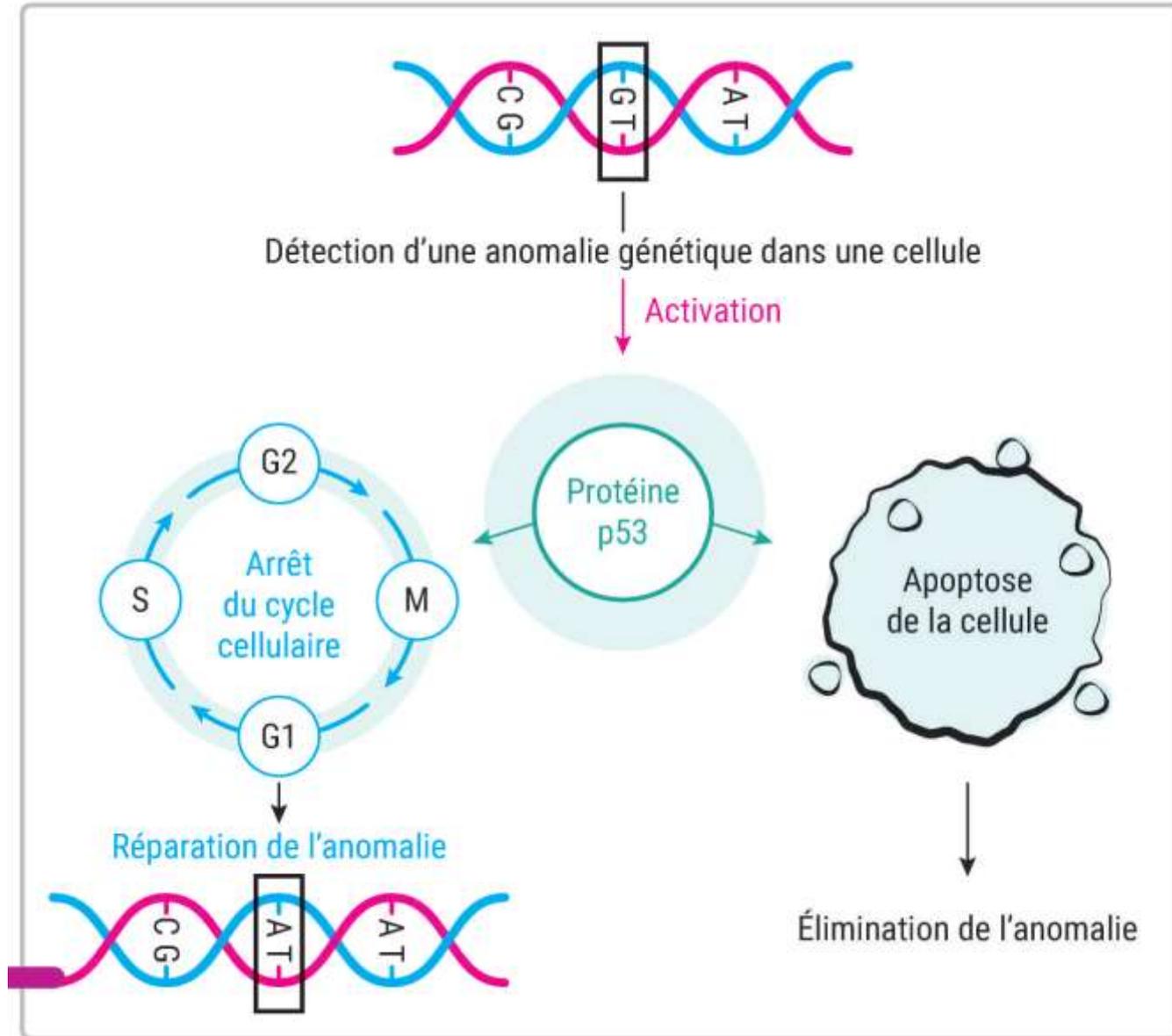
Type de cancer	Pourcentage de mutation du gène p53
Poumon	70 %
Sein	20 %
Estomac	45 %
Côlon	20 %
Ovaire	60 %

**2** **Pourcentage de personnes présentant une mutation du gène p53 chez des patients atteints de divers cancers.** Le gène p53 est un exemple de gène suppresseur de tumeur. Dans la plupart des cas, les patients ne souffraient pas de forme héréditaire du cancer. La protéine codée par le gène p53 provoque l'élimination de cellules dont le génome est trop endommagé par des lésions sur l'ADN (ces lésions sont souvent à l'origine de mutations).

# Action de la protéine P53

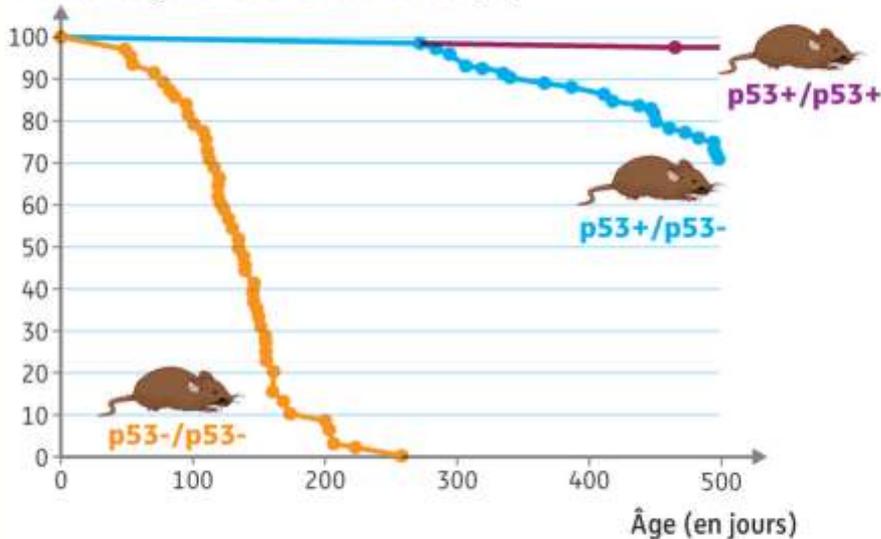


# Action de la protéine P53



# Action de la protéine P53

Pourcentage de souris survivantes (%)



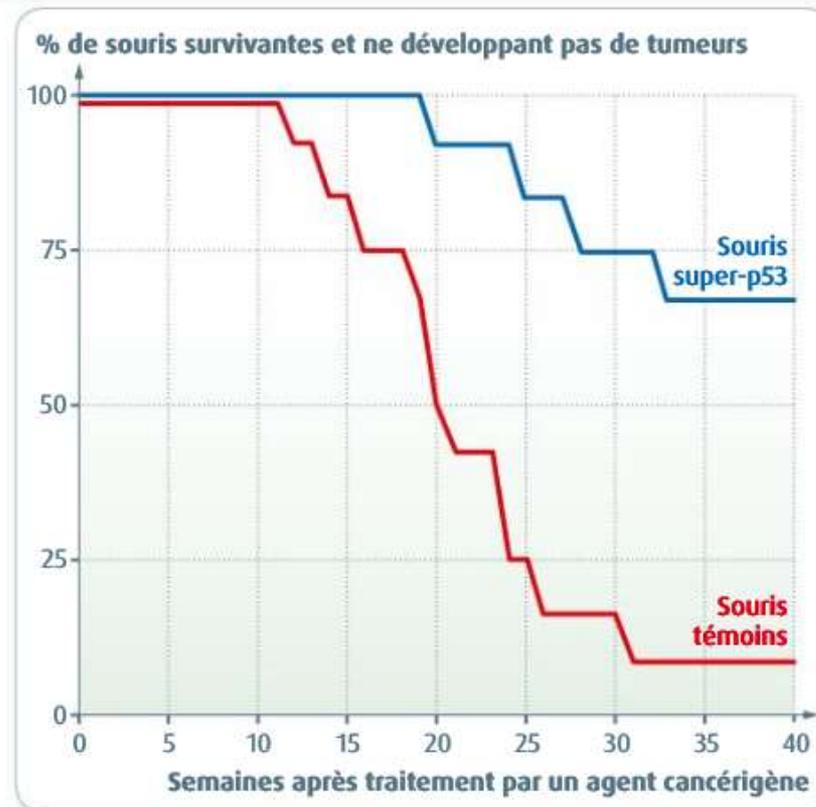
- La durée de vie normale d'une souris est de 2 à 3 ans.
- L'allèle p53+ code une protéine fonctionnelle et l'allèle p53- est un allèle muté codant une protéine non fonctionnelle.
- Des tumeurs ont été observées sur la grande majorité des souris mortes pendant l'expérience.

Suivi de la mortalité chez des souris homozygotes et hétérozygotes pour le gène de la p53.

**d** Expérience réalisée chez des souris de génotype différents. Le gène de la p53 est impliqué dans plus de 50 % des cancers.

Remarque : en conditions réelles, une mutation du gène de la p53 peut survenir au cours de la vie d'un individu dans une cellule somatique ou bien un allèle muté du gène de la p53 peut être hérité d'un des deux parents.

# Action de la protéine P53



### 3 Les résultats d'une expérience de transgénèse.

Des chercheurs ont introduit dans le génome de souris une copie supplémentaire du gène p53. Ils ont ensuite étudié la sensibilité de ces souris « super-p53 » à un agent cancérogène (agent connu pour augmenter la fréquence de survenue d'un cancer).

# D'autres allèles de prédisposition

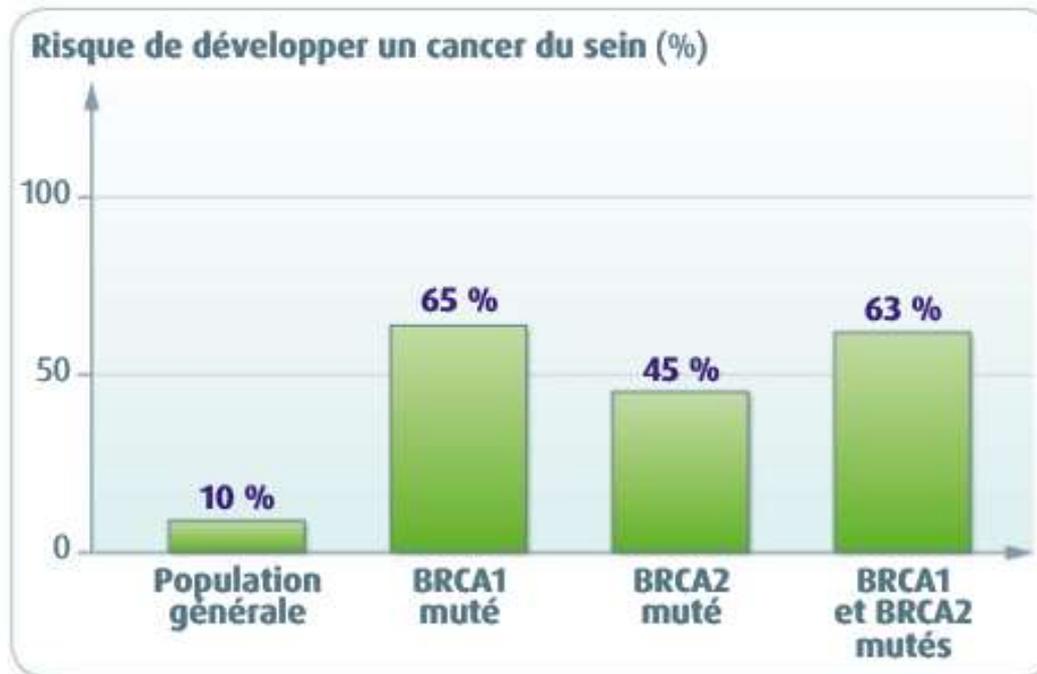


**Angelina Jolie dans *Tomb Raider*.**

En 2013, l'actrice choisit de se faire enlever les deux seins, dans l'espoir d'éviter un cancer. Porteuse d'une mutation rare, son risque d'avoir un cancer du sein avant 70 ans était de 70 %.

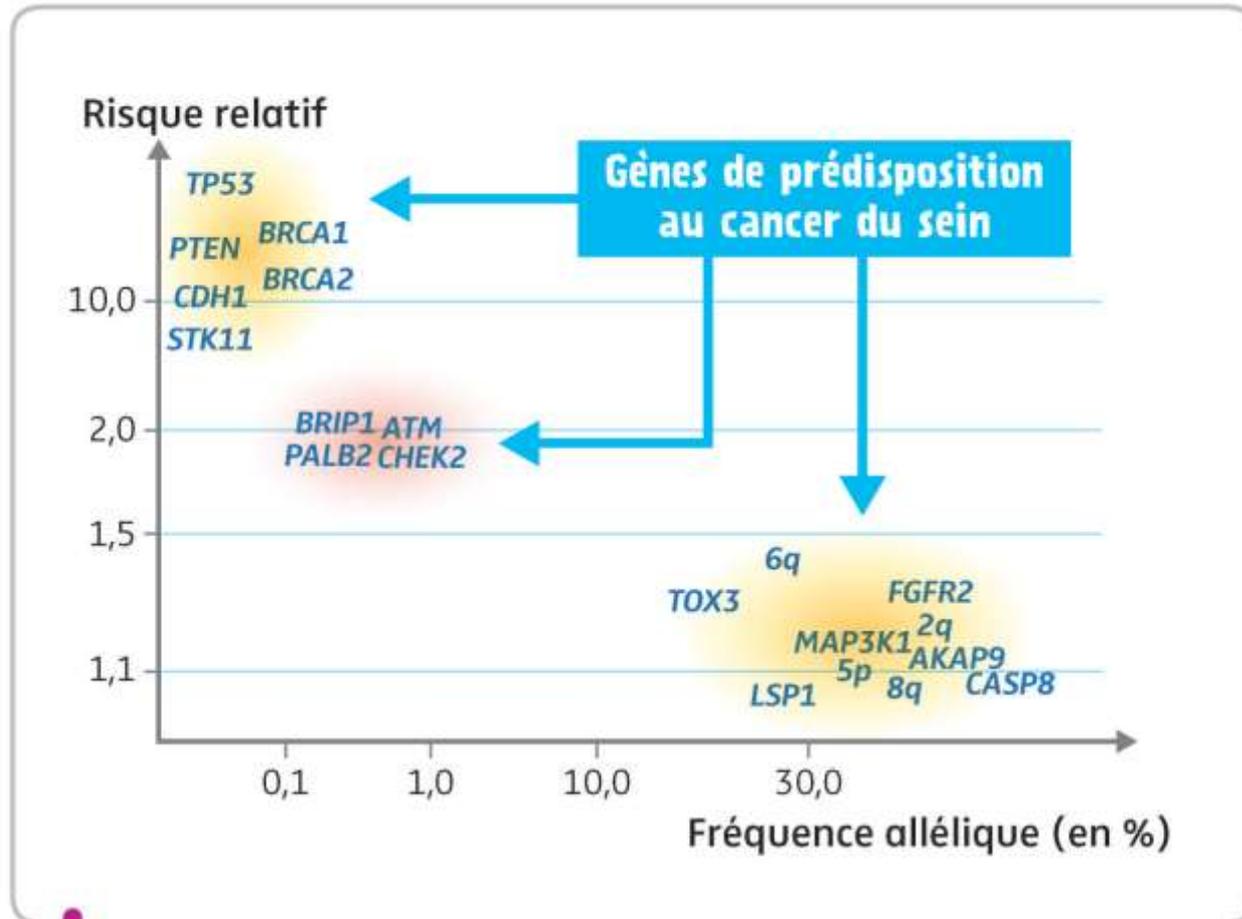
**Existe-t-il un gène du cancer ?**

# D'autres allèles de prédisposition



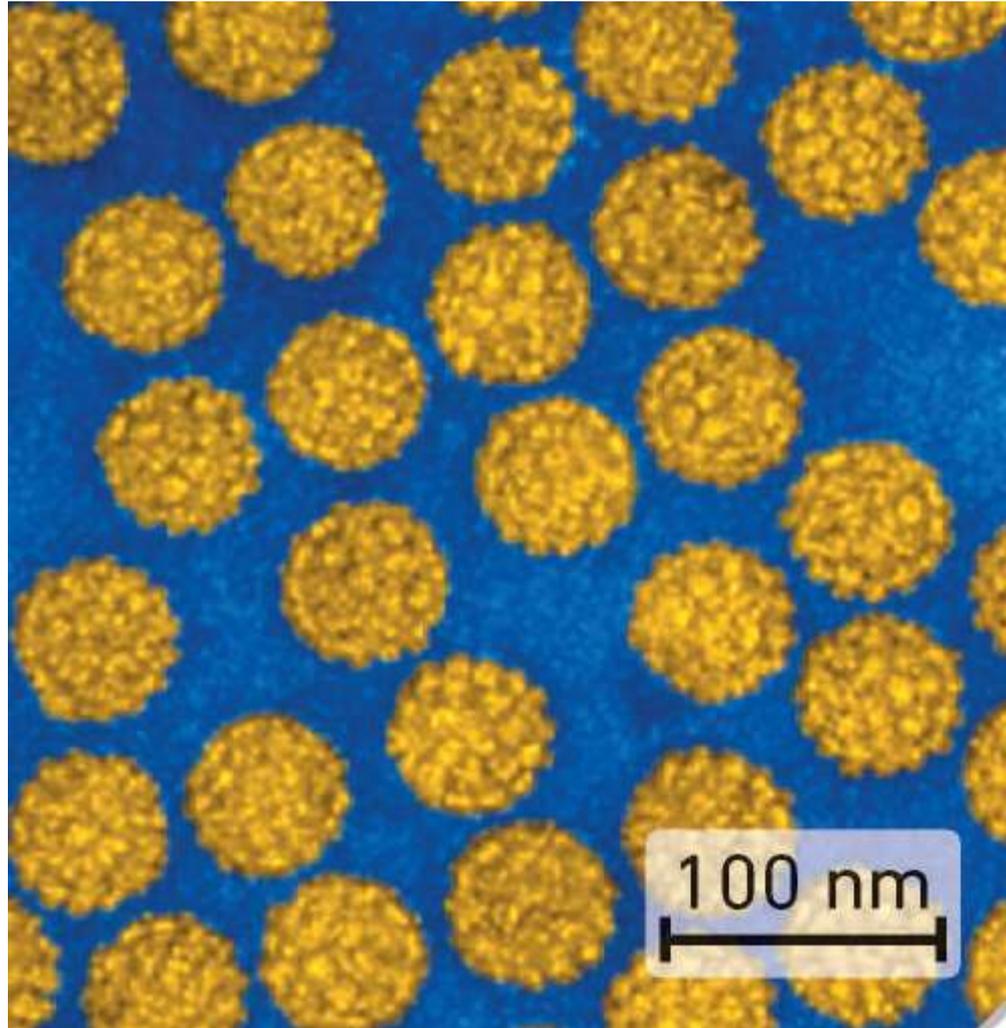
**6** **Risque de développer un cancer du sein associé à la mutation des gènes BRCA1 et BRCA2.** Il est estimé qu'entre 5 et 10 % des cancers du sein seraient d'origine génétique et donc héréditaires. Tout le monde possède des gènes BRCA1 et BRCA2. Ils sont impliqués dans la réparation des lésions que l'ADN subit régulièrement. La présence d'une mutation dans l'un de ces deux gènes perturbe cette fonction et fait augmenter fortement le risque de cancer du sein : on parle de prédisposition génétique.

# D'autres allèles de prédisposition



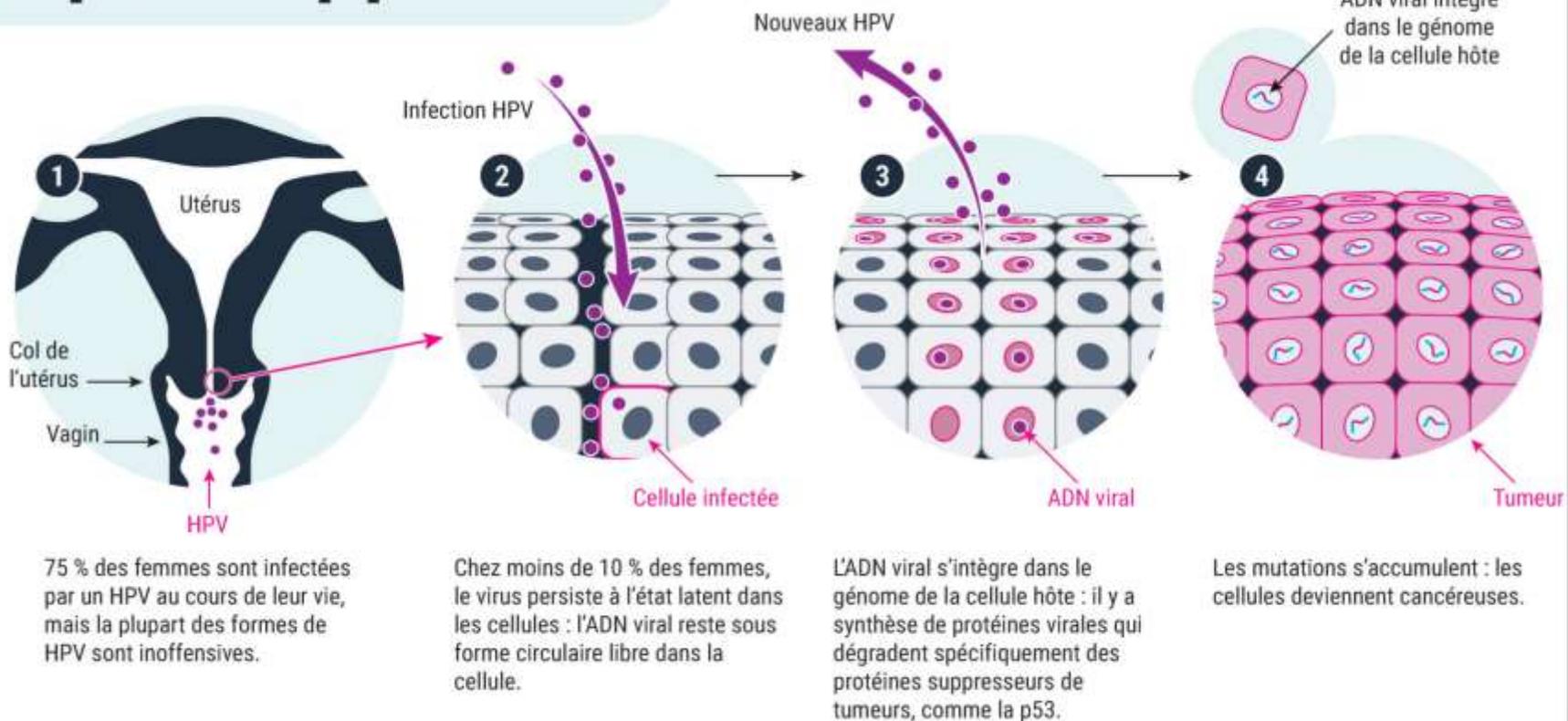
Risque relatif de développer un cancer du sein chez les porteuses d'une mutation de ces gènes par rapport à une femme qui n'en est pas porteuse.  
En abscisses, la fréquence de ces gènes mutés dans la population.

# Effet des facteurs biologiques: le HPV



# Effet des facteurs biologiques: le HPV

## Le parcours du papillomavirus



### **b** De l'infection au HPV au cancer du col de l'utérus.

Ces étapes de cancérisation s'étalent généralement sur plus de 10 ans mais cela peut être beaucoup plus rapide.

**I] Détermination de la composante génétique d'une maladie**

**II] Des maladies génétiques**

**III] Des maladies plurifactorielles**

**A) Les maladies cardio-vasculaires**

**1. L'infarctus du myocarde**

**2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus**

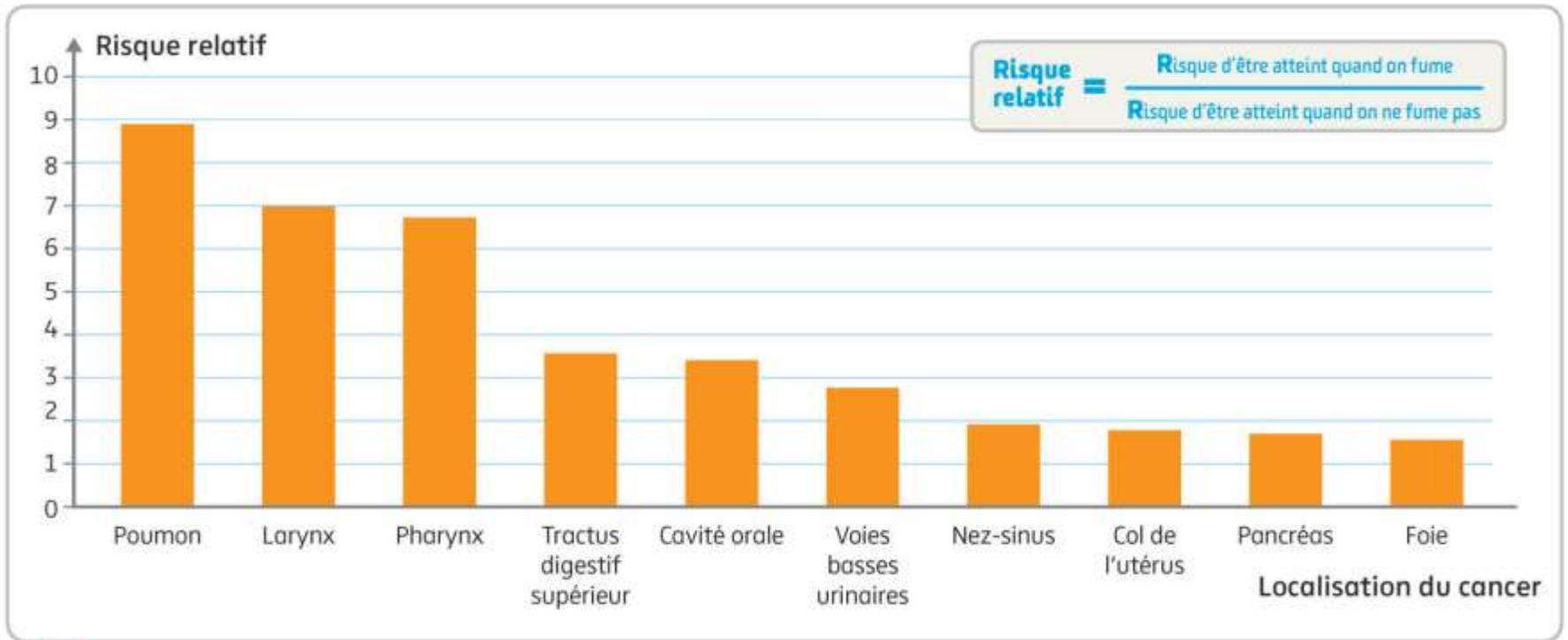
**B) Le cancer**

**1. La cancérisation**

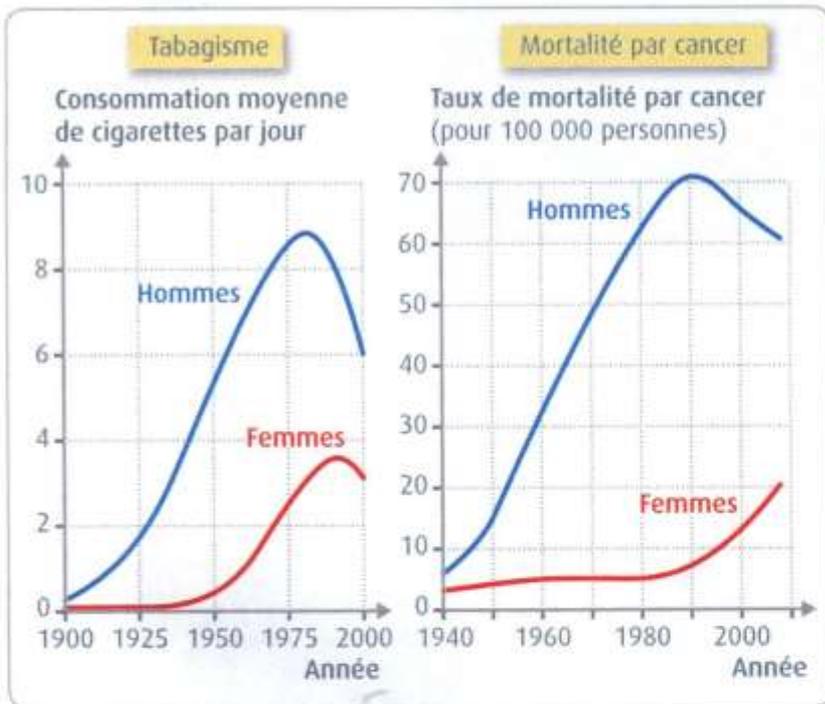
**2. Des facteurs de risque génétiques**

**3. Des facteurs de risque environnementaux**

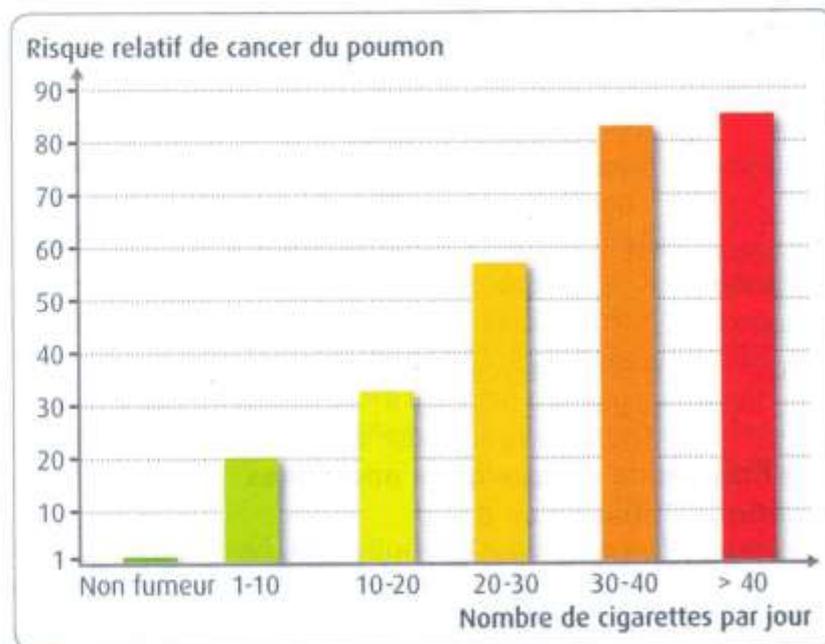
# Effet des facteurs chimiques : le tabac



# Effet des facteurs chimiques : le tabac



**1** Évolution de la consommation journalière de cigarettes et de la mortalité par cancer du poumon chez les hommes et les femmes en France. En 2005, 30 651 cancers du poumon ont été diagnostiqués et 26 624 personnes sont décédées des suites de cette maladie. L'incidence de ce cancer est en net recul chez les hommes, mais augmente de 5,1 % par an chez les femmes.

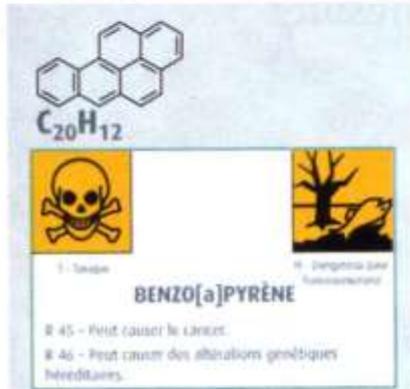


**2** Relation entre le nombre de cigarettes fumées quotidiennement et le risque relatif de développer un cancer du poumon.



# Effet des facteurs chimiques : le tabac

## Fiche toxicologique du benzopyrène



C20H12

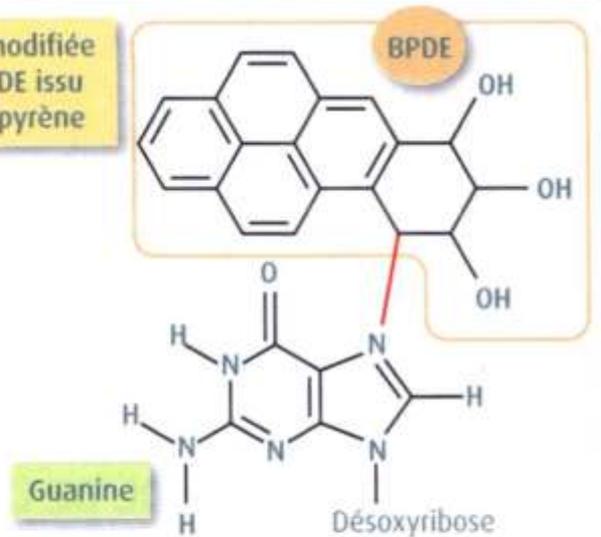
**BENZO[a]PYRÈNE**

R 45 - Peut causer le cancer.  
R 46 - Peut causer des altérations génétiques héréditaires.

## Guanine



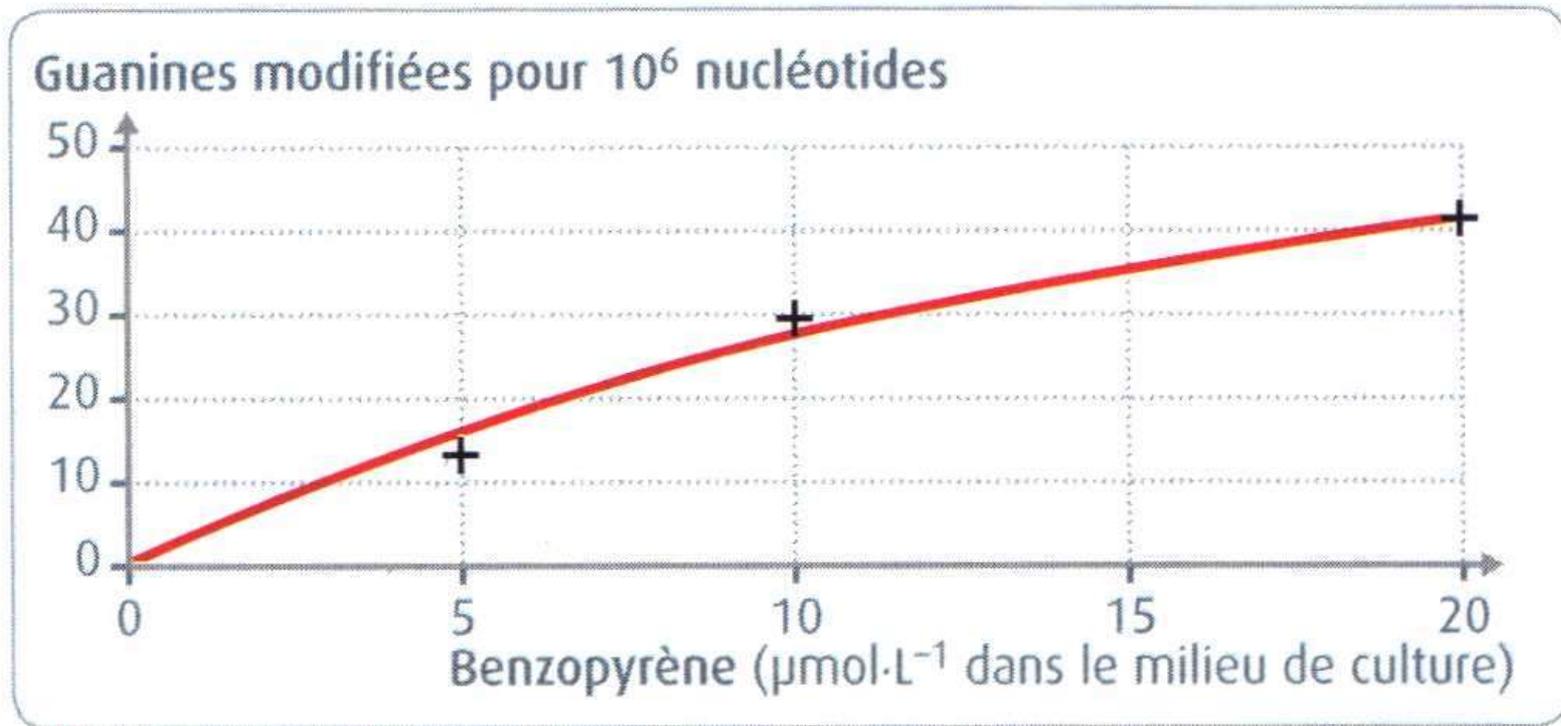
## Guanine modifiée par le BPDE issu du benzopyrène



### 5 Un composé de la fumée du tabac : le benzopyrène.

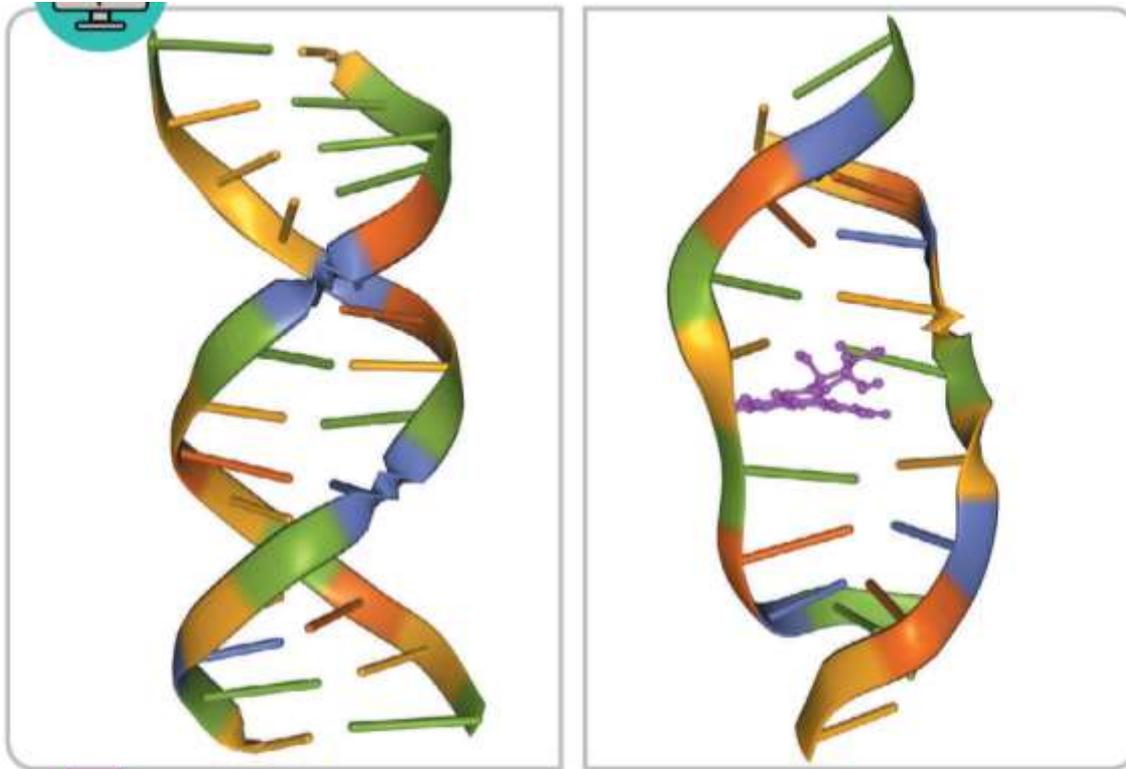
Dans les cellules, il est transformé en un composé très réactif, le BPDE, qui peut réagir avec la guanine de l'ADN. La guanine ainsi modifiée s'apparie non plus avec une cytosine, mais avec une adénine.

# Effet des facteurs chimiques : le tabac



**7** Proportion de guanines modifiées par le BPDE dans des cellules en culture après 24 heures d'exposition à des doses croissantes de benzopyrène.

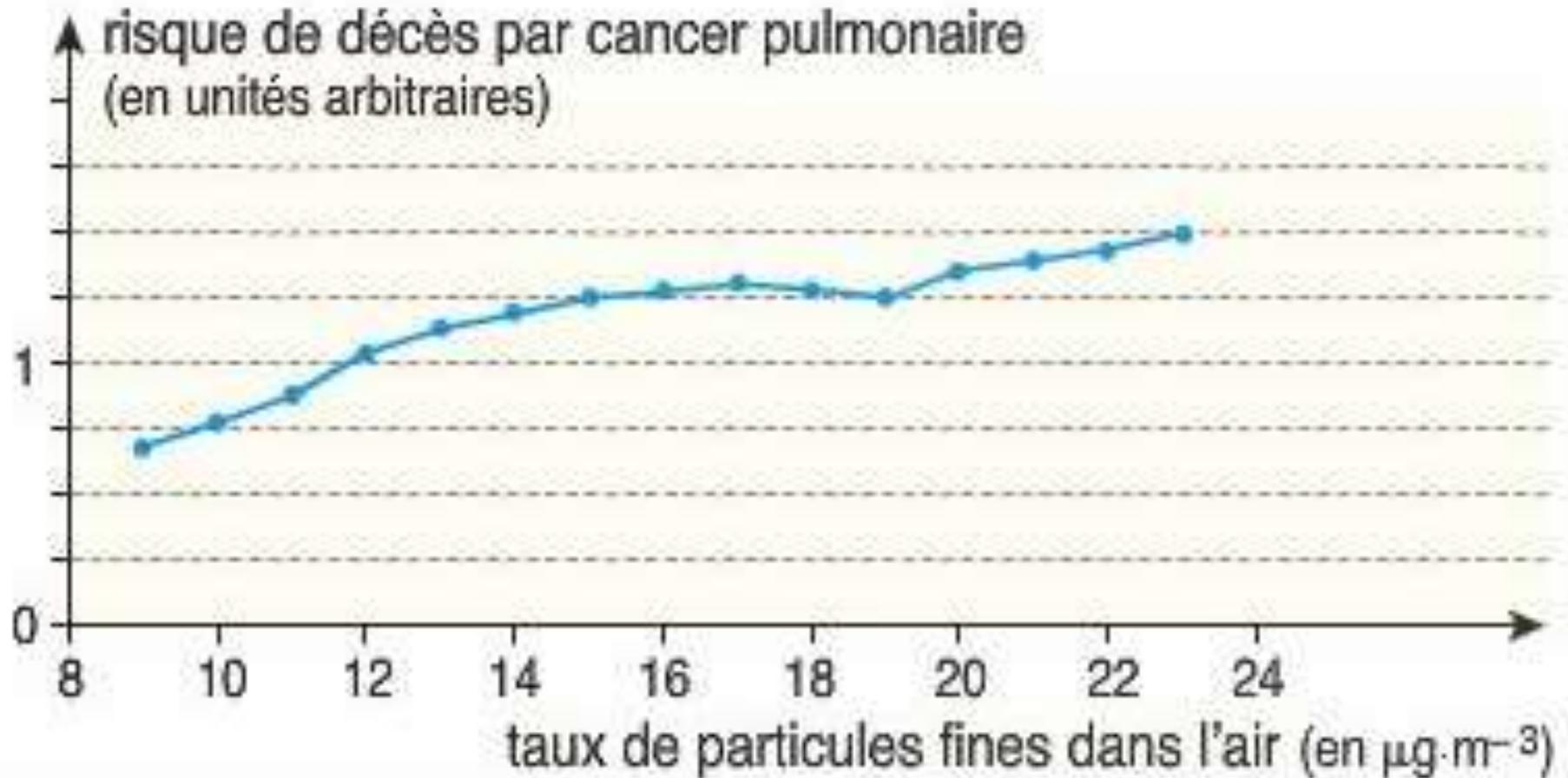
# Effet des facteurs chimiques : le tabac



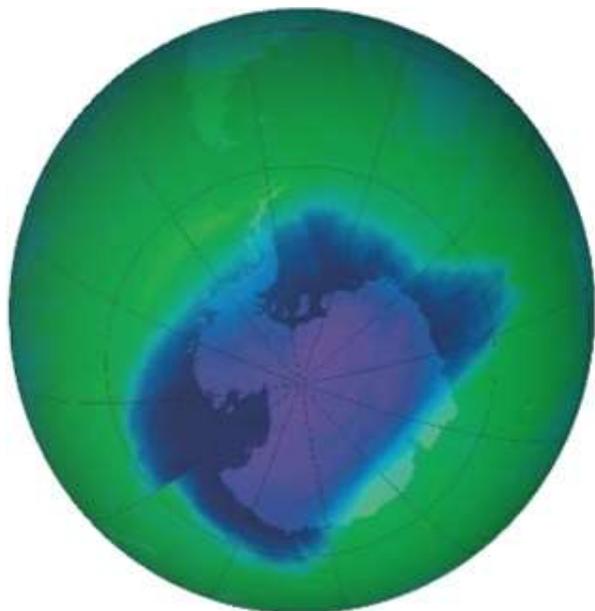
**c** Modèles de fragment d'ADN normal (à gauche) et en cours de mutation (à droite).

En violet, un composé issu de la transformation d'un hydrocarbure provenant de la fumée de tabac. Ce composé se fixe de façon covalente à l'ADN et lui cause des dommages importants.

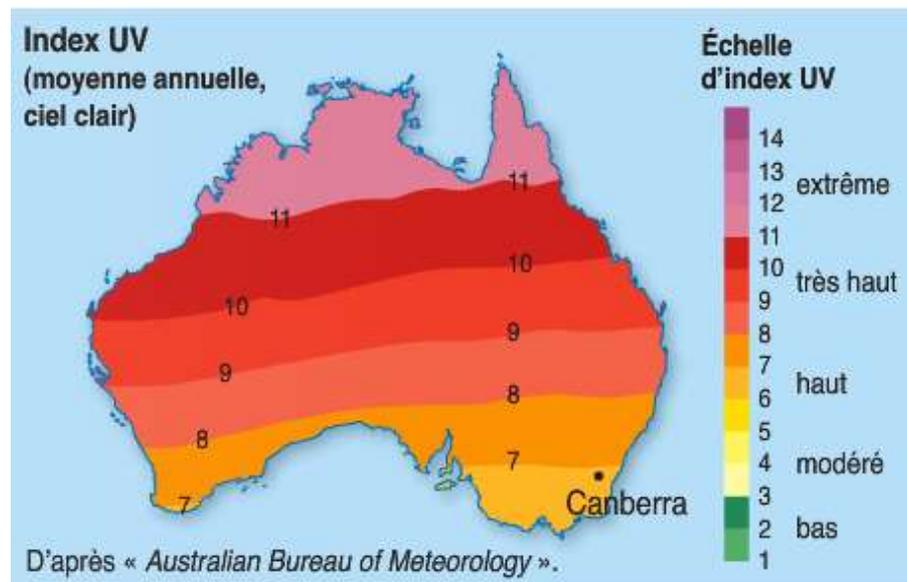
# Effet des facteurs chimiques : les particules fines dans l'air



# Effet des facteurs physiques : les UV



« trou » dans la couche d'ozone



**mélanome** →



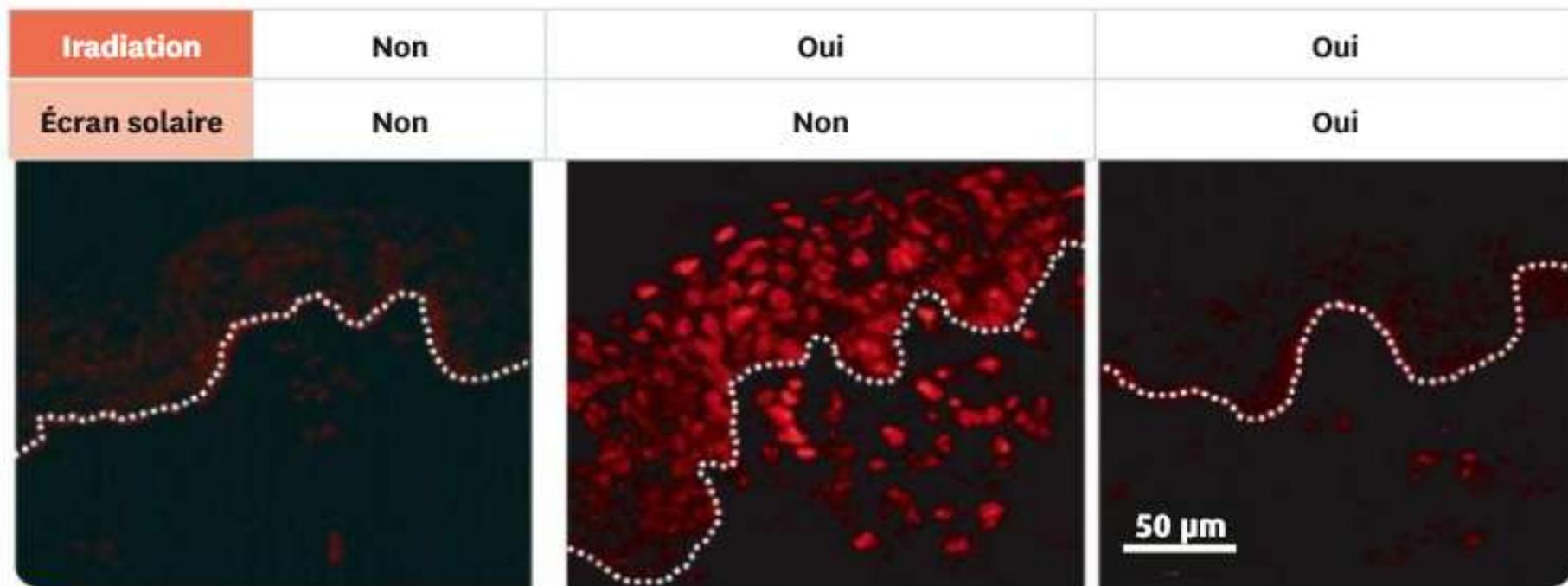
# Effet des facteurs physiques : les UV

	Nombre de coup de soleil entre 10 et 39 ans		Période annuelle d'exposition au bronzage (semaines par an)	
	≤1	≥2	0	≥1
Risque relatif de mélanome	1	1,79	1	1,56



**6** Association entre l'exposition au soleil et le risque d'un cancer de la peau: le mélanome malin. Avec près de 15404 cas en 2017, le mélanome malin représente entre 2 et 3 % de l'ensemble des cancers. Le nombre de mélanomes est en constante augmentation ces dernières années.

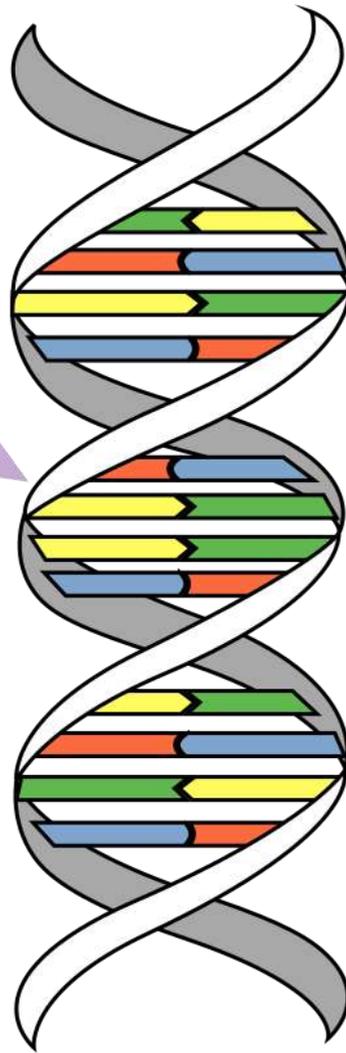
# Effet des facteurs physiques : les UV



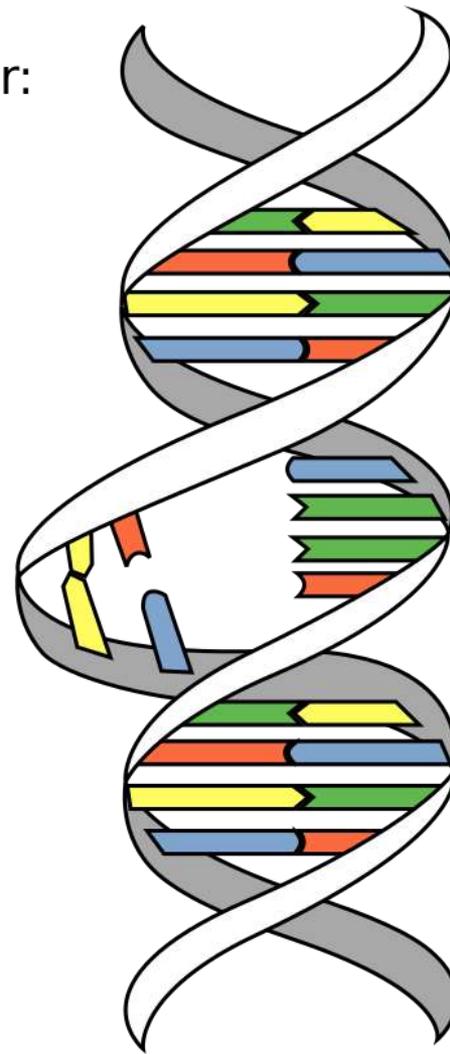
**8** Effet d'un écran solaire *in vitro* sur la formation de dimères de thymine dans la peau. La peau d'un porc, prétraitée avec ou sans écran solaire, est irradiée à une dose d'UV équivalente à environ 1h30 d'exposition solaire. On visualise les dimères de thymine à l'aide d'anticorps fluorescents rouges. Les lignes pointillées correspondent à la jonction entre le derme et l'épiderme.

# Effet des facteurs physiques: les UV

Before:



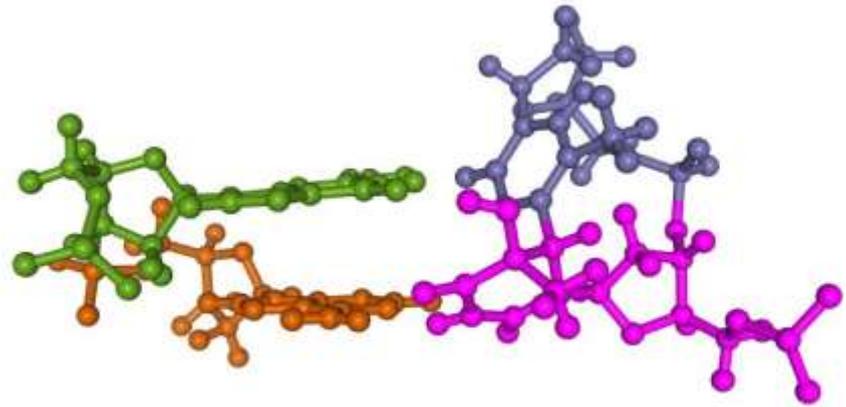
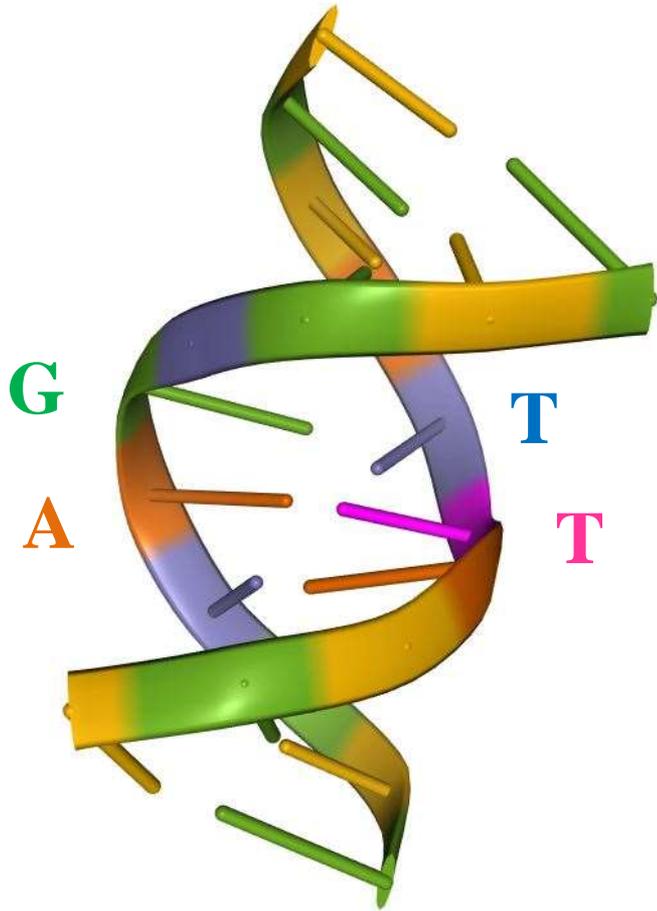
After:



Incoming  
UV photon



# Effet des facteurs physiques: les UV



**I] Détermination de la composante génétique d'une maladie**

**II] Des maladies génétiques**

**III] Des maladies plurifactorielles**

**A) Les maladies cardio-vasculaires**

**1. L'infarctus du myocarde**

**2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus**

**B) Le cancer**

**1. La cancérisation**

**2. Des facteurs de risque génétiques**

**3. Des facteurs de risque environnementaux**

**4. La lutte contre le cancer**

# La prévention contre le cancer

**NE FOUS PAS TA VIE EN L'AIR**  
Le tabac tue un fumeur sur deux.

**GRAND CONCOURS ANTI-TABAC!**  
Rendez-vous sur [www.nefouspastavieenlair.lu](http://www.nefouspastavieenlair.lu)  
et vous serez peut-être le concepteur de l'affiche et du slogan de la prochaine campagne du Ministère de la Santé et l'heureux gagnant d'un iMac 20 pouces!

Le Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg  
Ministère de la Santé  
Direction de Santé-Public et Sécurité de Santé

**Contre la Toast Attitude**  
un peu de crème solaire ne suffit pas...

**soleil : mode d'emploi**

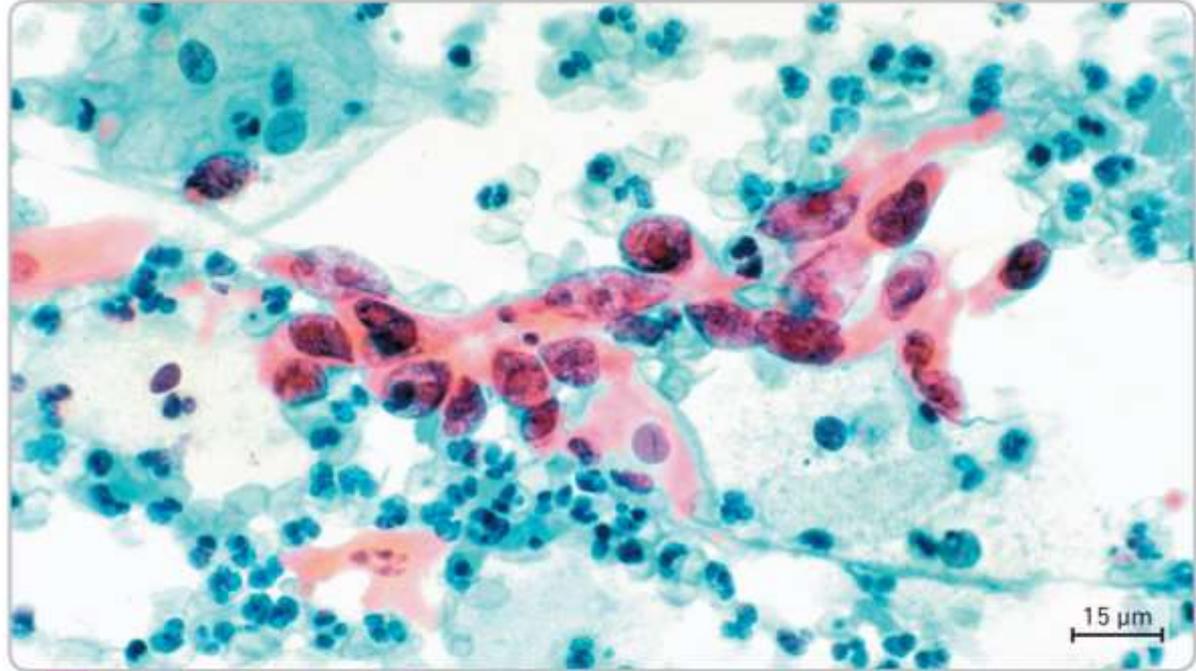
- Évitez le soleil de 12h à 16h
- Recherchez l'ombre
- Couvrez-vous
- Renouvelez souvent
- Peaux jeunes -peux fragiles

INSTITUT NATIONAL DU CANCER  
Institut National du Cancer  
Rue de la Santé 11  
L-1011 Luxembourg

# Vaccin et dépistage



**c** Jeune fille lisant la notice du vaccin contre le HPV. Effectuée avant le début de la vie sexuelle, cette vaccination est efficace à 100 % contre les lésions précancéreuses provoquées par les formes de HPV à plus haut risque.



**d** Frottis cervical montrant des cellules précancéreuses (en rose) parmi des cellules saines (en bleu). Au cours d'un frottis, le gynécologue prélève des cellules cervicales qui seront observées au microscope. D'éventuelles lésions précancéreuses peuvent être détruites au laser ou par ablation d'une petite partie du col de l'utérus. Plus ces gestes sont pratiqués précocement, plus ils sont efficaces. C'est pourquoi le frottis est conseillé tous les 3 ans, chez les sujets vaccinés ou non. Ces gestes peuvent néanmoins avoir des effets secondaires et augmenter le risque de fausse couche en cas de grossesse ultérieure, par exemple.

# Chimiothérapie et radiothérapie

