

Thème 3 B

Variation génétique et santé

L'Homme aussi bien que les microorganismes infectieux susceptibles de l'attaquer présentent une forte variabilité génétique issue de mutations et conservée au cours des générations.

Ces variations présentent des implications en matière de santé : les hommes ne sont pas « génétiquement égaux devant la maladie » et l'évolution rapide des microorganismes pose des problèmes en termes de prévention et de traitement. En outre, on insiste sur le fait qu'en général, le développement d'une maladie ou la mise en place d'un phénotype dépend de l'interaction complexe entre le génotype et l'histoire personnelle.

Comment expliquer que tous les êtres humains ne soient pas touchés de la même façon par les maladies ?

HYP:

- -les maladies sont d'origine génétique
- -les maladies sont dues à l'environnement
- -les maladies sont partiellement d'origine génétique mais avec variations environnementales

I. L'information génétique porteuse de maladie

Certaines maladies touchent plus particulièrement certaines familles alors qu'elles sont assez rares dans la population. On explique cela par une transmission héréditaire de la maladie : On parle alors de maladie génétique.

Ex de la mucoviscidose

Phénotype macroscopique de la mucoviscidose

PEAU
Sueur riche en sel

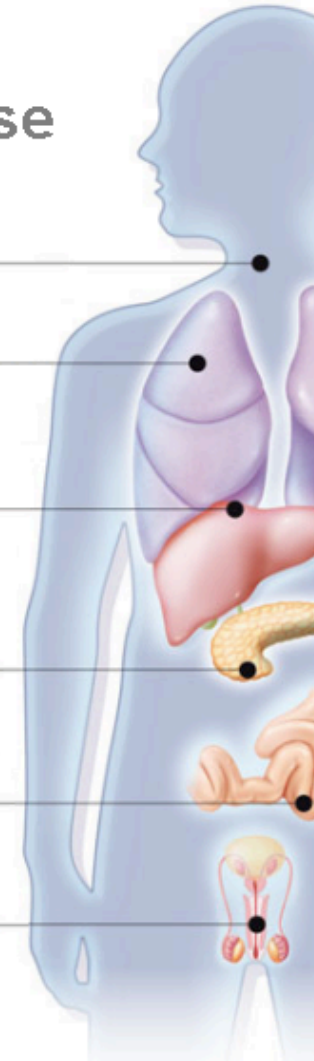
POUMONS
Obstruction des bronches
Insuffisance respiratoire
Infections

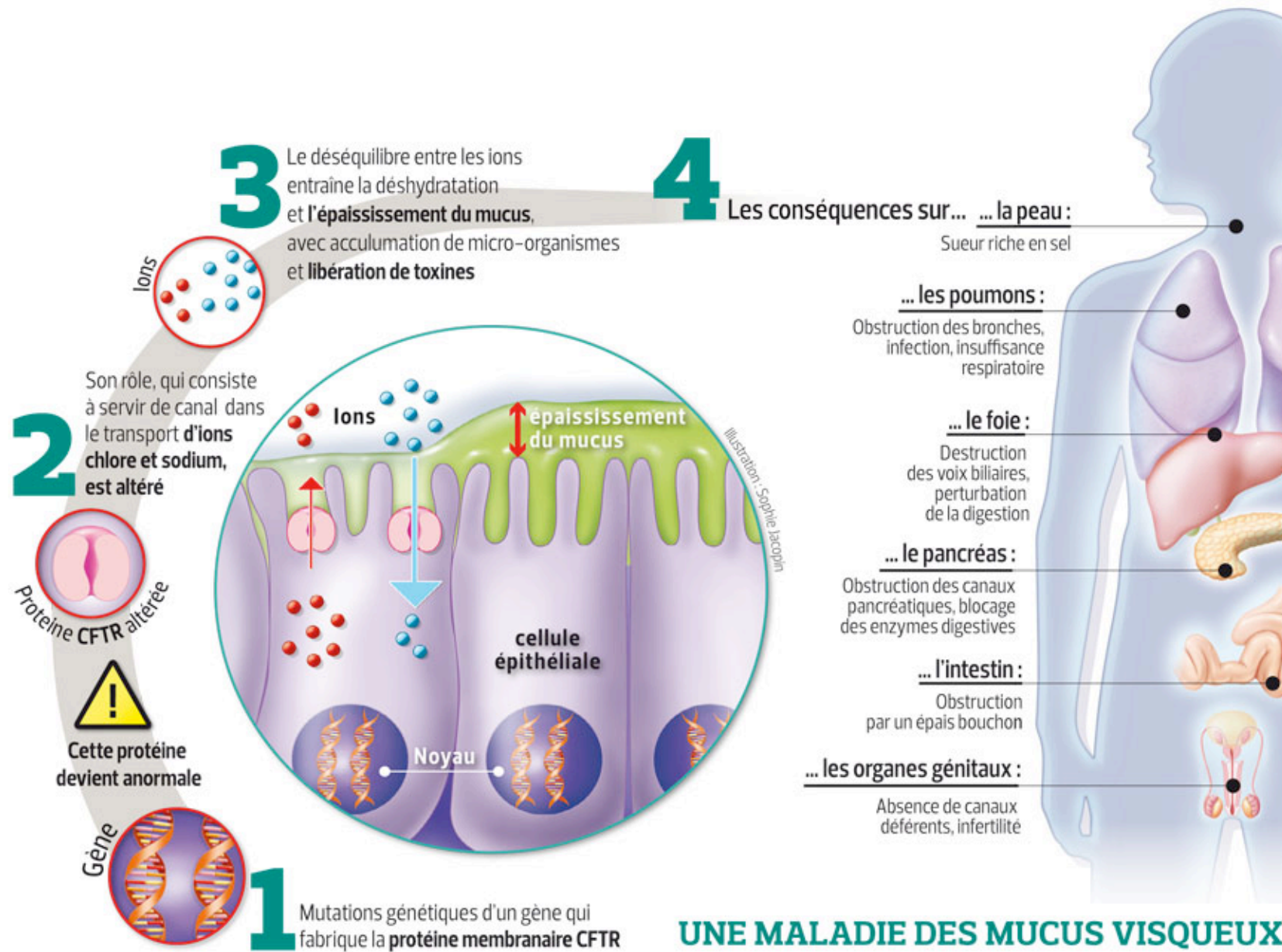
FOIE
Destruction des voies biliaires
Perturbation de la digestion

PANCREAS
Obstruction des canaux pancréatiques
Blocage des enzymes digestives

INTESTIN
Obstruction par un épais bouchon

ORGANES GENITAUX
Absence de canaux déférents
Infertilité par épaissement de la glaire cervicale

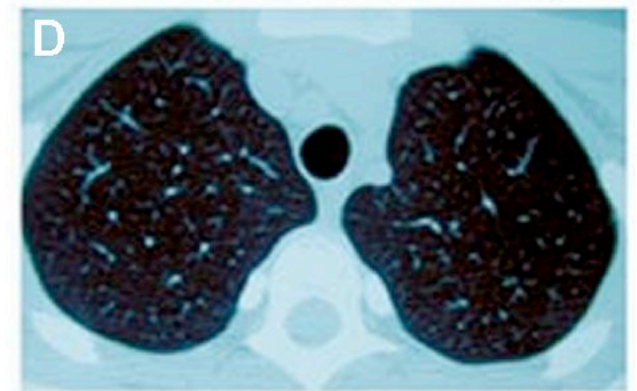
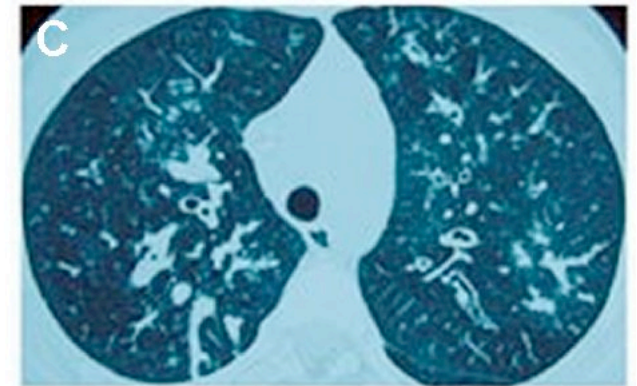
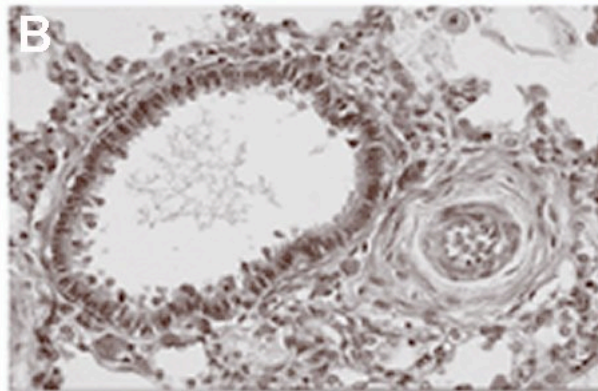
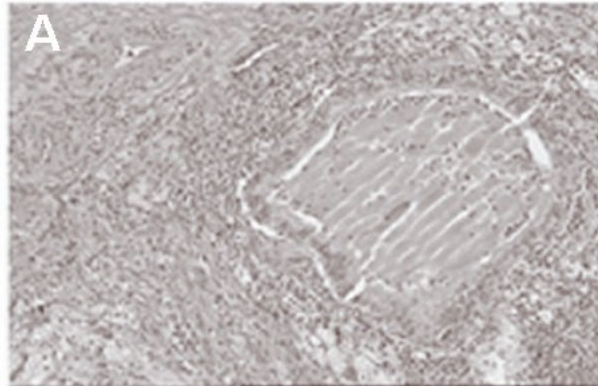




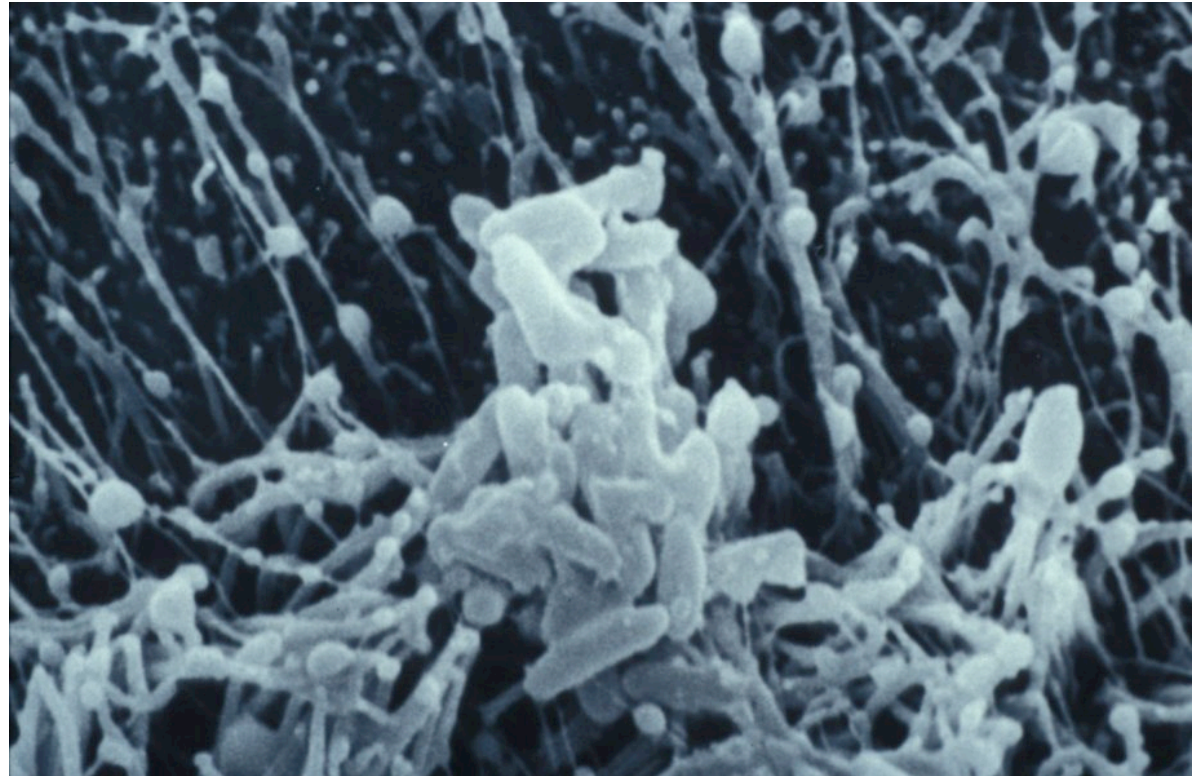
A. Les symptômes de la maladie

- Ce mot est composé de : MUCUS + VISCOSITÉ = MUCOVISCIDOSE.
Le corps de chacun d'entre nous produit du mucus. Cette substance fluide tapisse et humidifie les canaux de certains organes de notre corps. Dans le cas de la mucoviscidose, le mucus est épais et collant.
- Ce manque de fluidité va provoquer des difficultés au niveau des voies respiratoires et digestives. Ainsi les bronches peuvent-elles s'encombrer et s'infecter provoquant toux et expectorations. Les voies et canaux digestifs (intestins, pancréas, foie) peuvent également être obstrués, provoquant des problèmes de digestion.

Dans les cas de mucoviscidose les bronches sont obstruées par un mucus épais (A). L'image est à comparer avec une bronche normale (B). Les bronches sont en outre dilatées (C) et plus ou moins obstruées par les sécrétions (anneaux et taches blanches). L'image est à comparer avec un scanner normal (D).



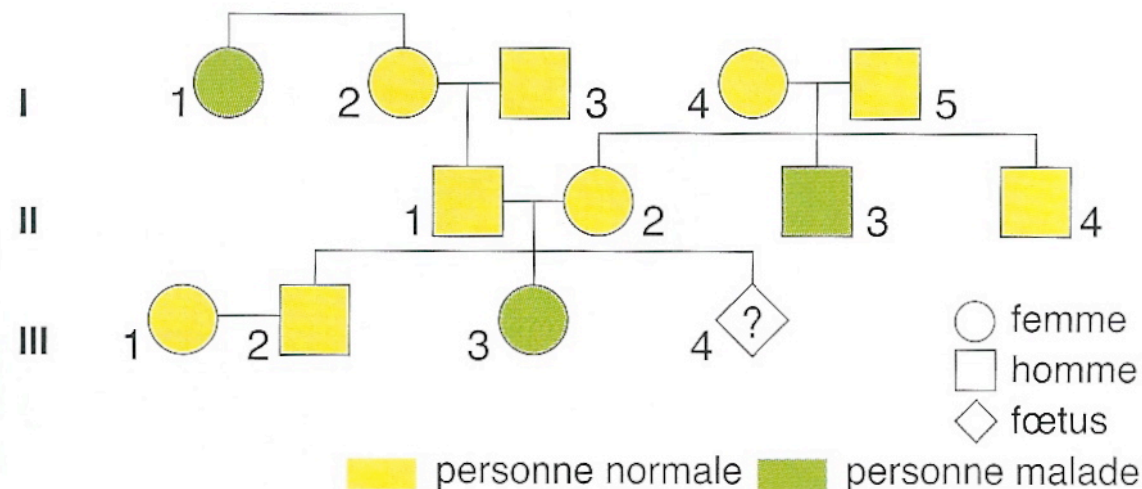
- Chez une personne atteinte de mucoviscidose, le **mucus adhère aux parois des bronches** :- les bronches sont encombrées ce qui provoque toux et expectorations ;- des agents infectieux (virus et surtout bactéries) sont retenus ce qui provoque des infections.



- Les enzymes sont bloquées dans le **pancréas** ce qui empêche la digestion des aliments. Cela entraîne des douleurs abdominales, des diarrhées ou une constipation ainsi que des difficultés de prise de poids et des carences vitaminiques liées à une difficulté d'absorption des graisses et des vitamines liposolubles. Dans le foie les voies biliaires sont détruites ou obstruées. Les intestins peuvent également être obstrués.

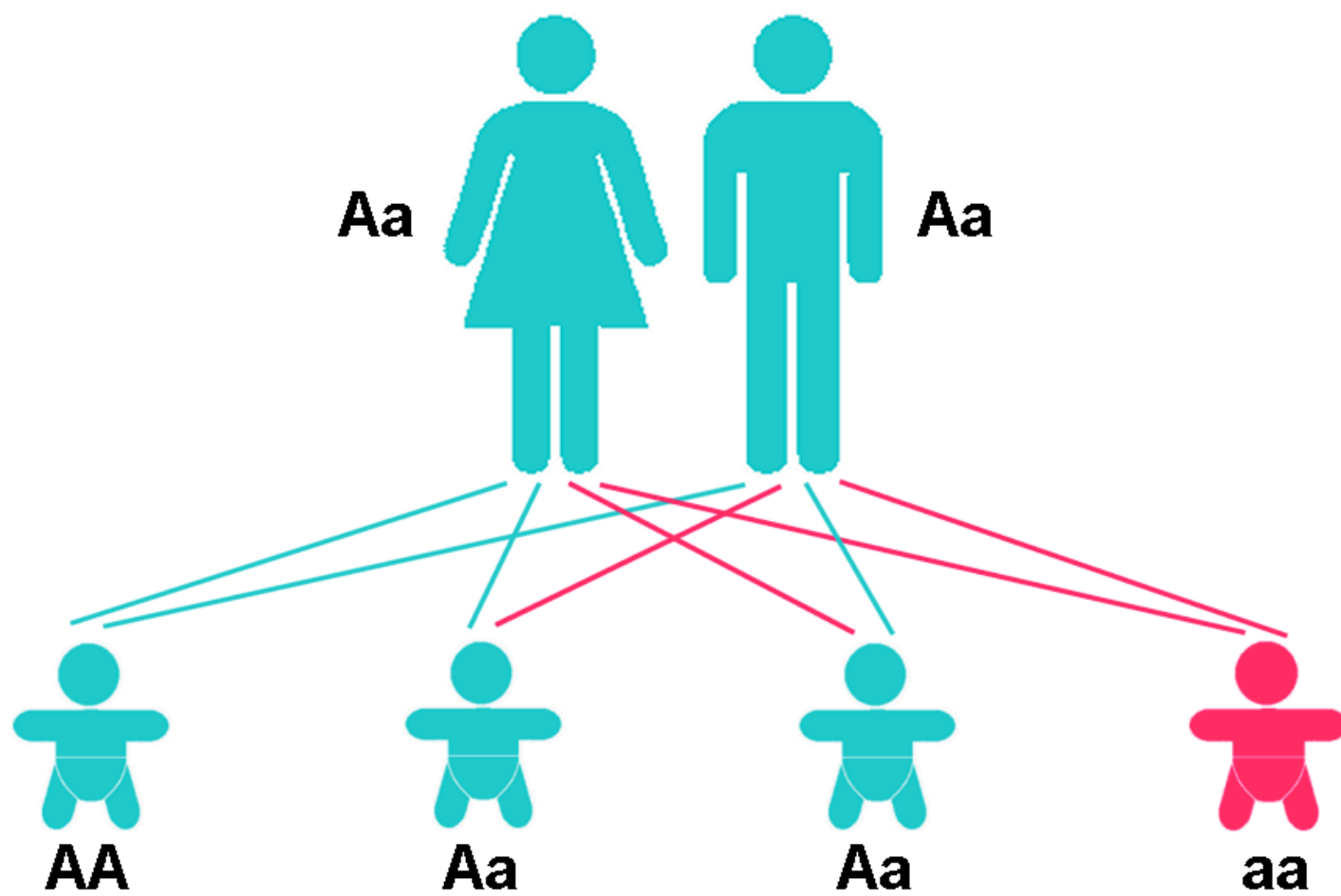
B. La transmission de la mucoviscidose

- En France, un nouveau-né sur 4200 est touché par la mucoviscidose. En effet, cette maladie génétique est assez fréquente. Ainsi 2 millions de personnes sont porteuses de l'allèle et peuvent le transmettre à leur enfant. Environ 200 enfants naissent chaque année en France avec la mucoviscidose.



- Pour qu'un individu soit malade il doit posséder un allèle a transmis par un parent non malade qui possède donc aussi l'allèle A.
- Le parent est donc hétérozygote Aa (1) et le phénotype sain est dominant, on le note [A].
- Le phénotype mucoviscidose est alors récessif, on le note [a] et il correspond au génotype homozygote aa (fils 1 dans 1).
- Pour que deux parents non malades aient un enfant malade ils doivent transmettre chacun un allèle a à leur enfant tout en possédant l'allèle A, ils sont donc tous les deux hétérozygotes Aa.
- ***Remarque. Les porteurs hétérozygotes de la mutation sont asymptomatiques avec seulement 50% d'expression normale CFTR.***

Remarque. En toute rigueur, seuls les porteurs de deux allèles pathogènes identiques sont dits homozygotes. Les porteurs de deux allèles pathogènes différents sont dits hétérozygotes composites. Par souci de simplification et faciliter la généralisation, dans l'exemple ci-dessus deltaF508 et R553X sont cofondus dans la mesure où ils sont tous deux pathogènes.



Chaque parent produit deux types de gamètes a et A de manière équiprobable.

Un échiquier de croisement permet de déterminer les combinaisons possibles de ces gamètes.

Probabilité d'avoir un enfant malade [a] aa = 1/4

**Probabilité d'avoir un enfant non malade [A] AA
ou Aa = 3/4**

dont :

- non malade [A] hétérozygote Aa = 2/3**
- non malade [A] homozygote AA = 1/3**

Probabilité pour un couple d'hétérozygotes
d'avoir un enfant malade

Gamètes de la mère Gamètes du père	A 50%	a 50%
A 50%	A A [A] 25%	A a [A] 25%
a 50%	a A [A] 25%	a a [a] 25%

- La fréquence élevée des hétérozygotes dans la population européenne peut surprendre car les allèles responsables de la mucoviscidose devraient disparaître par sélection naturelle. Certains auteurs avancent l'idée que l'état hétérozygote augmenterait la résistance contre certaines maladies dont les agents infectieux auraient besoin de la protéine CFTR normale pour se développer chez un individu (choléra, typhoïde ou même tuberculose). Dès lors l'état hétérozygote offrirait un avantage sélectif.

**Probabilité pour un individu
n'ayant aucun antécédent de mucoviscidose d'être hétérozygote**

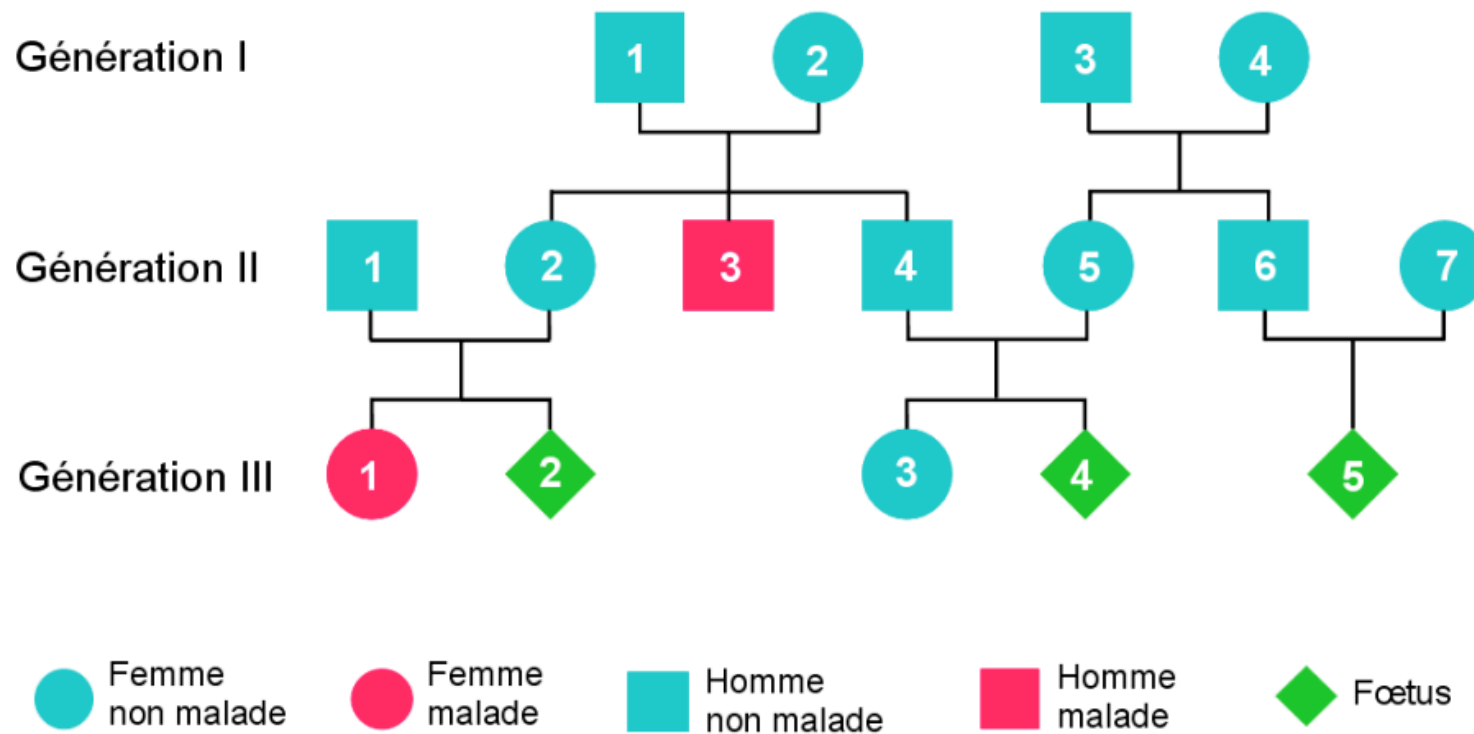
Gamètes de la mère Gamètes du père	A fréquence p	a fréquence q
A fréquence p	A A [A] fréquence p^2	A a [A] fréquence pq
a fréquence q	a A [A] fréquence pq	a <u>a</u> [a] fréquence q^2

- Soit p la fréquence de l'allèle A et q la fréquence de l'allèle a ; p et q étant inconnus.
- **fréquence de la mucoviscidose** = $q^2 = 1/4\ 900$
donc $q = 1/70$ Or, si on ne considère que deux allèles, $p + q = 1$ donc $p = 1 - q$ soit $1 - 1/70$
c'est à dire environ 1. Fréquence des hétérozygotes = $2pq$ soit $2 \times 1 \times 1/70 = 1/35$
Un Français sur 35 est donc porteur de l'allèle muté a sans être malade.

Exercice d'application

- Trois naissances sont attendues dans cette famille (III2, III4 et III5). L'enfant III1 étant atteint de drépanocytose les couples **II1-II2, II6-II7 et II4-II5 souhaitent connaître leur risque d'avoir un enfant malade.**
- **Calculer ce risque pour les trois couples pris dans cet ordre et sachant qu'avant leur union les couples de la génération I ainsi que les individus II1 et II7 ne connaissaient pas de cas de mucoviscidose dans leur famille.**

Arbre généalogique d'une famille touchée par la mucoviscidose



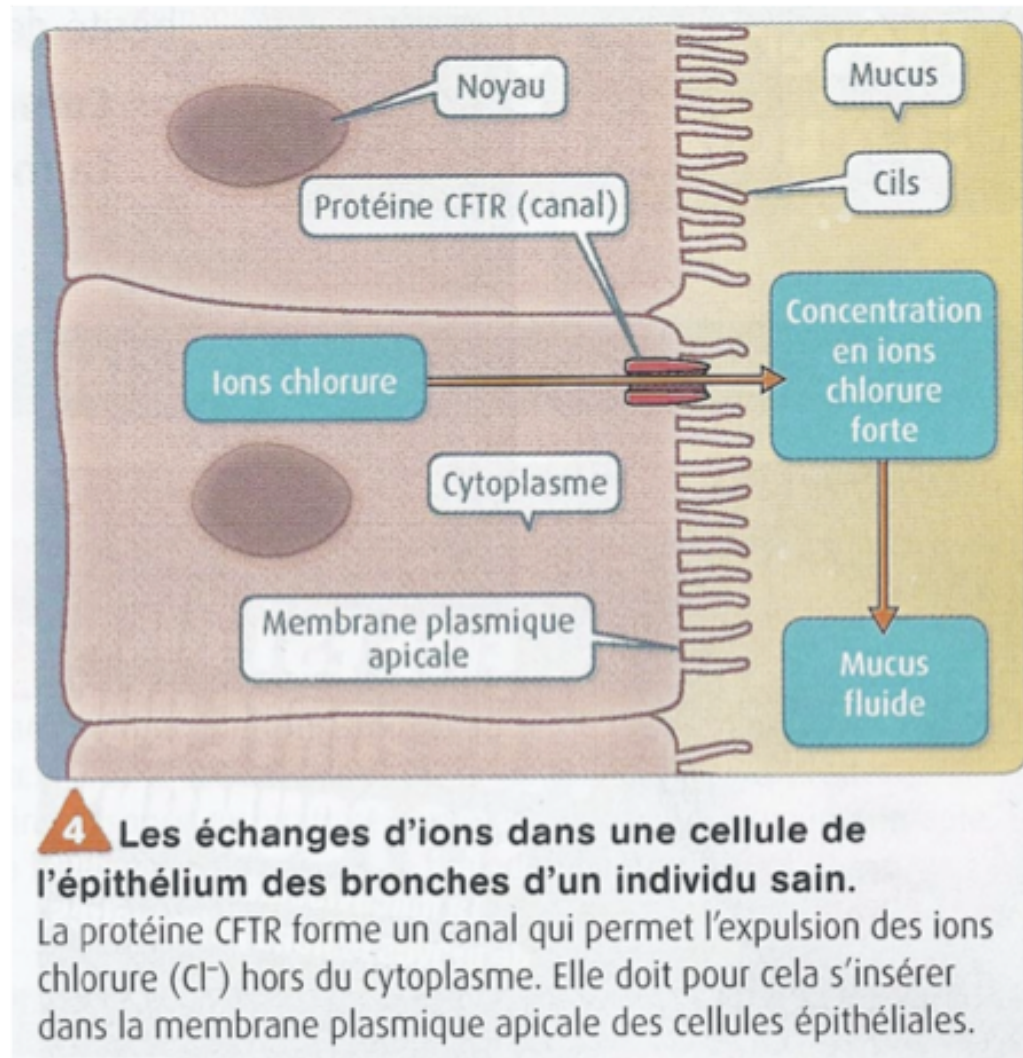
exercices application à faire en classe ou à la
maison
(albinisme, hématochromatose)

C. Des causes génotypiques aux causes phénotypique

mucoviscidose est transmissible d'une génération à l'autre, elle est donc d'origine génétique

- Un individu possédant un allèle muté du gène CFTR produira une protéine CFTR non fonctionnelle. Chez un individu sain, cette protéine forme un canal qui permet la sortie du cytoplasme des ions chlorures (Cl^-). Hors du cytoplasme, ces ions Cl^- permettent de fluidifier le mucus qui tapisse différents canaux du corps.
- De ce fait, chez l'individu ayant une protéine CFTR inefficace, les ions Cl^- ne sortent pas du cytoplasme et ne permettent pas la fluidification du mucus.
- Le mucus est alors trop épais et obstrue les canaux (par ex les bronches).
- L'individu présente alors les symptômes de la mucoviscidose

L'expression de l'allèle muté correspond à la synthèse d'une protéine CFTR qui ne permet pas la fluidification du mucus sécrété par les bronches. Le mucus, trop épais, s'accumule et les bactéries s'y développent. L'infection bactérienne détruit les poumons.

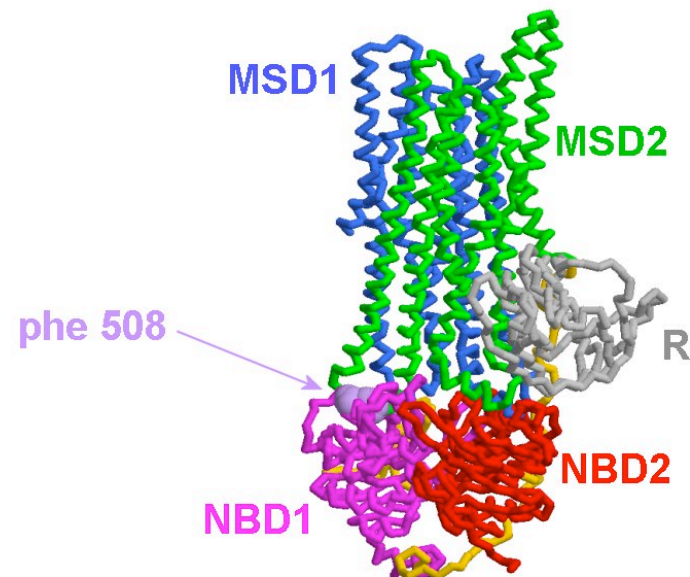


Cette maladie est due à la mutation d'un seul gène CFTR, dont l'allèle muté est présent chez **une personne sur 40** environ. La maladie ne s'exprime que chez les individus homozygotes pour le gène CFTR.

Position	504	505	506	507	508	509	510	511
Sauvage								
ADN	...GAA	AAT	ATC	ATC	TTT	GGT	GTT	TCC...
protéine	Glu	Asn	Ile	Ile	Phe	Gly	Val	Ser
ΔF508								
ADN	...GAA	AAT	ATC	AT-	--T	GGT	GTT	TCC...
protéine	Glu	Asn	Ile	Ile		Gly	Val	Ser

3 Portion de l'allèle sauvage et de l'allèle ΔF508 du gène *CFTR*. Ce gène situé sur le chromosome 7 code la protéine CFTR. Chez 80 % des malades atteints de mucoviscidose, les deux allèles de ce gène portent la mutation ΔF508. Ces malades sont dits homozygotes pour l'allèle muté ΔF508.

- Plus de 1700 mutations du gène CFTR ont été identifiées , mais seulement 6 ont une fréquence supérieure à 1% des mutations observées (*les autres sont donc rares et ne touchent souvent qu'une seule famille*). La mutation de loin la plus fréquente est la délétion *F508del* (= $\Delta F508$) dans l'exon 10 qui élimine le triplet 508 désignant la phénylalanine qui a pour conséquence une maturation anormale de la protéine CFTR qui ne parvient pas à la membrane apicale de la cellule. Elle représente à elle seule 70% des allèles mutés (jusqu'à à 90% selon les sources), et 50% des malades.



Répartition et fréquence des mutations du CFTR

Nombre
de chromosomes
analysés

10 000

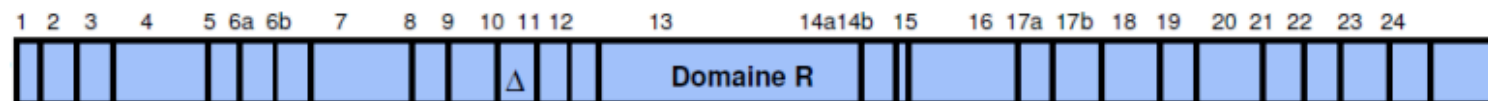
1000

100

10

1

Exons



Mutations les plus fréquentes

Mutations	Prévalences	Mutations	Prévalences
F508del	69,4 %	W1282X	1,4 %
G542X	2,3 %	N1303K	1,2 %
G551D	2,2 %	R553X	0,9 %
1507del	1,6 %	autres	21,9 %

▲ Estimations basées sur 17 853 cas de mucoviscidose aux Etats-Unis (registre de la Cystic Fibrosis Foundation)

D'après L-C Tsui, (1992) - The spectrum of cystic fibrosis mutations; Trends in Genetics, 8, 392-398

ADNc

CNDP-INRP Anagène

Fichier Edition Traiter Options Fenêtre Aide

Affichage des séquences

1 10 20 30

CFTR-CDS.Adn 0 ATGCAGAGGTCGCCTCTGGAAAAGGCCAGCGTTGTCTCC

CFTR-DeltaF508.Ad 0 ATGCAGAGGTCGCCTCTGGAAAAGGCCAGCGTTGTCTCC

CFTR-R553X.Adn 0 ATGCAGAGGTCGCCTCTGGAAAAGGCCAGCGTTGTCTCC

Sélection : 3/3 lignes

Comparaison avec alignement

1 5 10

Traitement 0 Alignement multiple de séquences d'ADN

Identités 0 *****

CFTR-CDS.Adn 0 ATGCAGAGGTCGCCTCTGGAAAAGGCCAGCGTTGTCTCC

CFTR-DeltaF508.Ad 0 -----

CFTR-R553X.Adn 0 -----

Sélection : 5/5 lignes

Conversion

1 5 10

Traitement 0 Conversion de CFTR-CDS.Adn

Pro-CFTR-CDS.Adn 0 MetGlnArgSerProLeuGluLysAlaSerValValSerI

Traitement 0 Conversion de CFTR-DeltaF508.Adn

Pro-CFTR-DeltaF508 0 MetGlnArgSerProLeuGluLysAlaSerValValSerI

Traitement 0 Conversion de CFTR-R553X.Adn

Pro-CFTR-R553X.Ad 0 MetGlnArgSerProLeuGluLysAlaSerValValSerI

Sélection : 6/6 lignes

de

0 1520 15

AATATCATCTTTGGTGTTT

AATATCATCGGTGTTTCT

AATATCATCTTTGGTGTTT

505 510

AATATCATCTTTGGTGTTT

505 510

AsnIleIlePheGlyVal:

AsnIleIleGlyValSer'

AsnIleIlePheGlyVal:

ATGC -C-- DOT PLOT

1650 1660

TGGAGGTCAACGAGCAAGA

TGGAGGTCAACGAGCAAGA

TGGAGGTCAATGAGCAAGA

550 555

TGGAGGTCAACGAGCAAGA

T--

550 555

GlyGlyGlnArgAlaArgI

GlyGlnArgAlaArgIleSe

GlyGlyGln

4440

AGGCTTAG

CTTAG

AGGCTTAG

1480

AGGCTTAG

1480

ThrArgLeu

ArgLeu

- Remarque. *La majorité des mutations connues du gène CFTR sont des **mutations ponctuelles**. Selon leur nature, elles affectent la production de la protéine CFTR, sa maturation cellulaire, le fonctionnement du canal chlorure ou la stabilité de la protéine. Il en résulte que, selon les mutations les conséquences phénotypiques sont différentes. Il existe donc plusieurs mucoviscidoses au niveau clinique, dont la gravité est variable.*

D. Guérir la mucoviscidose

On a vu que l'on sait soulager les symptômes de la mucoviscidose depuis longtemps mais la soignée est une autre affaire : On sait un gène défaillant, on essaie de le remplacer.

- On insère des gènes sains dans des cellules malades grâce à des vecteurs (par exemples des virus dont la partie pathogène a été inactivée).
- Ainsi, pendant quelques temps, les cellules vont pouvoir fonctionner. Malheureusement, ce traitement
- n'est efficace que pendant un mois et ne peut pas être renouvelé à cause des réactions immunitaires induites par les vecteurs. On cherche actuellement des vecteurs moins sujets à déclencher une réaction immunitaire.
- Une autre piste est de travailler sur des cellules souches que l'on pourrait implantées mais la détection des cellules souches n'est actuellement pas chose facile.

les dépistages



Dépistage néonatal

Un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose a été mis en place en 2002 en France. Il est réalisé trois jours après la naissance de l'enfant à partir d'une goutte de sang séché en même temps que le dépistage d'autres maladies dont la phénylcétonurie, qui est aussi une maladie génétique. En effet plus la prise en charge (nutritionnelle essentiellement) est précoce, meilleur est le pronostic

Le test de la sueur

En cas de signes cliniques suspects, le test de la sueur est réalisable à tout âge à partir de 5 semaines. Il consiste à stimuler les glandes sudoripares, au niveau de la face interne du bras, au-dessus du pli du coude, en utilisant un faible courant électrique. Le test est positif si la concentration de chlore dans la sueur recueillie est supérieure à 60 mmol/L

Le diagnostic moléculaire

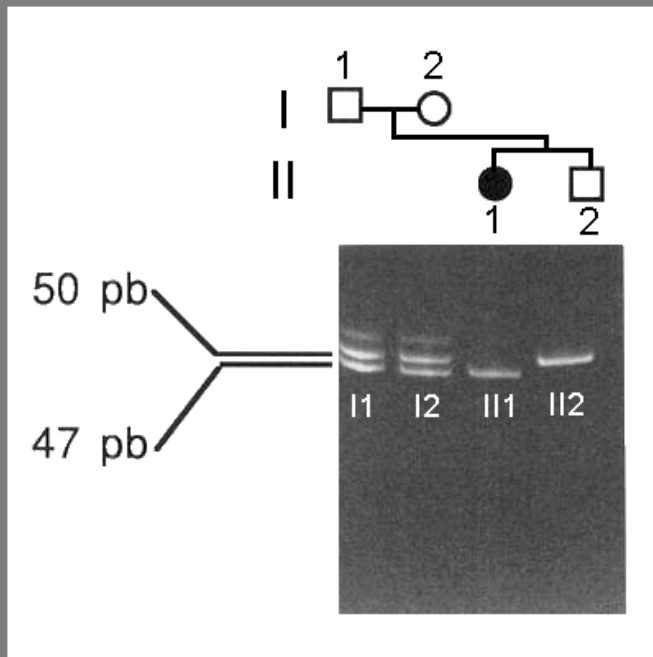
Le diagnostic moléculaire consiste à rechercher directement des mutations du gène CFTR dans les cellules. Il est pratiqué en cas :

- de test positif, à partir d'un prélèvement de sang veineux ;
- d'échographie fœtale révélant une obstruction intestinale, à partir de villosités choriales (diagnostic prénatal) ;
- de risque génétique particulièrement élevé, à partir de cellules embryonnaires lors d'une FIV (diagnostic préimplantatoire).

Le diagnostic moléculaire de la mucoviscidose est rendu difficile par la taille importante du gène et le nombre important de mutations. On travaille donc par exemple sur des fragments d'exons susceptibles de renfermer une mutation.

Recherche

mutation F508del

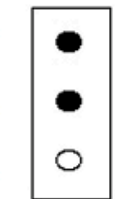


mutation G542X

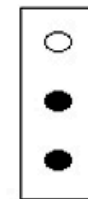
homozygote 542G / 542G

hétérozygote 542G / 542X

homozygote 542X / 542X



sonde
normale



sonde
mutée

Lorsque le diagnostic ne repose que sur la seule recherche de la mutation F508del, 50% seulement des couples ayant un enfant atteint peuvent bénéficier d'un diagnostic prénatal génotypique direct.

La recherche ciblée des 8 mutations les plus fréquentes à l'aide d'une trousse commerciale permet de répondre à 65% des couples.

Si cette recherche est étendue à 30 mutations, ce qui est effectué dans certains laboratoires, 87% des couples peuvent être pris en charge.

Avant la naissance

DIAGNOSTIC PRENATAL

- **Il est proposé aux couples hétérozygotes par biopsie de villosités choriales à 12 semaines d'aménorrhée** pour étude de l'ADN fœtal avec recherche des mutations si celles-ci ont été préalablement identifiées et/ou analyse indirecte familiale (avec étude antérieure de la famille qui doit être informative) avec les polymorphismes intragéniques si la/les mutations n'ont pas été identifiées.
- **Si le diagnostic prénatal par biologie moléculaire est impossible** (mutations non connues, absence d'informativité par une analyse familiale indirecte), une **amniocentèse** peut être réalisée à **18 semaines pour dosage des isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique**. Un taux normal permet d'éliminer une mucoviscidose. Un taux effondré peut correspondre à une mucoviscidose, mais aussi à une autre pathologie (faux positif) telle qu'une trisomie 21, une affection virale, ... Dans cette situation, **un caryotype doit donc toujours être effectué**.
- **La découverte d'une hyperéchogénicité intestinale** en l'absence d'antécédents familiaux de mucoviscidose doit faire rechercher cette affection dont le risque est estimé à environ 5 % :

Après la naissance

- **En période néonatale**, les avantages d'un dépistage systématique sont le traitement précoce des atteintes pulmonaire et pancréatique et la possibilité de donner un conseil génétique approprié aux parents :

La mesure de la trypsine immunoréactive dans le sang est la méthode utilisée actuellement : son taux est toujours très élevé ($> 900 \mu\text{g/l}$) chez les enfants atteints, même s'ils sont prématurés. Le taux de faux négatifs est de 10 %, de faux positifs de 1 à 2 % et **une confirmation par un test à la sueur est indispensable**. Après 6 mois, ce test n'a plus de valeur (faux négatifs ++).

- **Le test à la sueur :**

Il doit être pratiqué au moindre doute dans **un laboratoire de référence**.

Une augmentation du chlore au delà de 60 mEq/l est pathologique.

Des valeurs inférieures à 40 mEq/l sont normales.

En cas de valeurs intermédiaires, le test à la sueur doit être répété.

Des contrôles sont nécessaires après l'âge de 1 mois quand le test est fait au cours du premier mois de vie.

Deux ou trois tests concordants permettent d'affirmer le diagnostic.

- Une fois le diagnostic clinique établi, une recherche en biologie moléculaire doit être réalisée afin de **caractériser les mutations responsables**.

Plusieurs traitements permettent d'augmenter l'espérance de vie en limitant la progression de la maladie.
On limite les effets de la maladie en agissant sur des paramètres du milieu



5 L'évolution de l'espérance de vie des malades. Avant l'arrivée des antibiotiques (vers 1950), l'espérance de vie des malades ne dépassait pas 3 ans.



Des soins pour les enfants atteints de mucoviscidose. L'aérosolthérapie consiste à apporter le traitement (antibiotique, etc.) sous la forme d'une suspension de fines gouttelettes. L'insuffisance respiratoire grave est traitée par oxygénothérapie. La kinésithérapie permet le drainage de mucus.

PRISE EN CHARGE

- Kinésithérapie respiratoire quotidienne ; aérosols
- Antibiothérapie en cas d'infection
- Oxygénothérapie
- Mesures d'ordre diététique (régime hypercalorique et normolipidique, vitaminothérapie)
- Extraits pancréatiques
- Une greffe pulmonaire et éventuellement hépatique peut être nécessaire.

L'ensemble du traitement doit tenter de respecter la qualité de vie de l'enfant, si possible dans sa famille, avec le secours des centres spécialisés quand les soins l'imposent.

Soutien psychologique de l'enfant et de sa famille.

Prise en charge pluridisciplinaire.

La kinésithérapie respiratoire

- Pratiquée quotidiennement, la **kinésithérapie respiratoire permet d'évacuer les sécrétions bronchiques** ce qui apporte un effet **bénéfique immédiat**. Elle rééduque aussi la **toux** pour qu'elle devienne plus efficace. La **pratique d'une activité sportive régulière et adaptée aux capacités respiratoires est recommandée**.

Administration de médicaments par nébulisation



Administration de médicaments par nébulisation

Des mucolytiques (expectorants ou fluidifiants bronchiques) rendent le mucus moins visqueux et facilitent son évacuation.

Les bronchodilatateurs facilitent la ventilation pulmonaire.

L'utilisation d'antibiotiques et de corticoïdes permet de lutter contre les infections et surinfections.

Au stade de l'insuffisance respiratoire chronique l'air est enrichi en dioxygène (oxygénothérapie).

Lorsqu'il y a atteinte sévère des voies respiratoires, la greffe de poumon (voire cœur/poumon) permet de restaurer une fonction respiratoire correcte mais elle ne permet pas de guérir la maladie.

Pour compenser les troubles digestifs, les **apports alimentaires énergétiques doivent être légèrement supérieurs aux apports journaliers recommandés (généralement 100 à 110 % des AJR)**. De plus, des extraits pancréatiques ainsi que des apports en vitamines A, D, E (liposolubles) et souvent des oligo-éléments sont également nécessaires (la greffe de foie est rarement envisagée). Les besoins en eau et en sodium sont majorés car la sudation est importante.



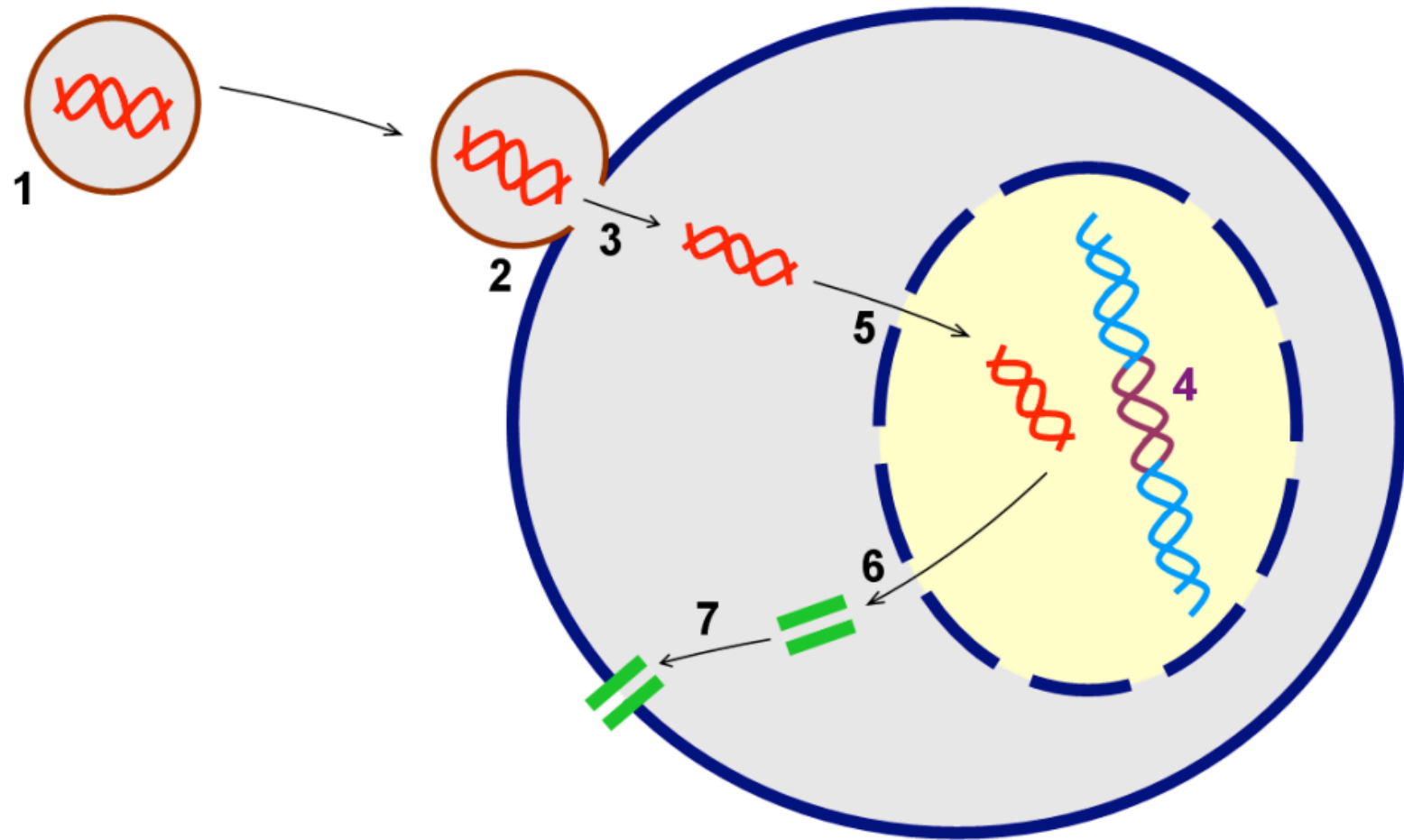
La thérapie génique constitue un espoir de correction de la maladie dans les cellules pulmonaires atteintes

Le principe

La mucoviscidose est une **maladie monogénique**, c'est à dire causée par la défaillance d'un seul gène.

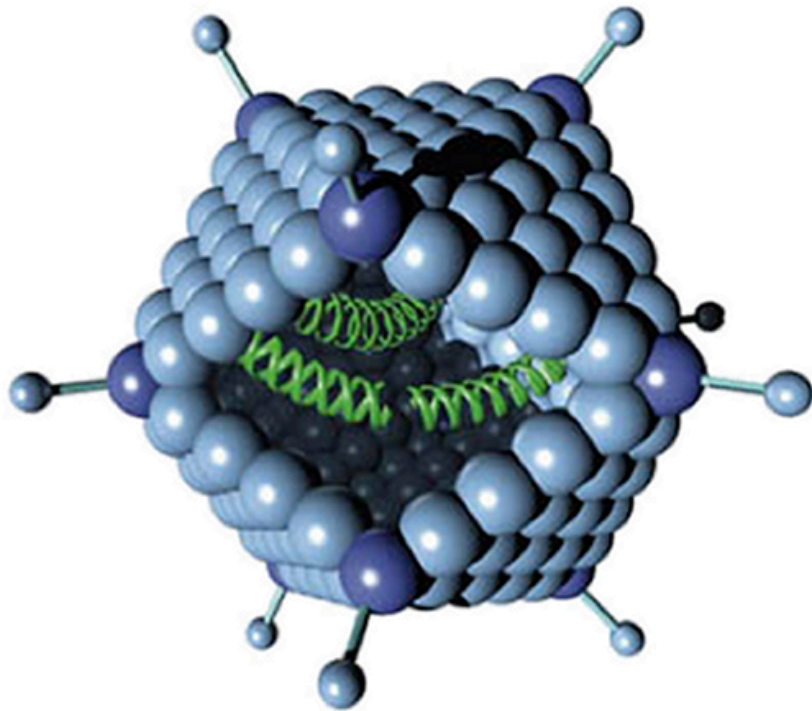
La thérapie génique somatique consiste à introduire, grâce à un vecteur, le gène CFTR fonctionnel dans des cellules de l'épithélium des voies respiratoires dans le but de corriger les manifestations respiratoires de la mucoviscidose.

Le vecteur transporte (1) le gène CFTR fonctionnel jusqu'à la cellule cible (2) dans laquelle le gène est transféré (3) et contenant le gène défaillant (4). Le gène fonctionnel migre alors vers le noyau (5) puis il est traduit en protéine CFTR (6). Cette dernière est enfin transportée jusqu'à la membrane plasmique (7) où elle fonctionne comme un canal chlore.

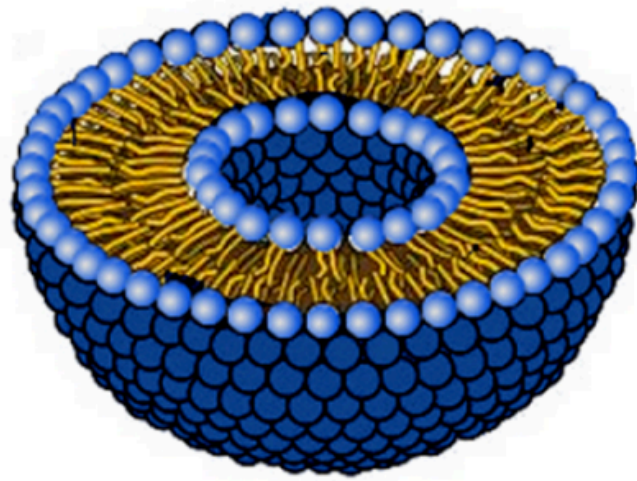


- On peut envisager d'utiliser de l'**ADN nu** mais **on améliore la pénétration du gène dans les cellules en le plaçant dans un vecteur capable de pénétrer à l'intérieur des cellules du patient. Il peut s'agir soit d'un virus non pathogène dont on supprimé l'information génétique virale, soit d'un liposome.**

Virus



Liposome



Diamètres : environ 100 nm

- **Les virus sont formés d'une enveloppe protéique contenant de l'acide nucléique. Ils ne possèdent aucun métabolisme propre et doivent obligatoirement pénétrer dans des cellules spécifiques et y libérer leur information génétique. Ils sont très efficaces mais présentent l'inconvénient de déclencher chez l'hôte des réactions immunitaires qui tendent à les détruire.**
- **Les liposomes sont des vésicules artificielles formées par d'une bicouche lipidique. Leur structure étant très proche de celle de la membrane plasmique ils peuvent fusionner avec elle et libérer leur contenu à l'intérieur de la cellule. Ils ont l'avantage de ne pas présenter de risque infectieux et de n'entraîner qu'une faible immunogénicité, mais ils ont l'inconvénient d'être moins efficaces que les vecteurs viraux.**

Les voies de la thérapie génique

On peut soit directement injecter le matériel génétique fonctionnel (*voie in vivo*) soit le multiplier d'abord en laboratoire dans des cellules de l'organisme (*voie ex vivo*). Dans le cas de la **mucoviscidose**, la **voie in vivo est privilégiée car il est difficile de manipuler l'épithélium pulmonaire ex vivo**. On utilise un vecteur directement administré dans les voies aériennes des patients par aérosol, on parle alors d'**injection in situ**.

IN VIVO Injection directe



Liposomes



Injection intraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale, aérosol...



Vecteur viral

EX VIVO Greffe de cellules génétiquement modifiées

Prélèvement de cellules malades



Culture ex vivo



Rétrovirus contenant le gène à transférer



Infection des cellules en culture

Réintroduction des cellules modifiées chez le patient

Organe cible



Thérapie Génique

In vivo

Ex vivo

Transgène
Thérapeutique

Empactage dans un virus
ou autre véhicule

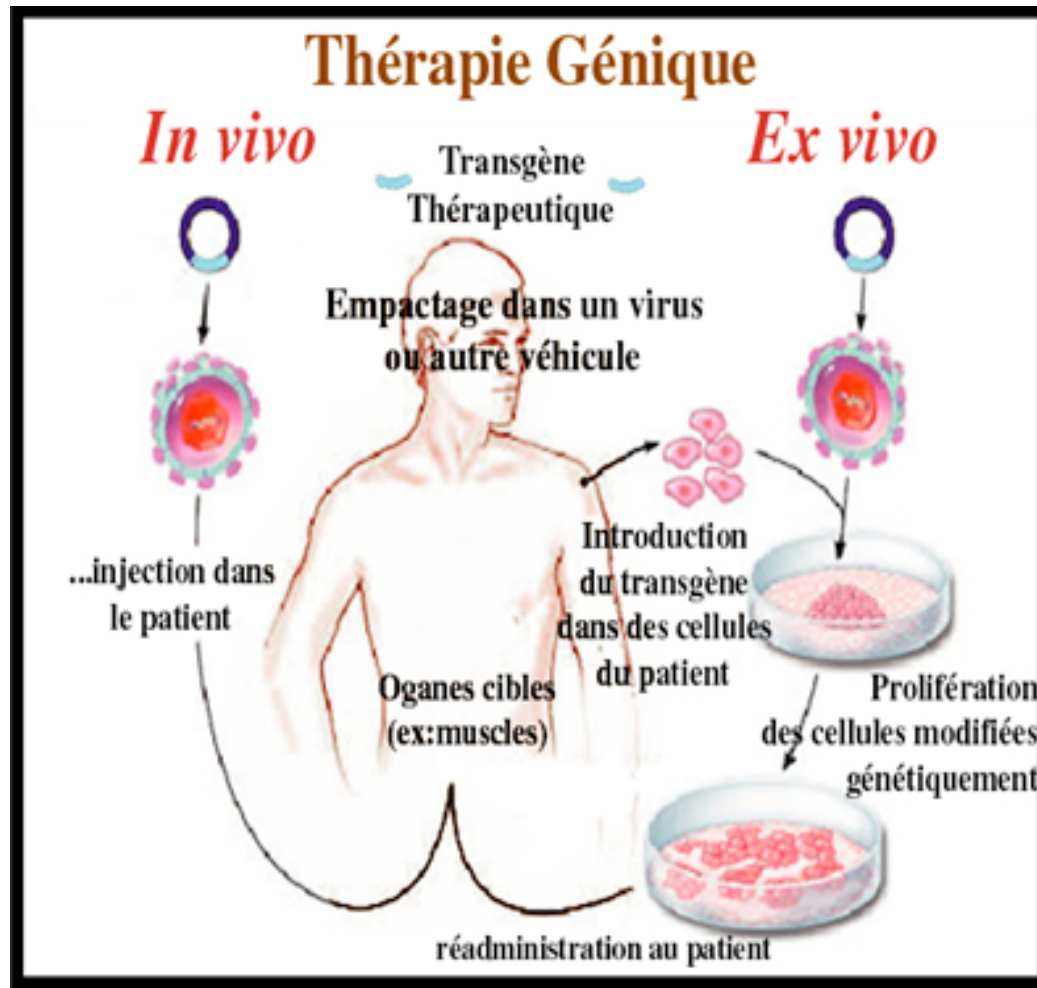
...injection dans
le patient

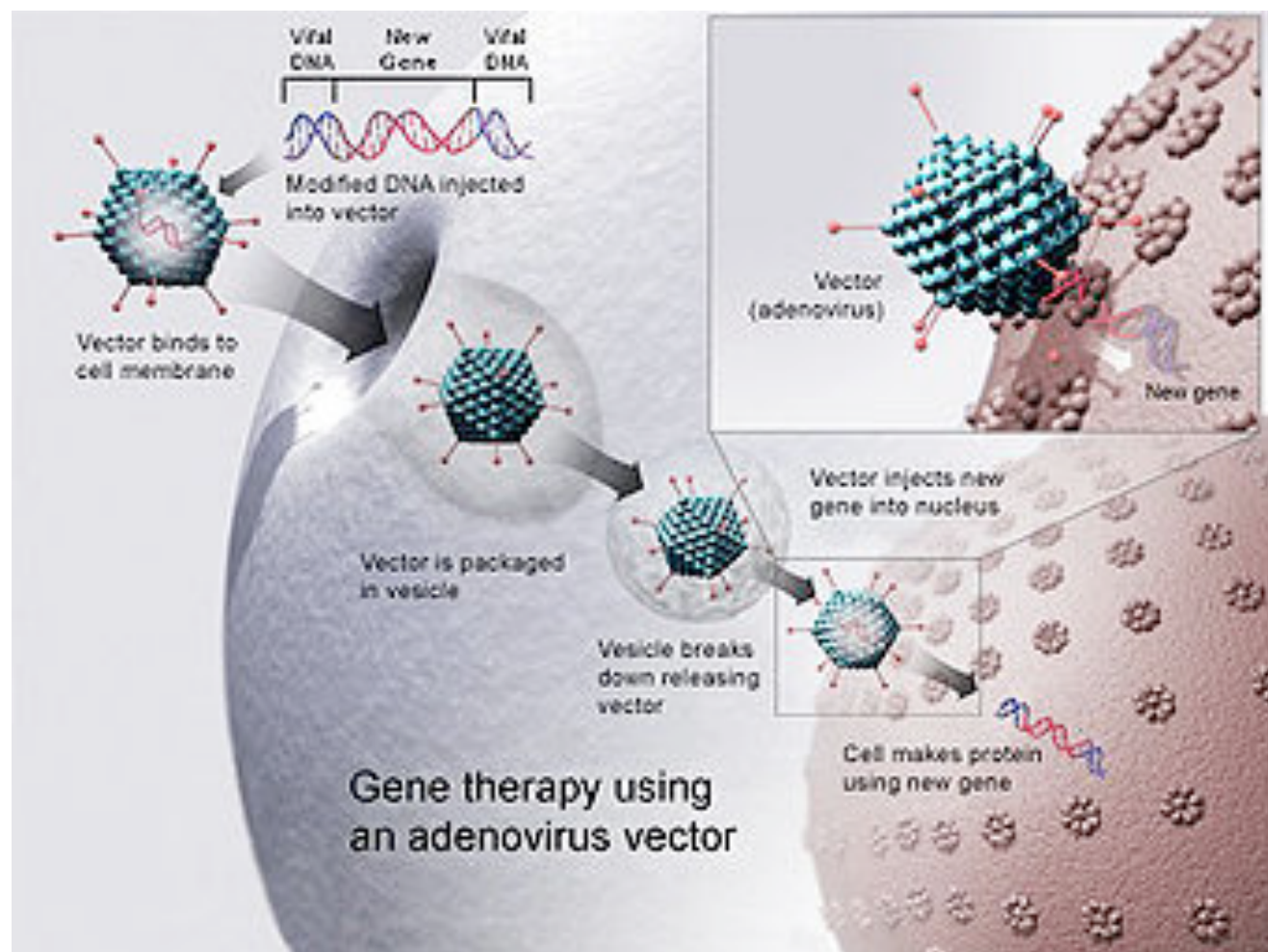
Introduction
du transgène
dans des cellules
du patient

Oganes cibles
(ex: muscles)

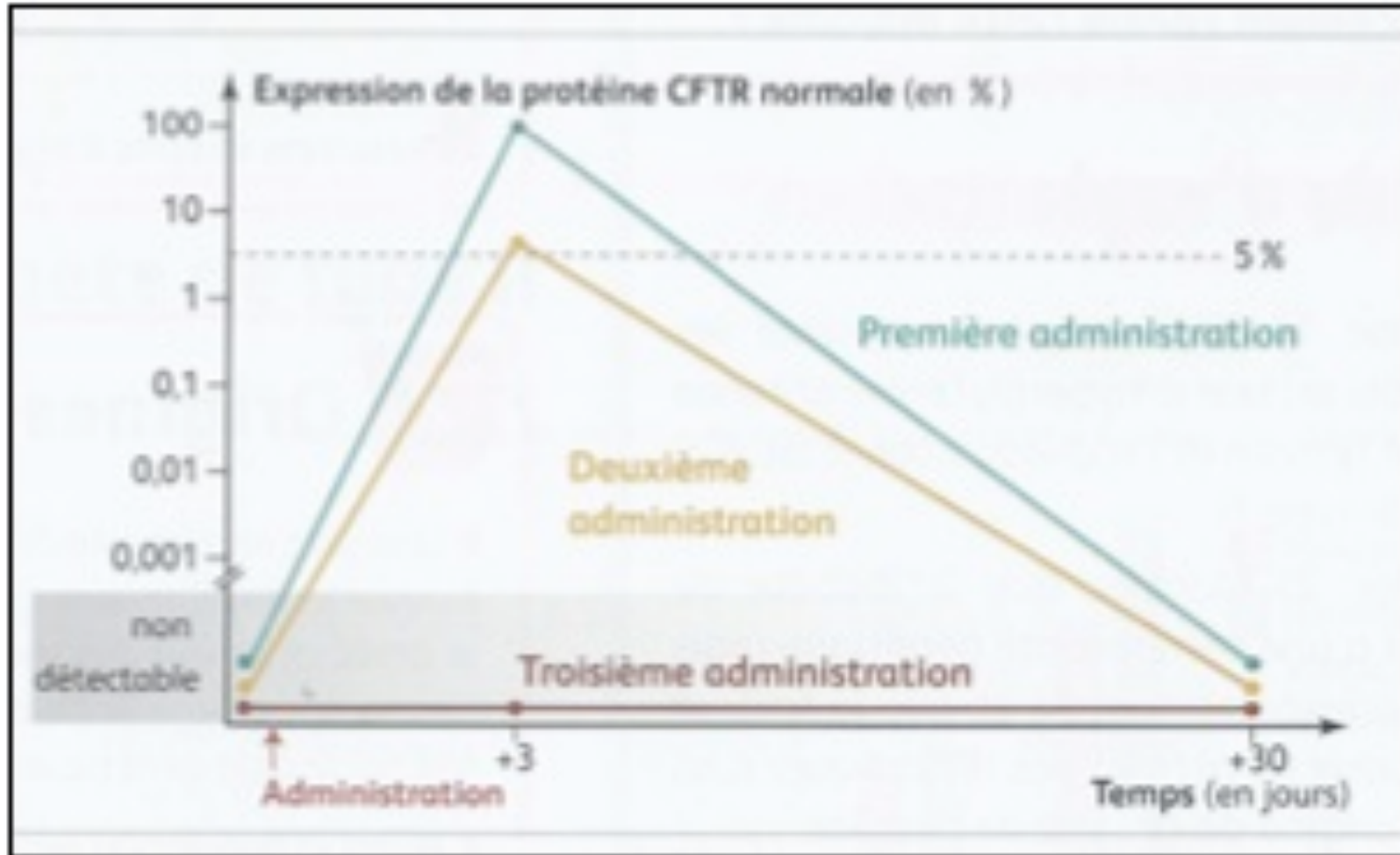
Prolifération
des cellules modifiées
génétiquement

réadministration au patient





...l'épithélium respiratoire se renouvelant fréquemment, l'injection du virus modifié doit être répétée ; d'où une réaction immunitaire et une baisse de l'efficacité.



- Aucune des stratégies de thérapie génique n'a encore permis de transférer de manière permanente le gène CFTR fonctionnel dans les cellules épithéliales des voies respiratoires, l'expression du gène transféré reste transitoire. En effet les cellules épithéliales se renouvellent rapidement. Quand les cellules génétiquement modifiées meurent, elles sont remplacées par des cellules qui ne possèdent pas le le gène fonctionnel. **Cette méthode est encore du domaine de la recherche scientifique.**

II. Un exemple de maladie multifactorielle

Le diabète de type 2

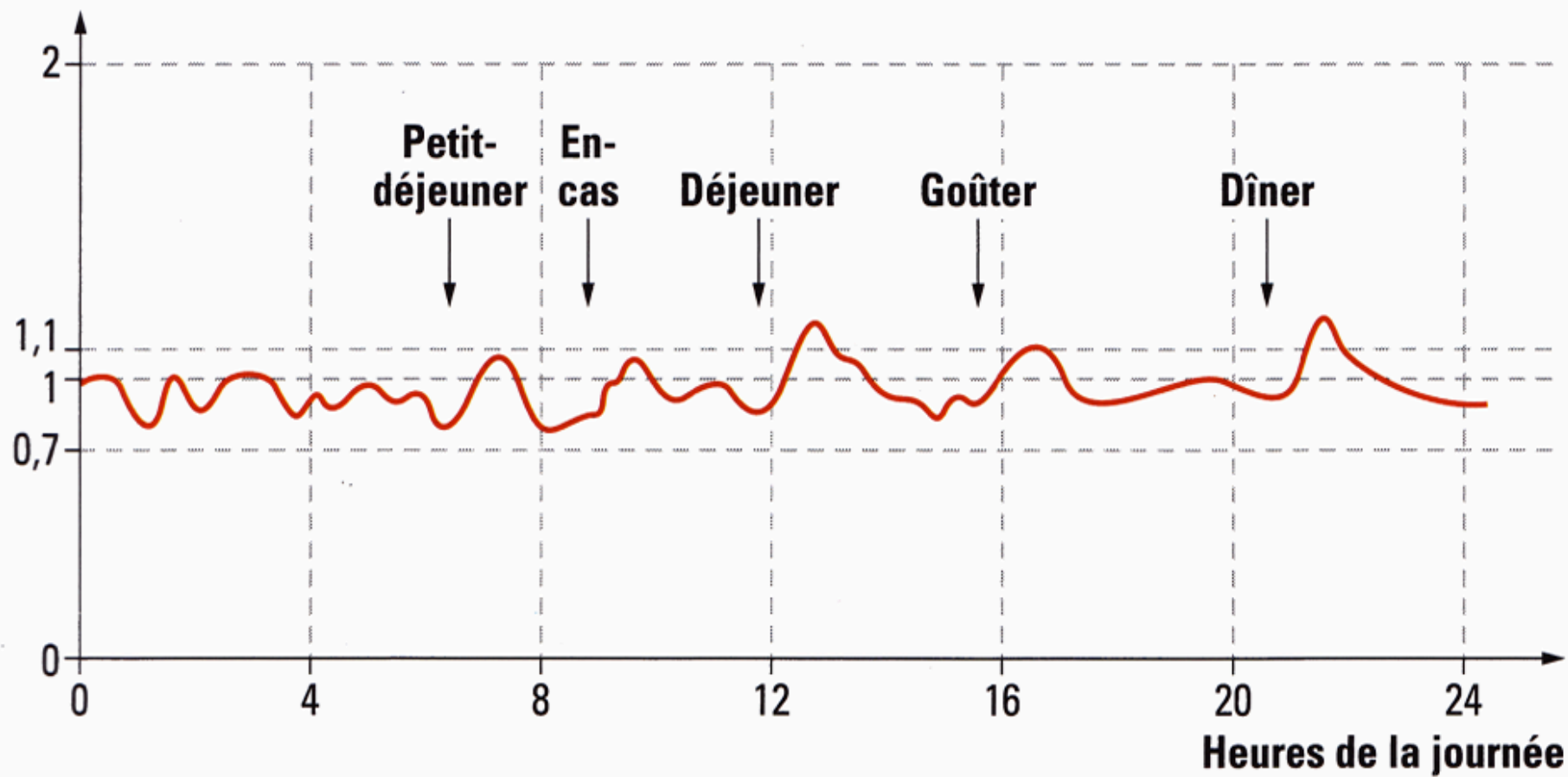
A. Le diabète de type 2 : 90% des diabètes

1. Une hyperglycémie chronique

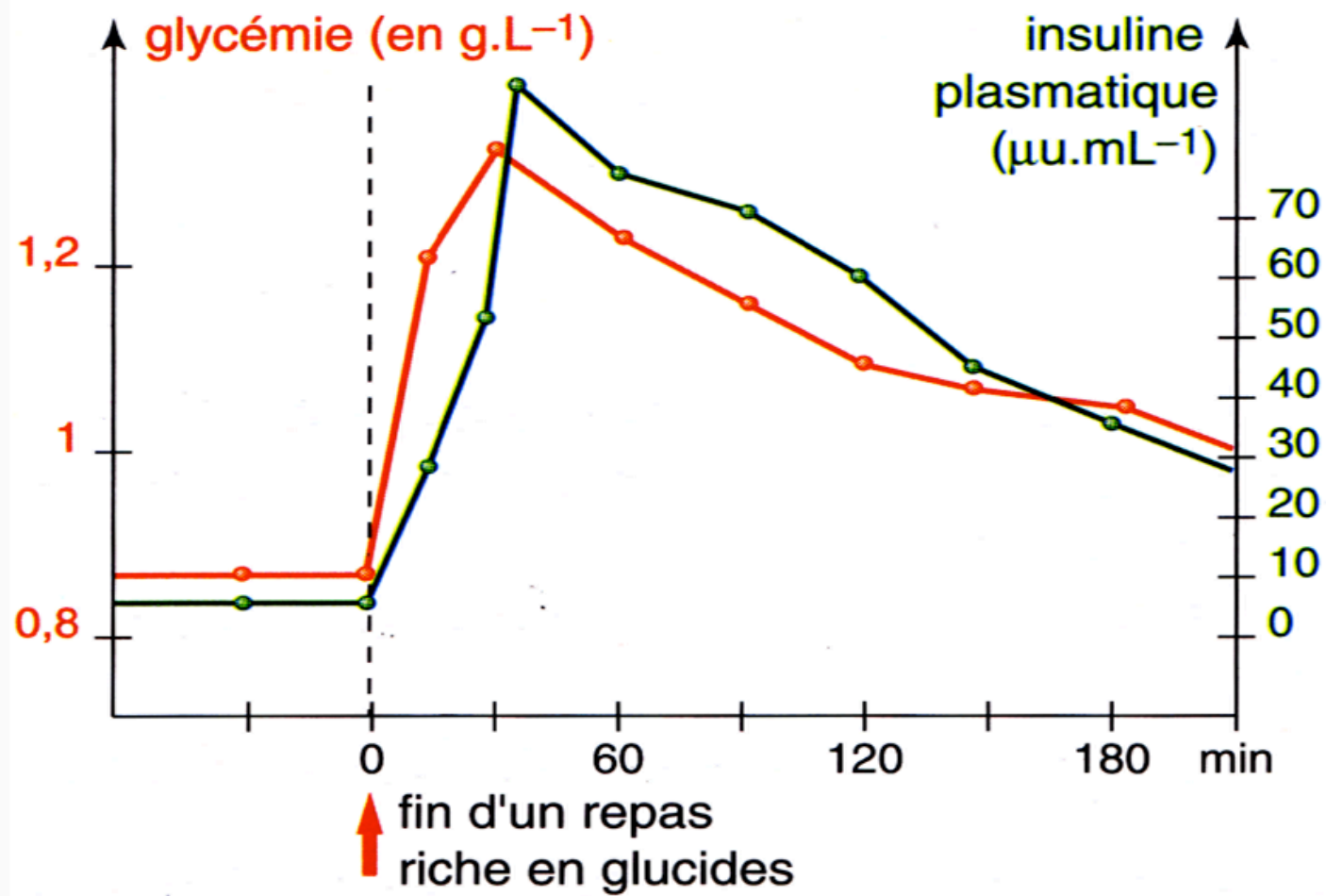
Le glucose est le principal métabolite énergétique de l'organisme.

Son apport est discontinu (au cours repas) mais sa concentration sanguine, ou glycémie, est maintenue constante autour de 1 g/L (de 0,75 à 1,05 g/L à jeun, jusqu'à 1,8 g/L après un repas).

Glycémie ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)



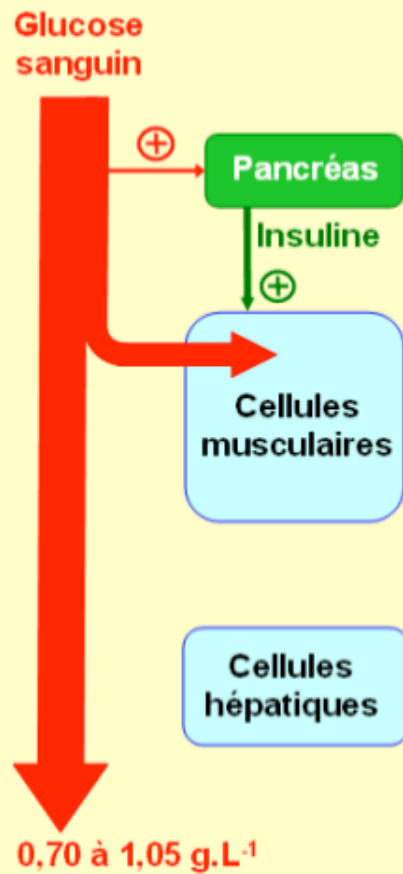
- En effet un mécanisme de régulation fait intervenir notamment une hormone pancréatique, l'insuline (3), qui permet le passage du glucose du sang vers l'intérieur les cellules qui l'utilisent et/ou qui le stockent. Il y a diabète quand il y a hyperglycémie chronique, soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (4)



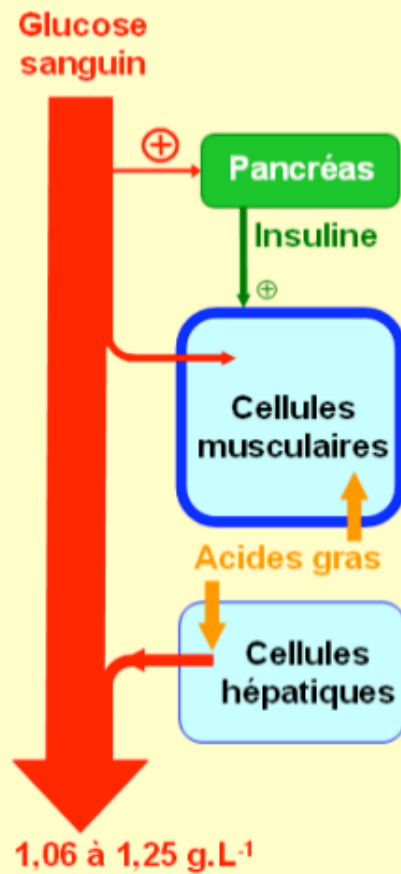
Le développement du diabète se fait en 3 étapes

- 1. L'insulinorésistance.** Un excès de graisse musculaire et viscérale entraîne une augmentation de la quantité d'acides gras circulants conduit d'une part à leur utilisation préférentielle par les cellules musculaires qui n'utilisent plus d'insuline pour absorber le glucose sanguin et, d'autre part, à leur transformation en glucose par les cellules hépatiques (= du foie). Ces deux mécanismes concourent à augmenter la glycémie.
- 2. L'hyperinsulinisme.** En réponse à l'excès de glucose sanguin le pancréas augmente fortement sa production d'insuline. Cela permet de pallier l'insulinorésistance et de conserver une glycémie pratiquement normale.
- 3. L'insulinodéficience.** Après 10 à 20 ans d'hyperinsulinisme les cellules du pancréas s'épuisent et ne parviennent plus à sécréter suffisamment d'insuline pour maintenir une glycémie normale. Le diabète de type 2 s'installe.

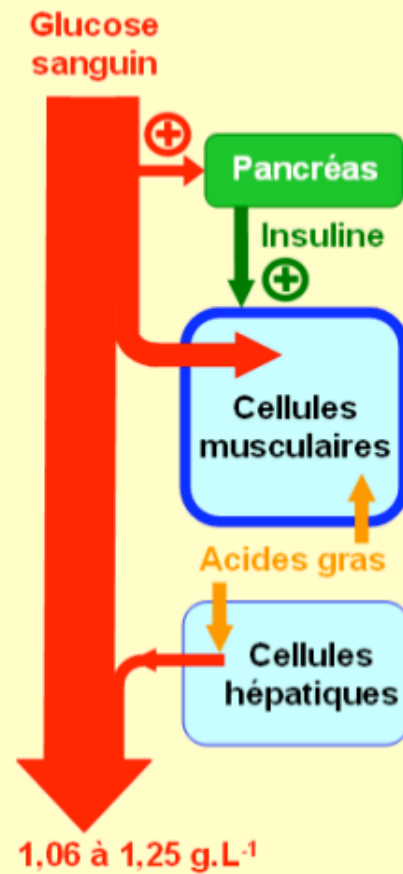
SITUATION NORMALE



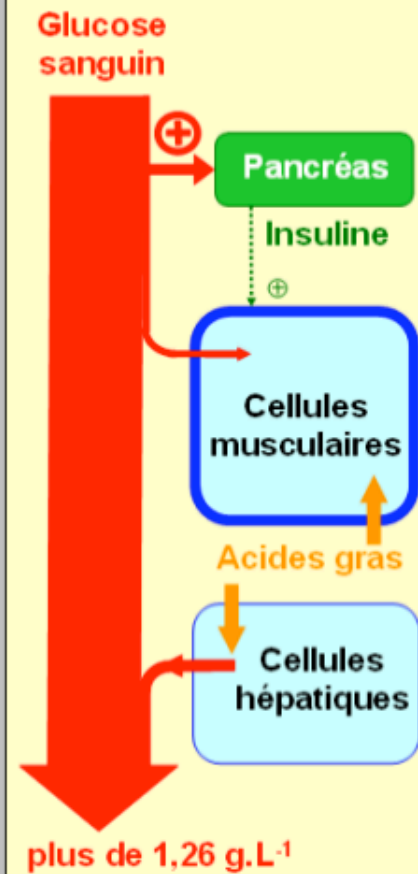
PRÉDIABÈTE Insulinorésistance



PRÉDIABÈTE Hyperinsulinisme



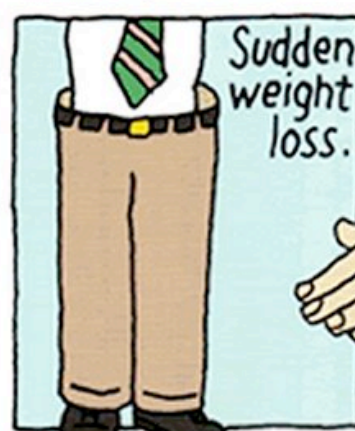
DIABÈTE TYPE 2



- *La résistance à l'insuline est due d'une part à une diminution du nombre des récepteurs hormonaux de l'insuline (sans modification de leur affinité) et d'autre part à un défaut de réponse à la liaison insuline-récepteur.*
- *Contrairement au diabète de type 2, le **diabète de type 1**, qui touche les jeunes vers l'âge de 12 ans, est dû uniquement à une insuffisance de la production d'insuline.*

Les signes cliniques

Ces signes n'apparaissent qu'à un stade déjà avancé de la maladie. Envie fréquente d'uriner (liée à une perte urinaire de glucose) - Soif excessive - Faim exagérée - Fatigue et somnolence - Vision trouble - Engourdissement ou picotements des mains ou des pieds - Perte de poids - Cicatrisation lente.



B. Divers allèles augmentent le risque de la maladie

Prévalence familiale du diabète de type 2

Parenté	% d'atteints	<i>RISQUE RELATIF</i>
Aucune (population générale)	4	-
Un parent diabétique	30	x 7,5
Deux parents diabétiques	50	x 12,5
Frère ou sœur diabétique	39	x 9,75

$$\text{RISQUE RELATIF} = \frac{\text{Risque de développer la maladie pour l'apparenté}}{\text{Risque de la population générale}}$$

	<i>TAUX DE CONCORDANCE (%)</i>
Faux jumeaux	28 (16 à 40)
Vrais jumeaux	85 (80 à 90)

TAUX DE CONCORDANCE
 Pourcentage de paires de jumeaux dans lesquelles les deux sont atteints.

- - Un risque relatif supérieur à 1 caractérise une maladie familiale.
- Cela ne veut pas toujours dire maladie génétique. En effet, il peut exister des facteurs d'environnement familial (cas des maladies infectieuses par exemple).
- - Le taux de concordance des vrais jumeaux (génétiquement identiques) est supérieur à celui des faux jumeaux (non génétiquement identiques). Les facteurs d'environnement familial étant de même nature pour les deux types de jumeaux, cela confirme la réalité d'une composante génétique dans la transmission de la maladie.

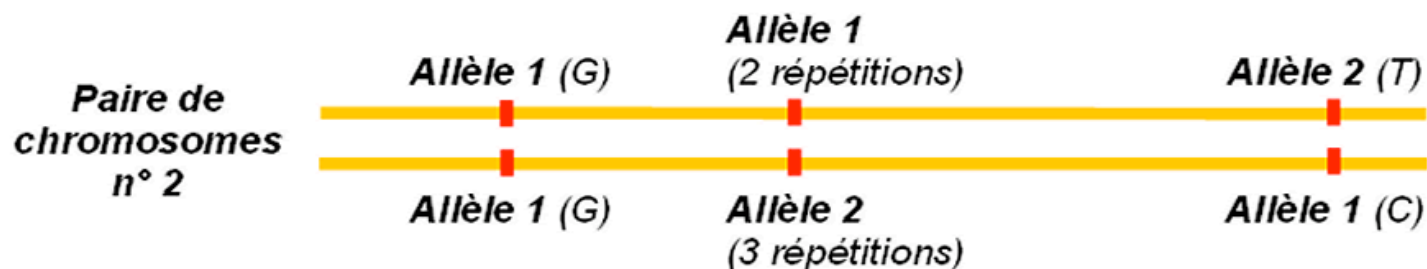
- le diabète de type 2 est une **maladie multigénique interférant avec des facteurs d'environnement.**

Gène CAPN-10



	Site 1	Site 2	Site 3
Allèle 1	G	2 répétitions d'une séquence de 32 nucléotides	C
Allèle 2	A	3 répétitions d'une séquence de 32 nucléotides	T

Le risque de développer un diabète est 3 fois plus important
chez les individus possédant une combinaison particulière d'allèles



- Le gène **calpaïne 10 (CAPN-10)** code une **protéase (enzyme capable de digérer des protéines)**.
- Porté sur le bras long du chromosome 2, il est formé de 13 exons (en bleu sur l'image) et 15 introns.
- Il s'exprime, par épissage alternatif, en 8 protéines différentes. Dans une population de Mexicains-Américains, trois emplacements sont particulièrement polymorphes. Pour chacun, on note l'existence de deux allèles prédominants.

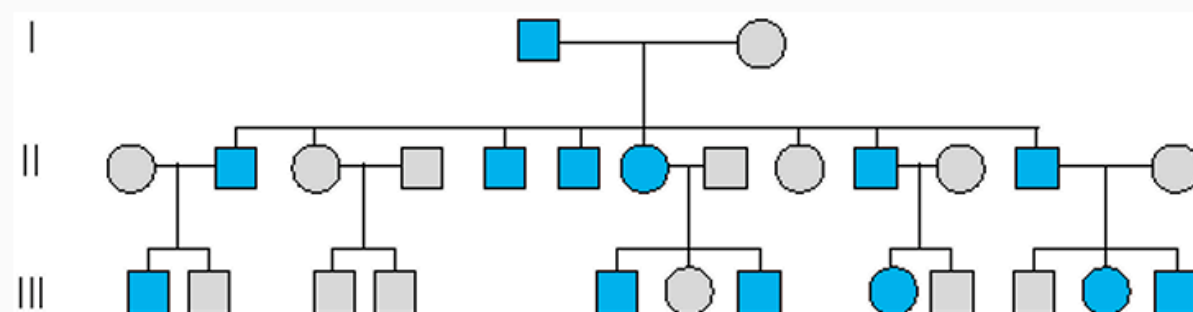
Si on a pu relier la présence d'un allèle particulier avec le développement d'un diabète, la présence de cet allèle n'est ni nécessaire (il y a d'autres diabétiques qui ne le possèdent pas) ni suffisante (il y a des individus sains qui le possèdent).

Il n'y a donc pas un gène du diabète, mais des gènes de susceptibilité, ou gènes de prédisposition, et on peut supposer que l'interaction avec d'autres gènes de prédisposition est nécessaire.

Le diabète MODY

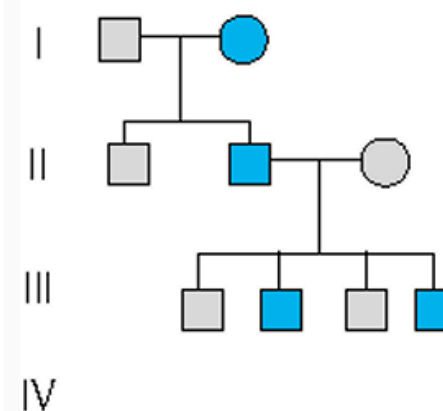
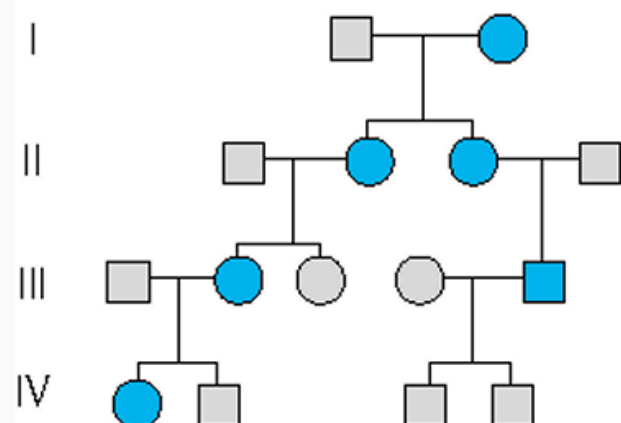
Il s'apparente au diabète de type 2 (dont il représente 2 à 5% des cas), mais survient de manière beaucoup plus précoce, à la fin de l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Cinq gènes (*autosomiques*) sont concernés mais la mutation ***d'un seul gène suffit à déclencher la maladie dont le phénotype est dominant (probabilité de transmission = 1/2 si un seul des deux parents atteint). Les effets de la maladie dépendent de la nature du gène muté.***

Arbres généalogiques de trois familles de diabétiques MODY



Diabétiques

Non
diabétiques

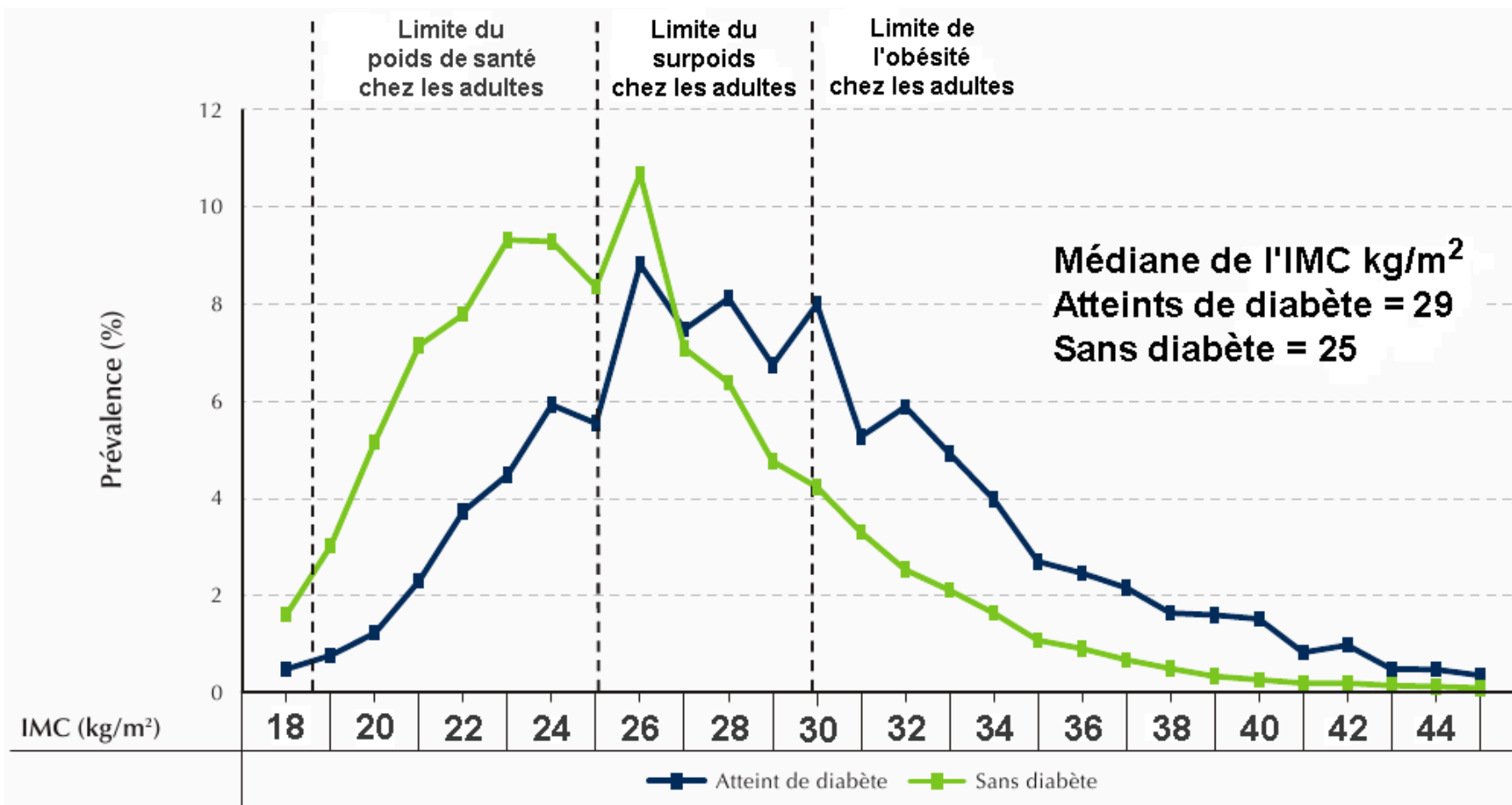


C. Des facteurs environnementaux augmentent le risque de la maladie

1. Influence de l'obésité

Au Canada, en 2011 *plus des 3/4 des diabétiques présentent un excès pondéral.*

En France, en 2009, la prévalence du diabète diagnostiqué était respectivement 2,5 fois et 3 fois plus élevée chez les hommes et les femmes en surpoids, et 5,5 à 6 fois plus élevée chez les hommes et les femmes obèses par rapport aux personnes de corpulence normale.



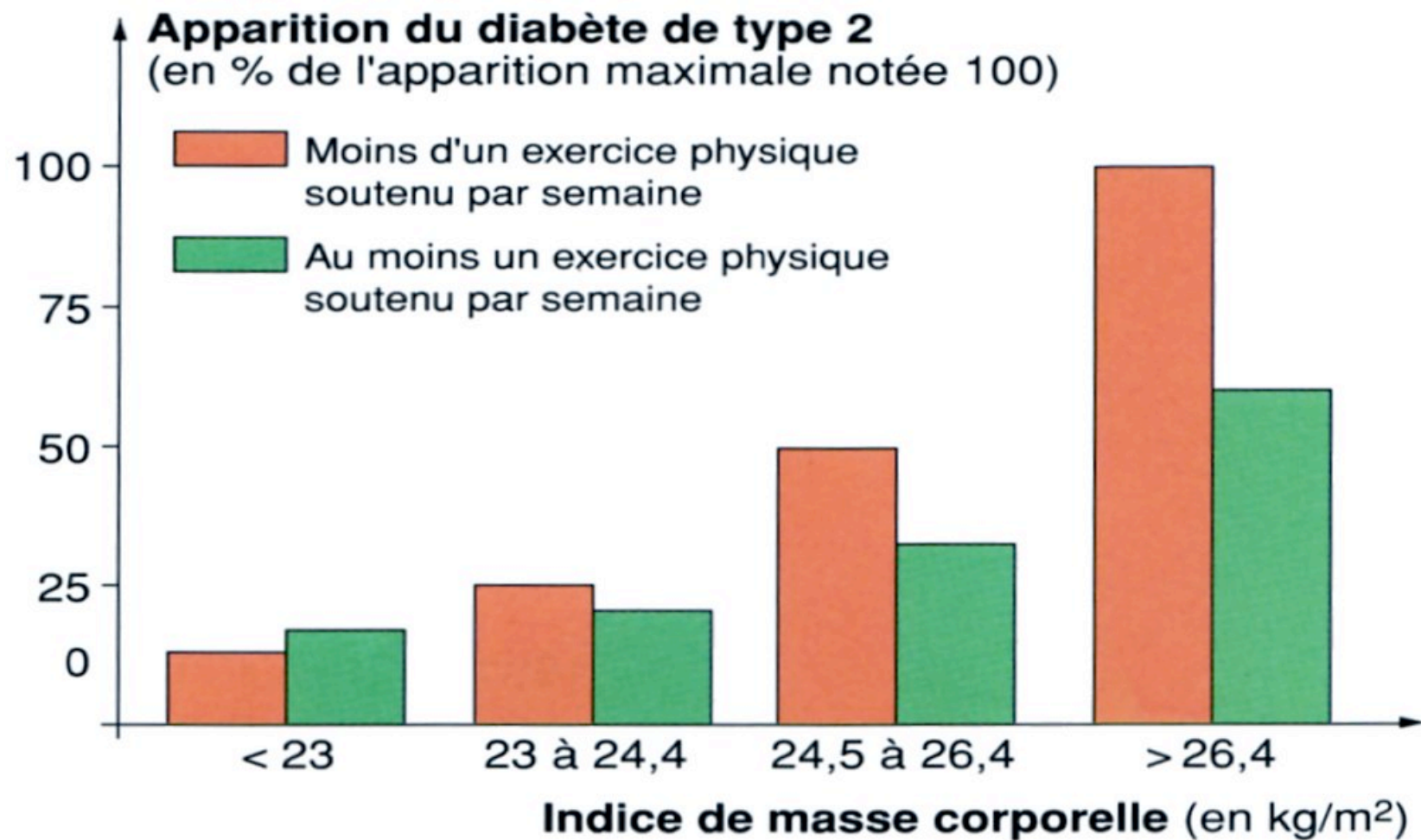
2. Influence de l'alimentation

Un régime riche en lipides (graisses saturées) et/ou en glucides (sucres rapides) entraîne à long terme un dysfonctionnement du métabolisme lipidique favorisant l'insulinorésistance des cellules musculaires (diminution de l'oxydation des acides gras et accumulation de lipides intramusculaires).

Cependant l'insulinorésistance est un phénomène complexe qui n'est pas complètement connu.

3. Influence de l'activité physique

- Comme l'insuline, l'exercice musculaire facilite l'absorption du glucose par les cellules musculaires mais fait intervenir des mécanismes indépendants. Or, chez les diabétiques de type 2, si l'absorption musculaire du glucose stimulée par l'insuline est diminuée, ce n'est pas le cas de **l'absorption musculaire du glucose stimulée par l'exercice physique qui reste normale. Cela explique les effets bénéfiques de l'activité physique régulière chez le diabétique de type 2 et le facteur aggravant que constitue la sédentarité***.



4. Influence de l'âge

Avec l'âge le sujet accumule plusieurs facteurs d'insulinorésistance ce qui explique que la prévalence du diabète augmente avec l'âge. Rare chez les jeunes, il touche environ 17% de la population entre 75 et 79 ans.

De plus, le diabète de type 2, qui se déclare en général après l'âge de 40 ans, passe souvent inaperçu jusqu'au stade de l'insulinodéficience de sorte qu'il n'est souvent diagnostiqué que tardivement*.

Bilan

- Le diabète est considéré comme la première pandémie non infectieuse de l'humanité. Il s'agit d'une hyperglycémie chronique (*glycémie à jeun $> 1,26$ g/L*) qui, dans le cas du diabète de type II, est due à un épuisement du pancréas, celui-ci ne parvenant plus à produire suffisamment d'insuline. Il en résulte un ensemble de graves complications qui affectent notamment les yeux, les pieds et le reins.

L'étude épidémiologique permet d'établir que les causes du diabète de type II reposent sur deux composantes indissociables.

-Une composante génétique

-Une composante environnementale

composante génétique

A diverses reprises on a pu relier la présence d'un allèle particulier avec le développement d'un diabète.

Cependant, la présence de cet allèle n'est ni nécessaire (il y a des diabétiques qui ne le possèdent pas) ni suffisante (il y a des individus sains qui le possèdent).

Il existe donc des gènes qui rendent plus probable le développement de la maladie, sans pour autant le rendre certain. Il n'y a pas un gène du diabète, mais **des gènes de susceptibilité, ou gènes de prédisposition**.

Cela explique que des antécédents familiaux de diabète augmentent le risque de survenue de la maladie sans qu'il soit possible de l'évaluer autrement que par une méthode statistique.

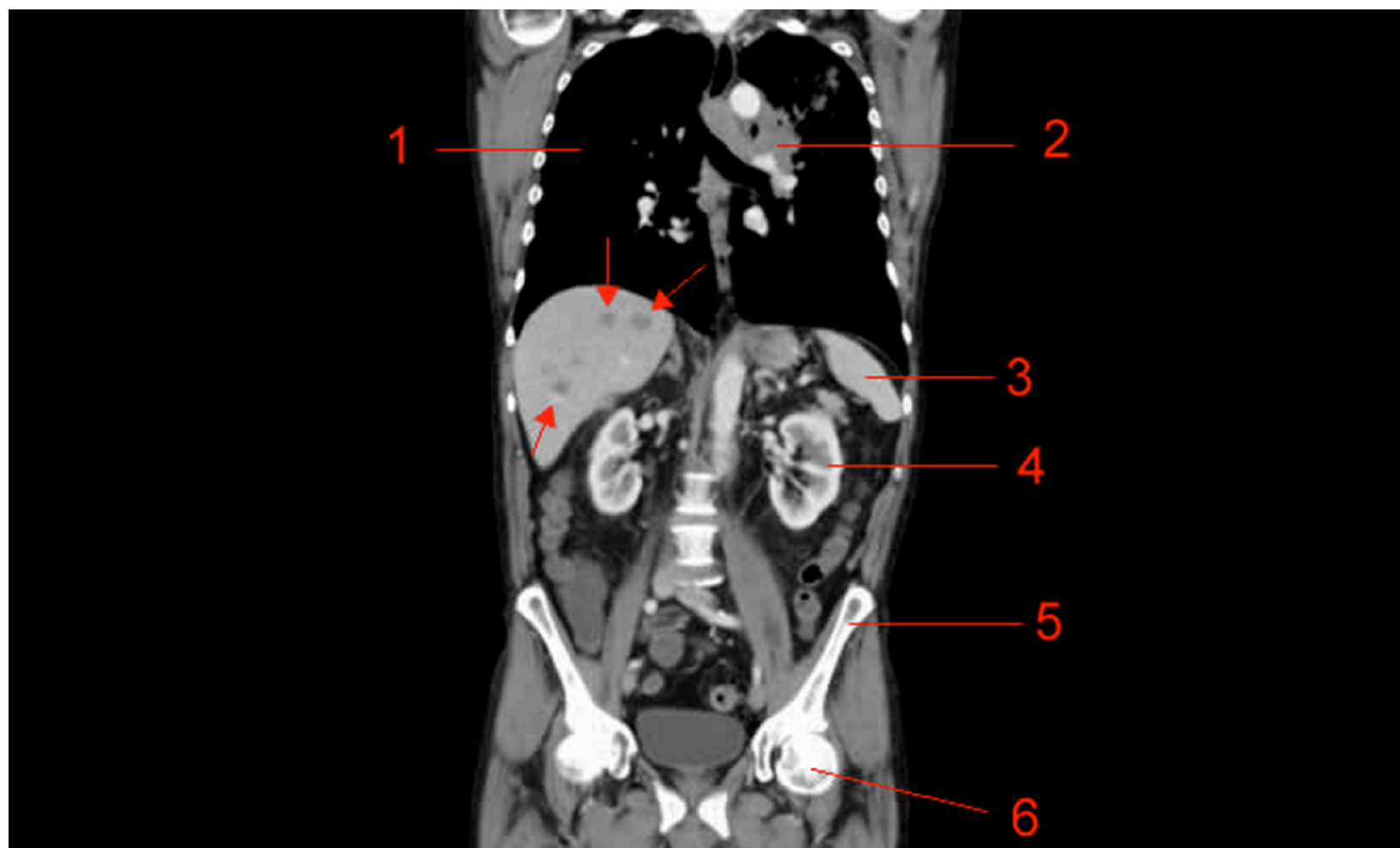
Composante environnementale

La prévalence du diabète de type II augmente parallèlement à la sédentarité, à une alimentation hypercalorique (trop riche en glucides et en lipides), à l'obésité qui en résulte (surtout quand il s'agit d'une obésité androïde) et au vieillissement. Il s'agit d'une simple corrélation statistique car l'obésité ne conduit pas forcément au diabète.

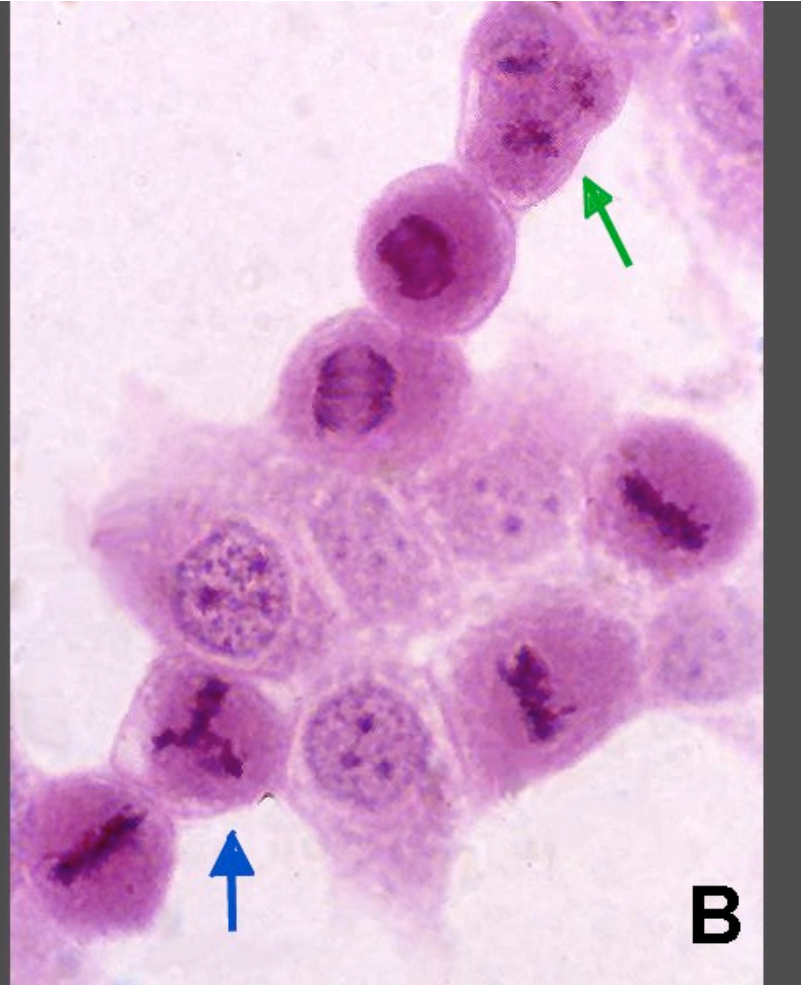
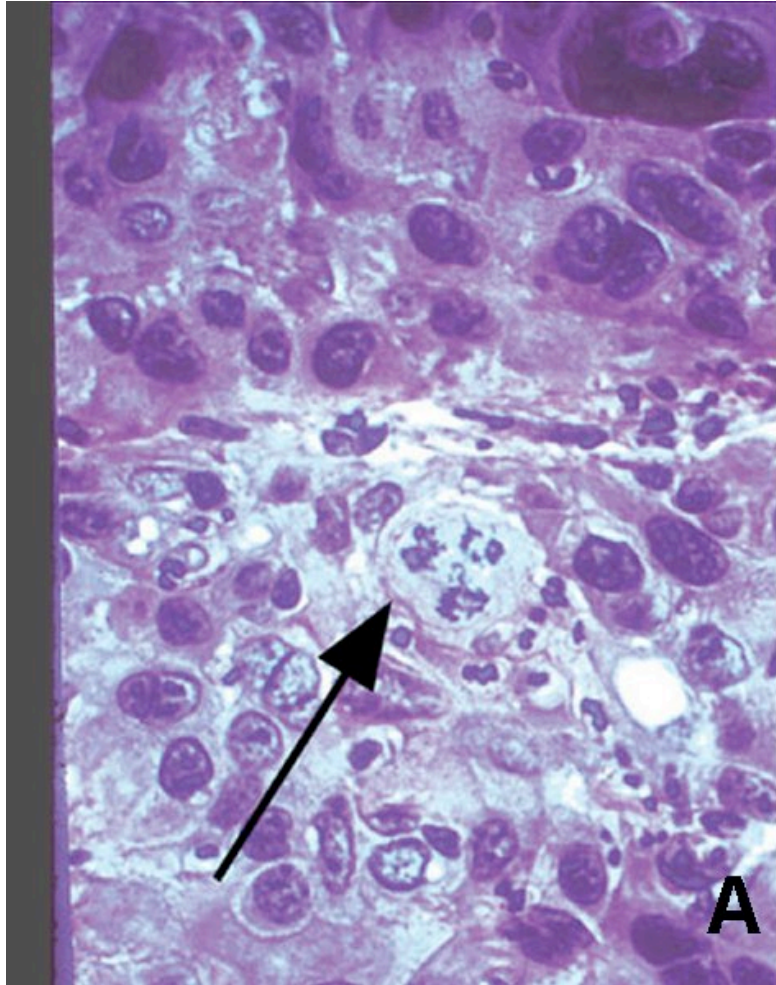
III. Perturbation du génome et cancérisation

A. Le mécanisme de cancérisation

Un cancer est une **tumeur maligne**, c'est à dire **formée d'une excroissance de tissu dédifférencié, à développement rapide et aux contours mal définis** . En se développant, elle **peut bloquer le fonctionnement de l'organe touché et essaimer dans d'autres organes en y formant de nouvelles tumeurs ou métastases** .



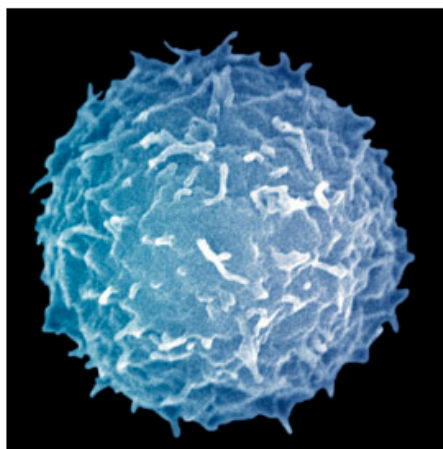
- Sur le plan phénotypique, une cellule cancéreuse perd ses caractères de différenciation, sa taille augmente, son noyau volumineux contient une chromatine irrégulièrement répartie. Elle se multiplie très rapidement mais ses mitoses présentent des anomalies de forme, par exemple des fuseaux asymétriques (tripolaires).



Sans irrigation sanguine, la tumeur ne pourrait pas grossir au-delà d'un dixième de millimètre car les cellules cancéreuses ont besoin de nutriments et de dioxygène pour se multiplier.

En réponse à leur besoin de dioxygène, elles produisent des signaux moléculaires qui provoquent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (**angiogenèse ou néovascularisation**).

Cela permet à la tumeur de poursuivre sa croissance . Certaines cellules peuvent alors se détacher de la tumeur, envahir les tissus voisins, atteindre les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, ce qui leur permet de coloniser un nouvel organe où elle formeront une métastase.

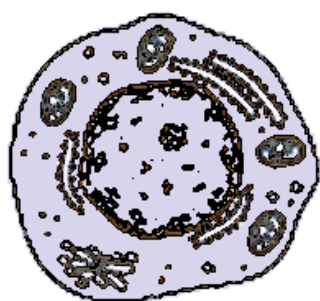


A



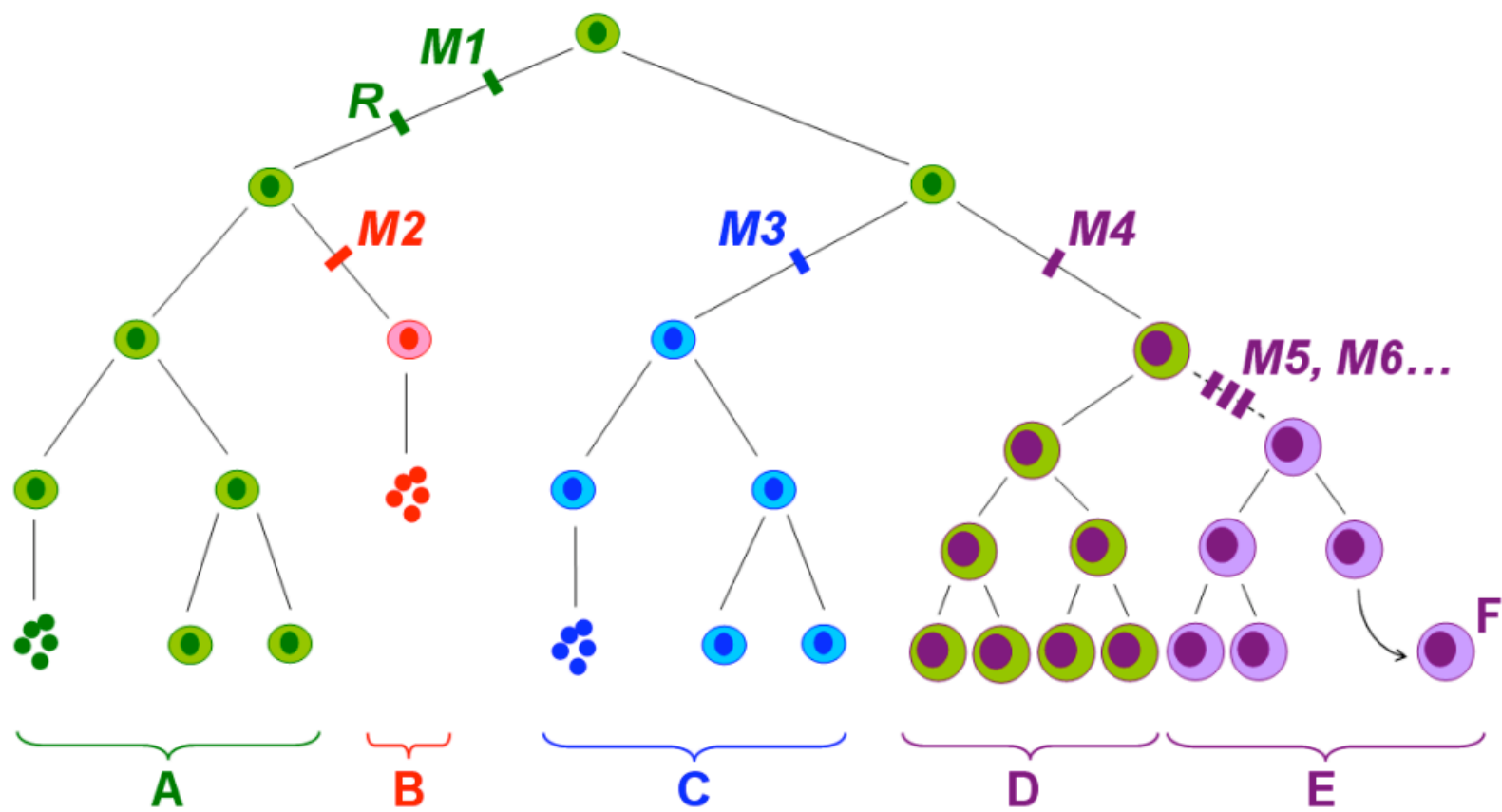
B

C



Une cellule normale, ici un globule blanc (A), vieillit et meurt, après un certain nombre de divisions ou en réponse à des **signaux internes divers**. C'est l'**apoptose** ou **mort cellulaire programmée** au cours de laquelle la cellule se fragmente en **corps apoptotiques (B)** qui sont ensuite **absorbés par des cellules phagocytaires (C)** sans **réaction inflammatoire**. Parmi les signaux susceptibles de provoquer l'apoptose on trouve les **mutations non réparées**.

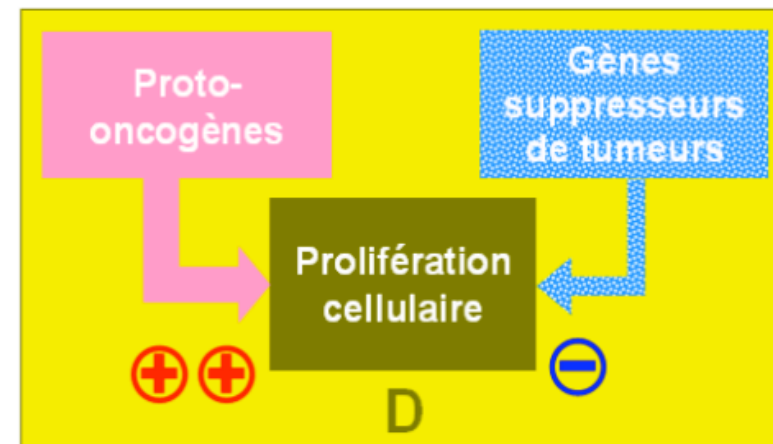
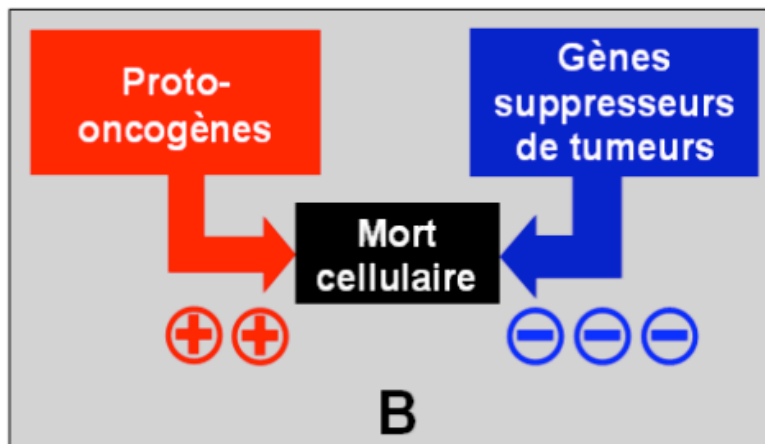
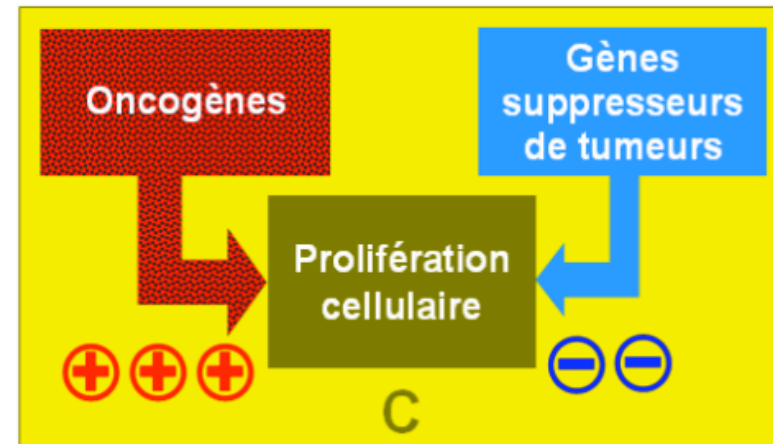
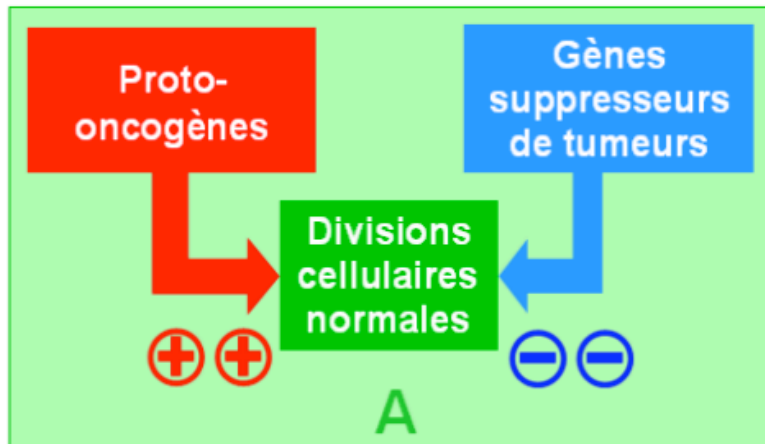
À la différence des cellules normales (A) pour lesquelles les mitoses permettent de renouveler les cellules qui ont subi une apoptose, les cellules mutantes peuvent avoir des destinées diverses. Généralement (B), soit la mutation (M1) est réparée (R) soit la cellule est immédiatement détruite par apoptose et n'entame pas le cycle cellulaire qui suit sa mutation (M2). Parfois elle survit (M3), et donne naissance à un clone cellulaire (C) qui se comporte comme les cellules normales. Si, à la suite d'une mutation (M4), une cellule perd ses capacités d'apoptose, elle devient immortelle et donne naissance à un clone cellulaire (D) qui se multiplie rapidement et indéfiniment. Au fil des cycles cellulaires, ces cellules accumulent de nouvelles mutations (M5, M6... voir ci-dessous) et deviennent des cellules cancéreuses (E) , on parle alors de tumeur maligne. Certaines de ces cellules peuvent alors se détacher de la tumeur (F), coloniser un nouvel organe et donner naissance à des métastases.



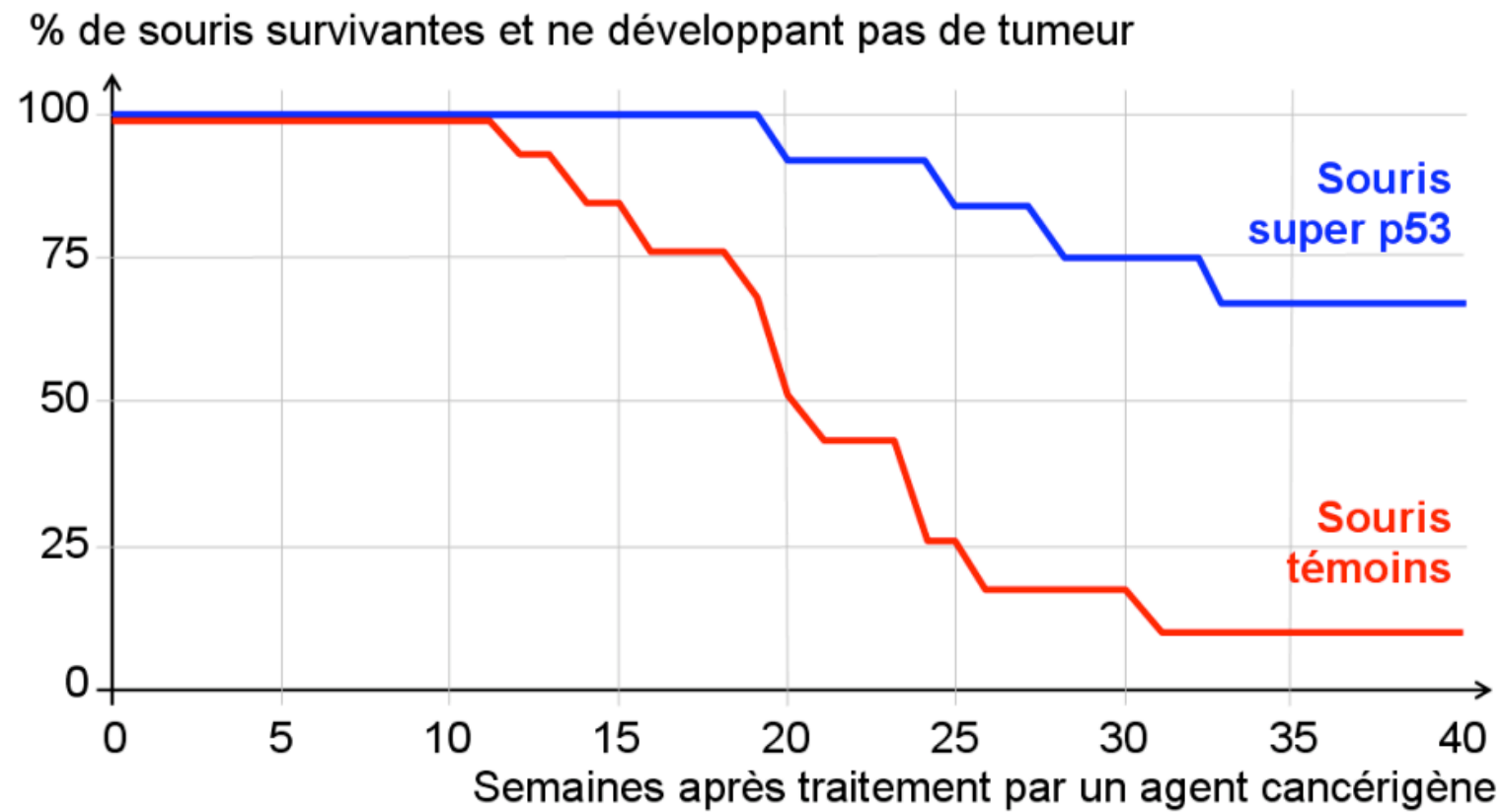
Le cancer, une maladie du génome

Les **proto-oncogènes** dont l'activité stimule les divisions cellulaires (A). On les appelle oncogènes, lorsqu'à la suite d'une mutation, ils deviennent hyperactifs et stimulent anormalement la prolifération cellulaire (C). *L'altération d'un allèle est suffisante pour entraîner une activation anormale.*

- **Les gènes suppresseurs de tumeurs (ou anti-oncogènes)** capables d'inhiber les divisions cellulaires (A) et même de provoquer une apoptose (B). Leur action peut être inactivée à la suite d'une mutation (D).- L'expression de ces gènes est normalement soumise à un équilibre entre facteurs activateurs et inhibiteurs de la division cellulaire (A), c'est l'homéostasie cellulaire. Toute altération de cet équilibre peut faire pencher la balance soit du côté inhibiteur (B), dans ce cas la cellule meurt et disparaît, soit du côté activateur (C ou D), dans ce cas la cellule se divise de façon incontrôlée et peut donner naissance à un cancer



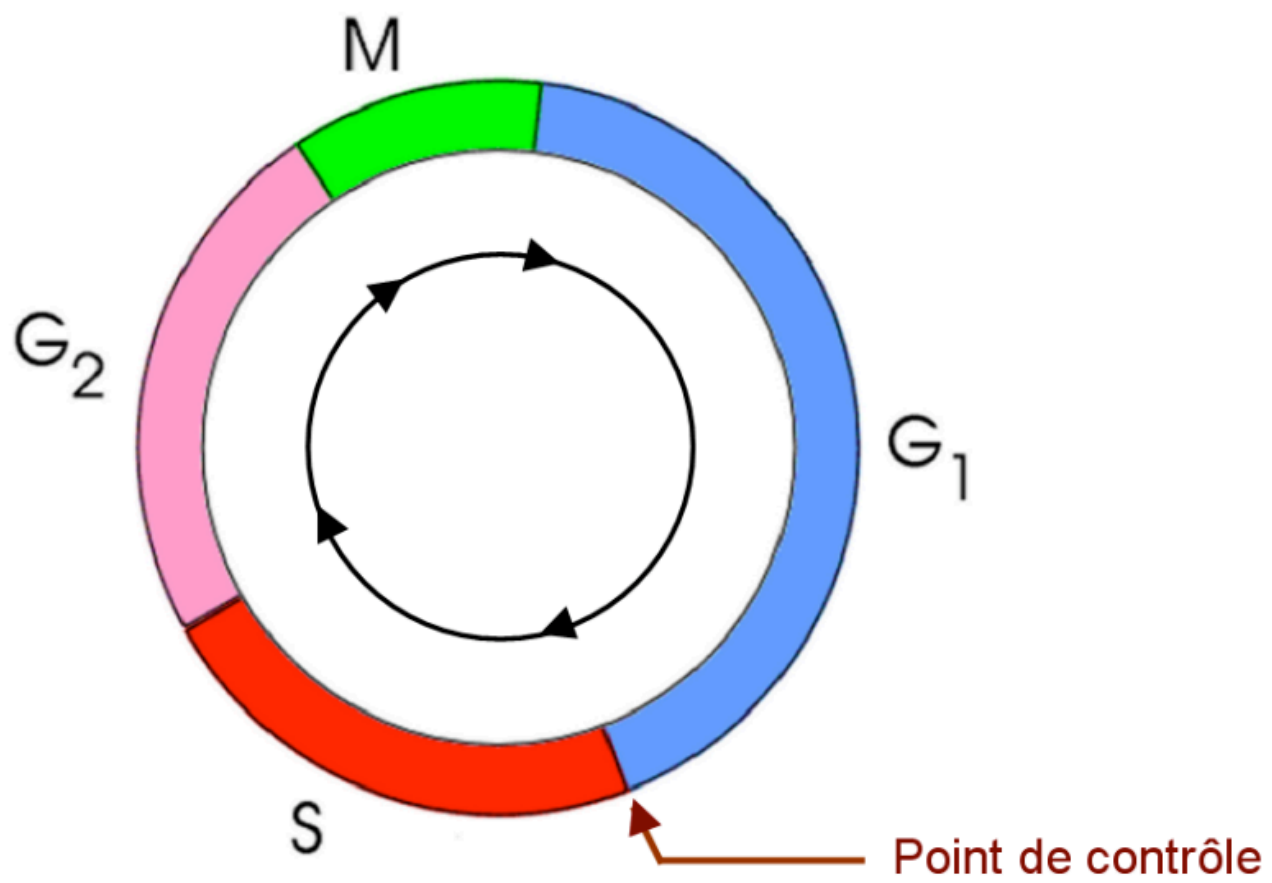
Une copie supplémentaire du gène p53 est introduite par transgénèse dans le génome d'un lot de souris. On teste ensuite la sensibilité de ces souris super p53 à une substance connue pour augmenter la survenue de cancers.



La protéine p53 (393 acides aminés) est codée par le gène porté par le chromosome 17. C'est un facteur de transcription capable de se fixer sur l'ADN lésé puis de provoquer la transcription de gènes qui codent des molécules permettant la réparation de l'ADN lésé. En cas d'échec, p53 provoque une apoptose.

- Lors du **cycle cellulaire**

il existe des **points de contrôle** qui ne sont franchis que si la cellule n'a pas subi d'altération de son matériel génétique. Si le point de contrôle n'est pas franchi, des mécanismes de réparation se déclenchent. Lorsque la réparation est réussie, le cycle cellulaire se poursuit, dans le cas contraire, la cellule subit une apoptose. La protéine p53 intervient au point de contrôle situé entre les phases G1 et S de sorte que seul de l'ADN normal peut être répliqué.



- La protéine p53 (393 acides aminés) est codée par le gène porté par le chromosome 17. C'est un facteur de transcription capable de se fixer sur l'ADN lésé puis de provoquer la transcription de gènes qui codent des molécules permettant la réparation de l'ADN lésé. En cas d'échec, p53 provoque une apoptose

Une mutation du gène p53 est souvent à l'origine d'un cancer

CNDP-INRP Anagène

Fichier Edition Traiter Options Fenêtre Aide

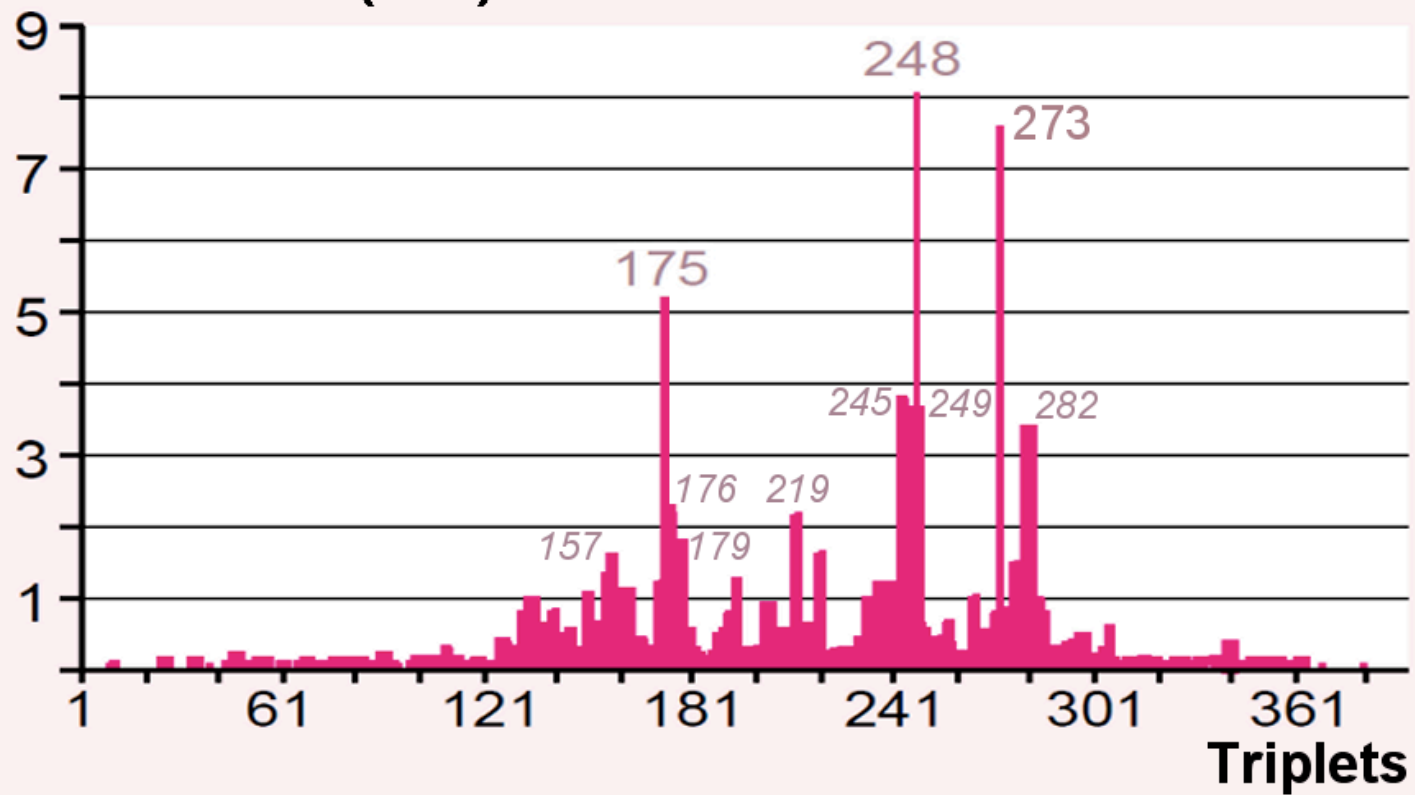
! ! ! ! | 245 | ! ! ! ! | 250 | ! ! !

Traitement	◀ ▶ 0	
p53_norm.adn	◀ ▶ 0	TTCTGTCATGGGCGGCATGAACCGGAGGCCCATCCTCAC
p53_mut249.adn	◀ ▶ 0	-----T-----
Traitement	◀ ▶ 0	
p53_norm.pro	◀ ▶ 0	rSerCysMetGlyGlyMetAsnArgArgProIleLeuTh
p53_mut249.pro	◀ ▶ 0	- - - - - Ser- - - -

Sélection : 6/6 lignes

The image shows a screenshot of the CNDP-INRP Anagène software interface. The window title is 'CNDP-INRP Anagène'. The menu bar includes 'Fichier', 'Edition', 'Traiter', 'Options', 'Fenêtre', and 'Aide'. The toolbar contains various icons for file operations (disk, floppy, printer), editing (scissors, copy, paste, delete), and analysis (ATGC, DOT PLOT). The main window is titled 'Comparaison simple'. It displays a sequence alignment of two p53 gene sequences. The top sequence is 'p53_norm.adn' and the bottom sequence is 'p53_mut249.adn'. The alignment shows a mutation at position 249, where the normal sequence has 'AGG' and the mutant sequence has 'T'. The protein sequences are shown below the DNA sequences: 'p53_norm.pro' is 'rSerCysMetGlyGlyMetAsnArgArgProIleLeuTh' and 'p53_mut249.pro' is '- - - - - Ser- - - -'. The status bar at the bottom indicates 'Sélection : 6/6 lignes'.

Fréquence des mutations (UA)



Le gène p53 est situé sur le chromosome 17 et compte 393 triplets dont la plupart peuvent muter (*1361 mutations connues dont 112 en position 248*).

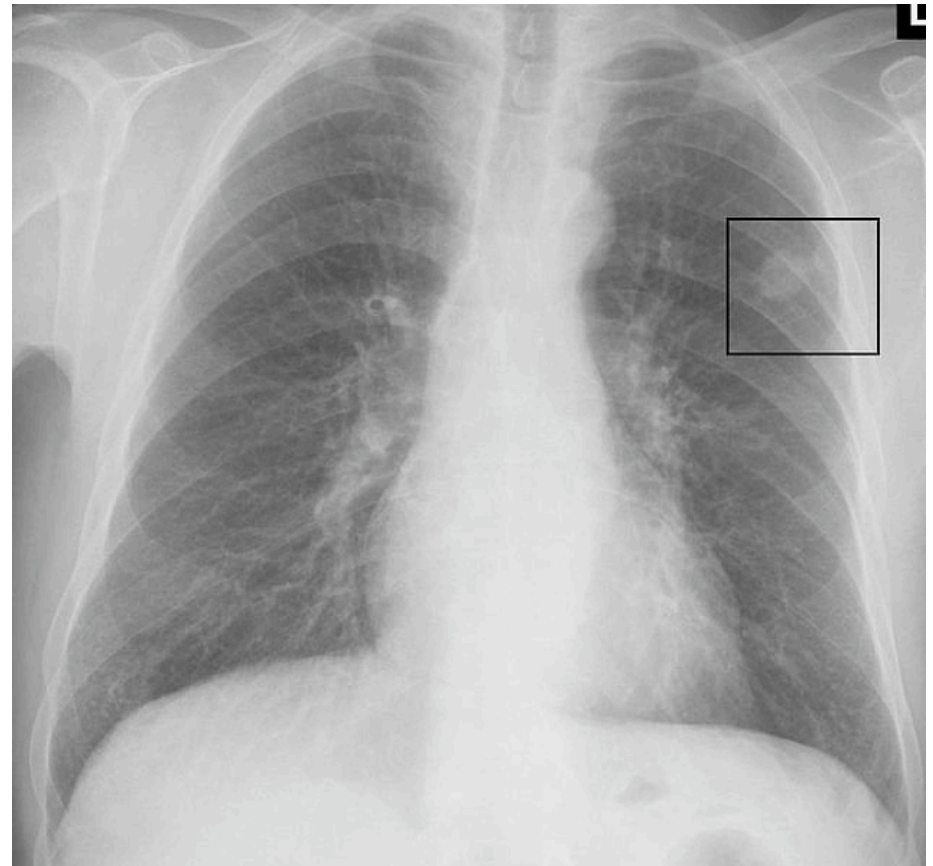
Ces mutations sont impliquées dans plus de 50% des cancers humains. Elles affectent des points chauds situés dans une zone qui altère le domaine liant la protéine p53 à l'ADN, ce qui entraîne son inactivation. L'équilibre de l'expression des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs est alors rompu. La cellule peut franchir le point de contrôle G1/S et poursuivre son cycle cellulaire, quelles que soient les altérations de son information génétique. C'est cet avantage sélectif qui lui permet d'accumuler des mutations pouvant la conduire à devenir une cellule cancéreuse.

B. Le cancer, une maladie multifactorielle

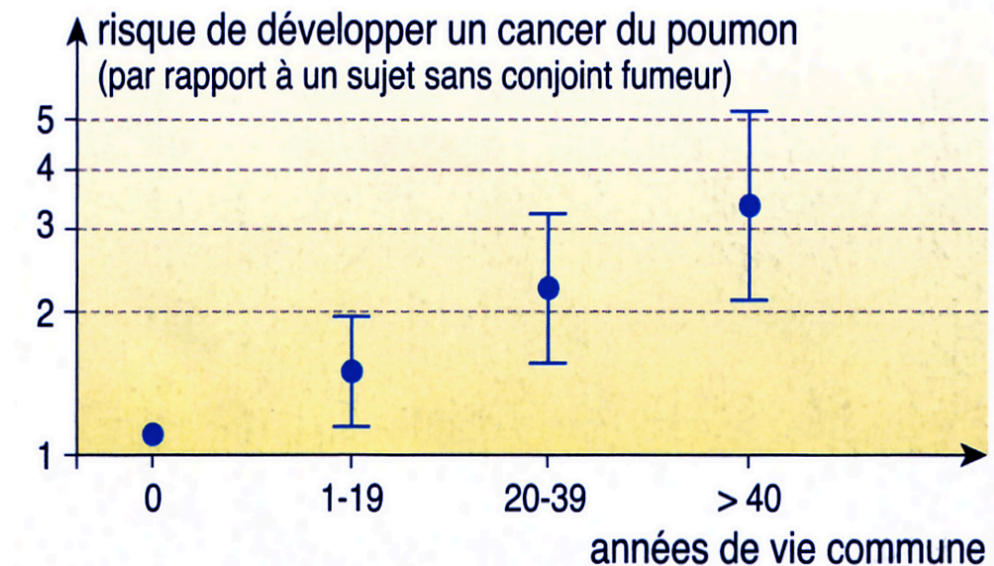
1. Le rôle de l'environnement chimique :
L'exemple du cancer du poumon
2. Le rôle de l'environnement physique :
l'exemple du mélanome
3. Le rôle des agents infectieux : l'exemple du cancer du col de l'utérus.
4. Une prédisposition génétique

1. Le rôle de l'environnement chimique

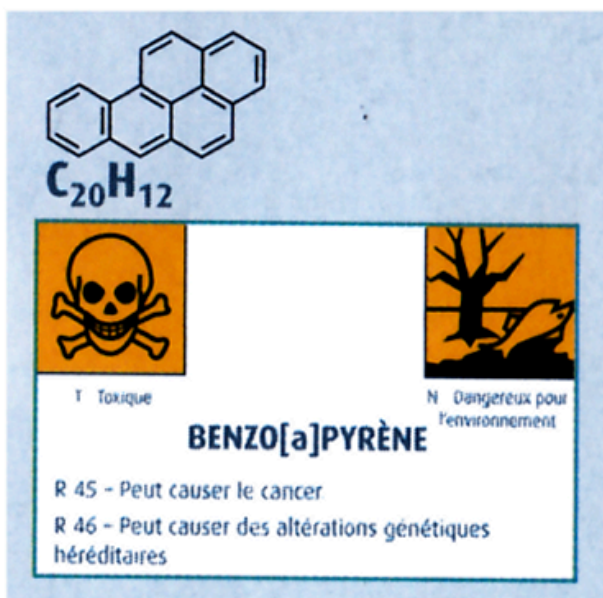
On observe ici une opacité ovale dans le poumon gauche. Le **tabac est responsable de près de 90% des décès dus au cancer du poumon. Sa fumée contient en effet plus de 60 substances cancérigènes (= cancérogènes).**



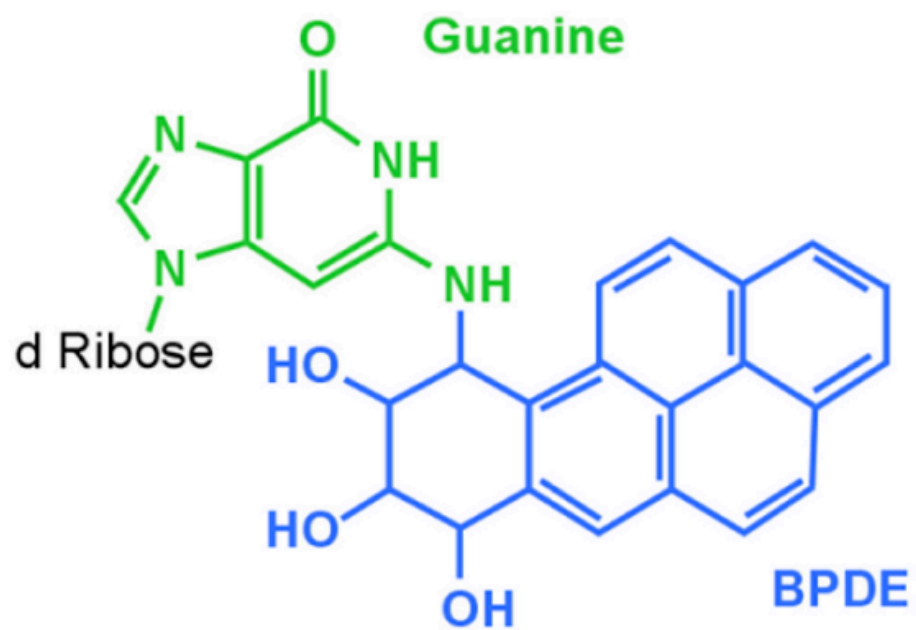
- Cette étude épidémiologique , menée sur des non-fumeurs ayant un conjoint fumeur, montre que le tabagisme passif a des effets comparables à ceux du tabagisme actif.



- Le benzopyrène (*hydrocarbure aromatique polycyclique en 1A*) est un produit de combustion incomplète des molécules organiques à des températures entre 300°C et 600°C. Il est notamment présent dans la fumée de cigarette puis absorbé par les cellules pulmonaires où il est transformé en BPDE (benzopyrène-diol-époxyde). Ce dernier est un composé très réactif qui peut se lier à la guanine de l'ADN (1B et 2). La guanine ainsi modifiée (désamination 1B) s'apparie alors avec l'adénine et non avec la cytosine (3). Il en résulte une mutation (transitions GC -> AT) au cycle cellulaire suivant (

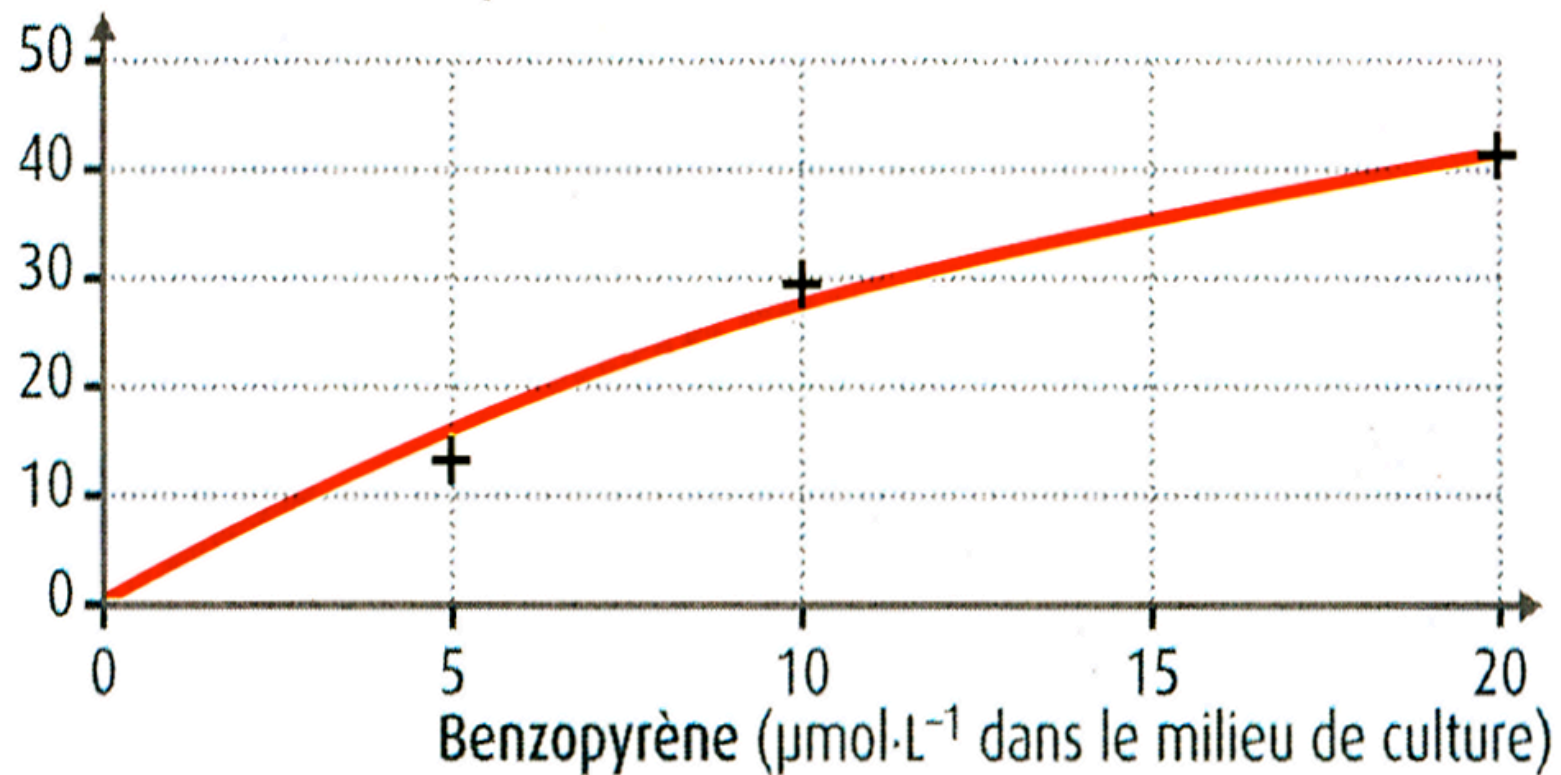


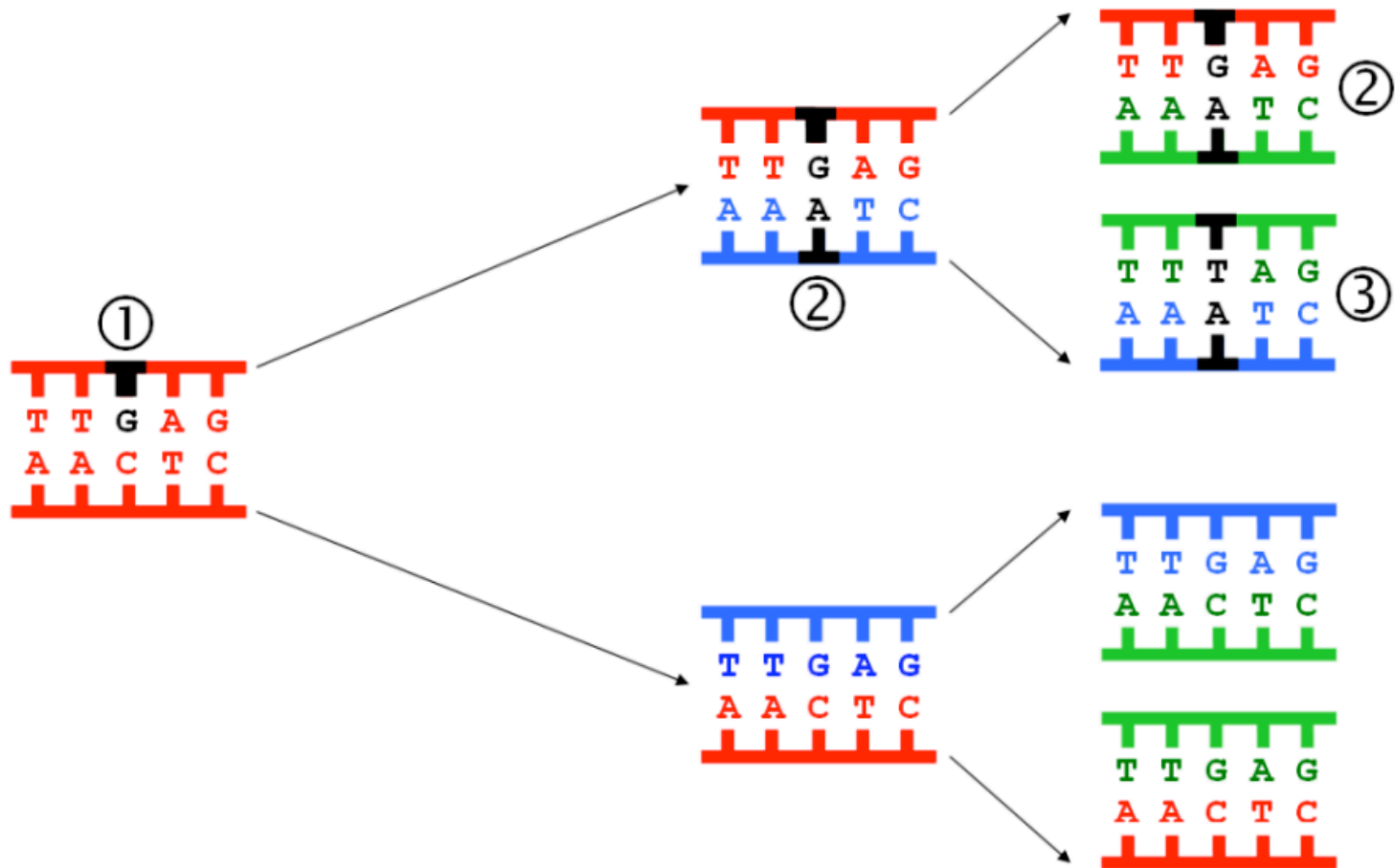
A



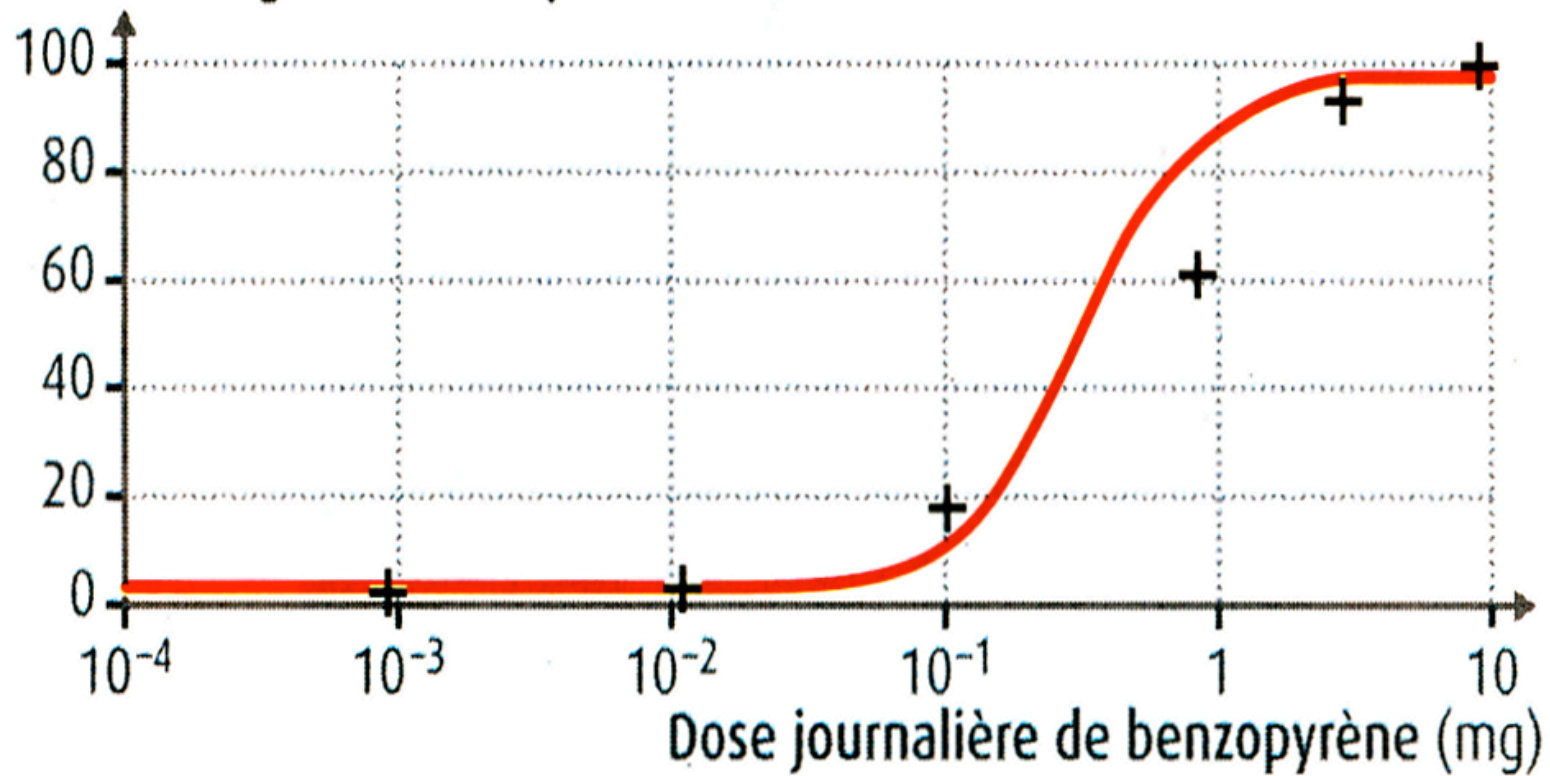
B

Guanines modifiées pour 10^6 nucléotides





Pourcentage de souris présentant une tumeur



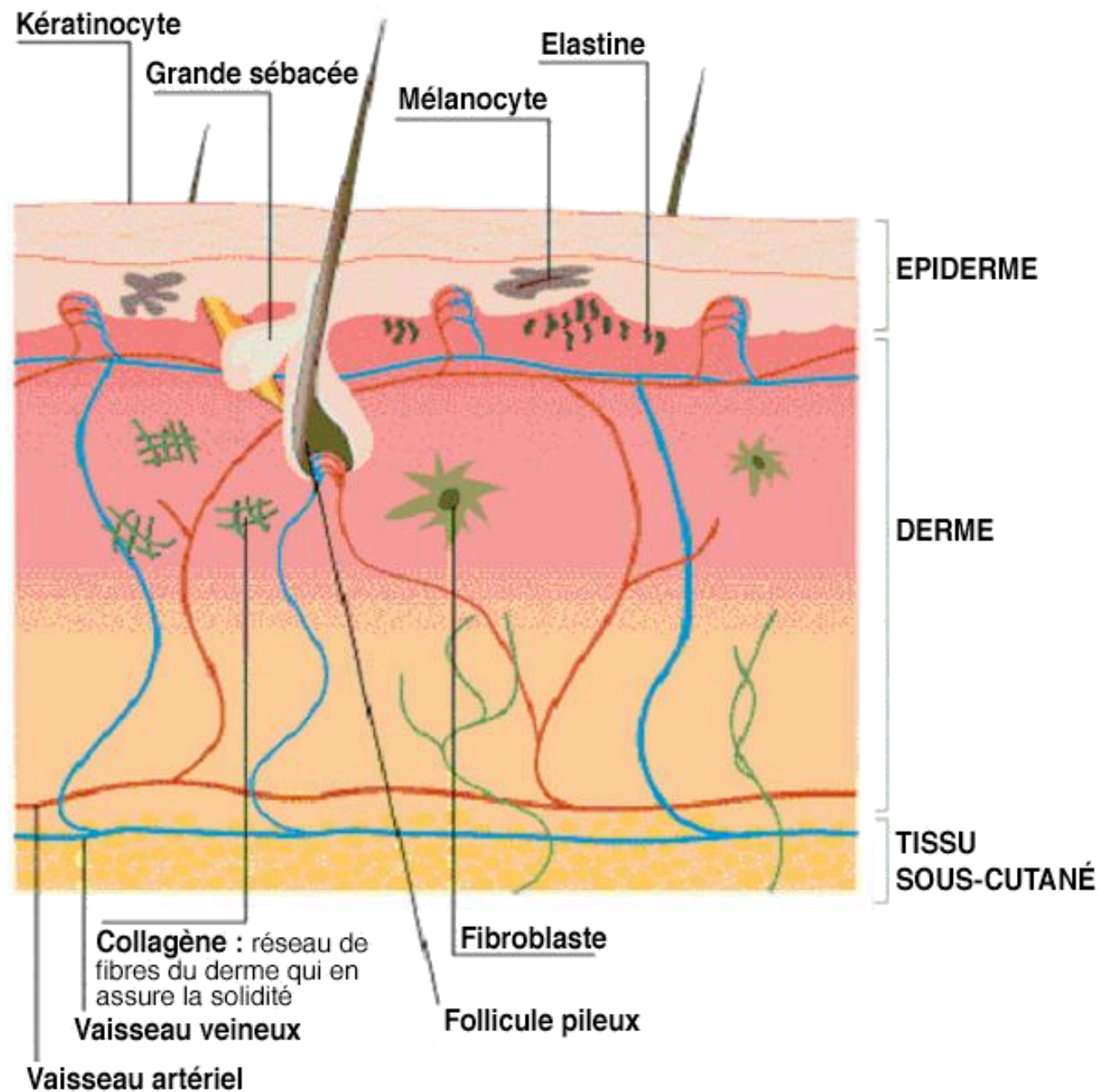
Les produits CMR

- Les produits **cancérogènes** peuvent provoquer un cancer, le **produits mutagènes** peuvent affecter la personne exposée ou sa descendance, les produits **toxiques pour la reproduction** peuvent avoir des effets néfastes sur la fonction sexuelle, diminuer la fertilité ou provoquer la mort du fœtus ou des malformations chez l'enfant à naître.
- Les produits CMR sont classés selon leur niveau de dangerosité avéré (catégorie 1), très probable (catégorie 2), ou possible (catégorie 3).

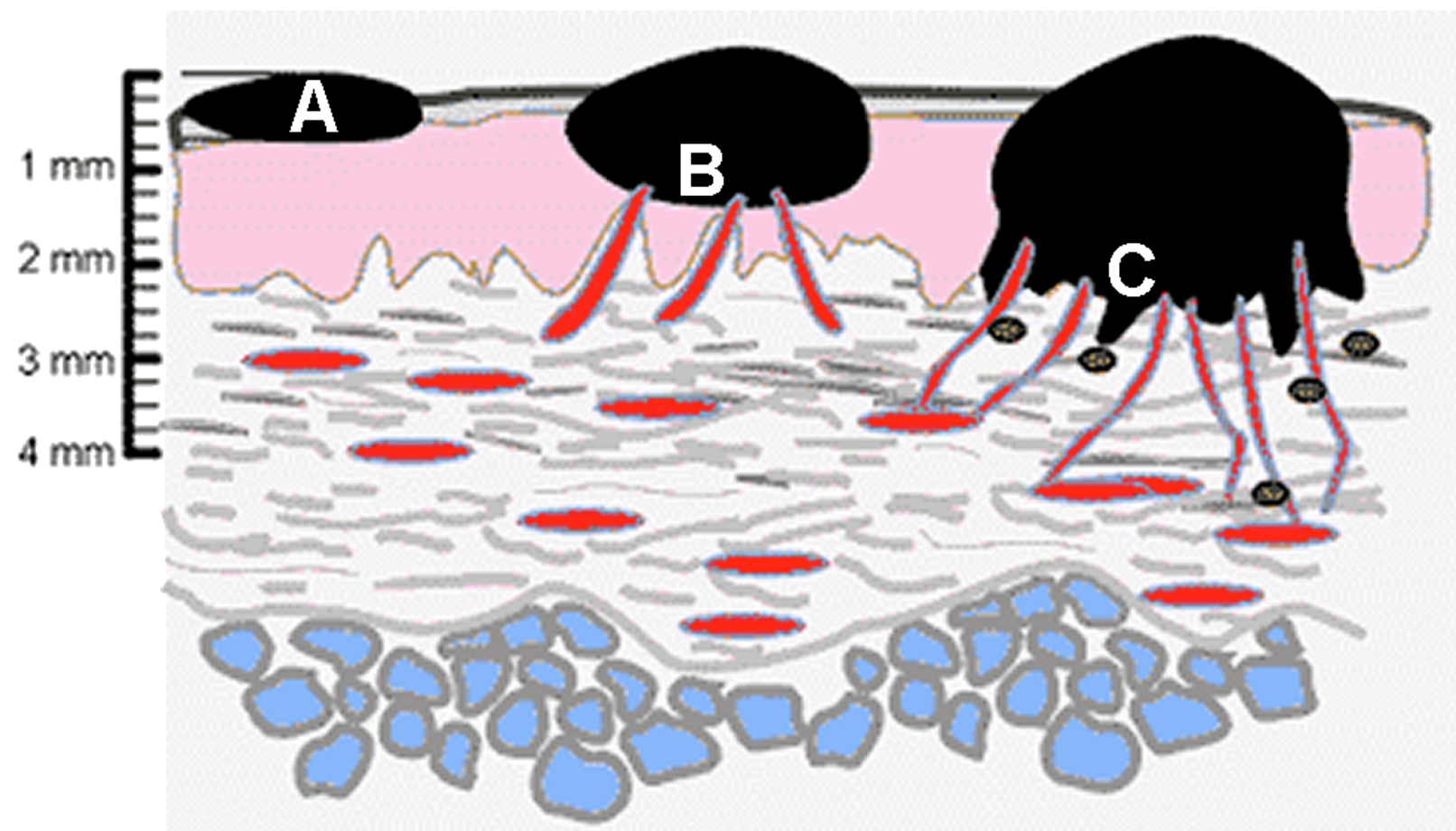


2/ le rôle de l'environnement physique

- Les mélanocytes sont des cellules de la base de l'épiderme qui fabriquent de la mélanine responsable de la pigmentation de la peau. Lorsqu'ils se multiplient et se regroupent, ils peuvent former un grain de beauté qui est bénin ou un mélanome qui est une tumeur maligne. Un mélanome représente une minorité des cancers de la peau, mais c'est le plus grave d'entre eux. Dans 80 % des cas, il se manifeste par l'apparition d'une tache pigmentée sur la peau et, dans 20 % des cas, par la modification de couleur et de forme d'un grain de beauté préexistant.



Un mélanome se développe d'abord en surface (A). Avec le temps, et si aucun traitement n'est effectué, la tumeur progresse en profondeur à travers le derme et l'hypoderme (B). Il peut alors disséminer des cellules malignes par voie sanguine (C) et donner naissance à des métastases qui représentent un grave danger.



l'exposition aux UV est le principal risque environnemental des cancers de la peau. Les UV sont d'origine solaire ou artificielle (cabines de bronzage). Ils sont invisibles à l'œil humain et ne procurent aucune sensation de chaleur, on y est donc exposé sans s'en rendre compte. Selon la latitude, la saison, l'heure et la couverture nuageuse le rayonnement UV est composé à 95 à 99% d'**UVA (longueur d'onde 315 à 400 nm) qui pénètrent profondément dans la peau en accélérant son vieillissement et de 1 à 5 % d'UVB (280 à 315 nm) qui stimulent la production de mélanine (bronzage) ou provoquent des coups de soleil.**

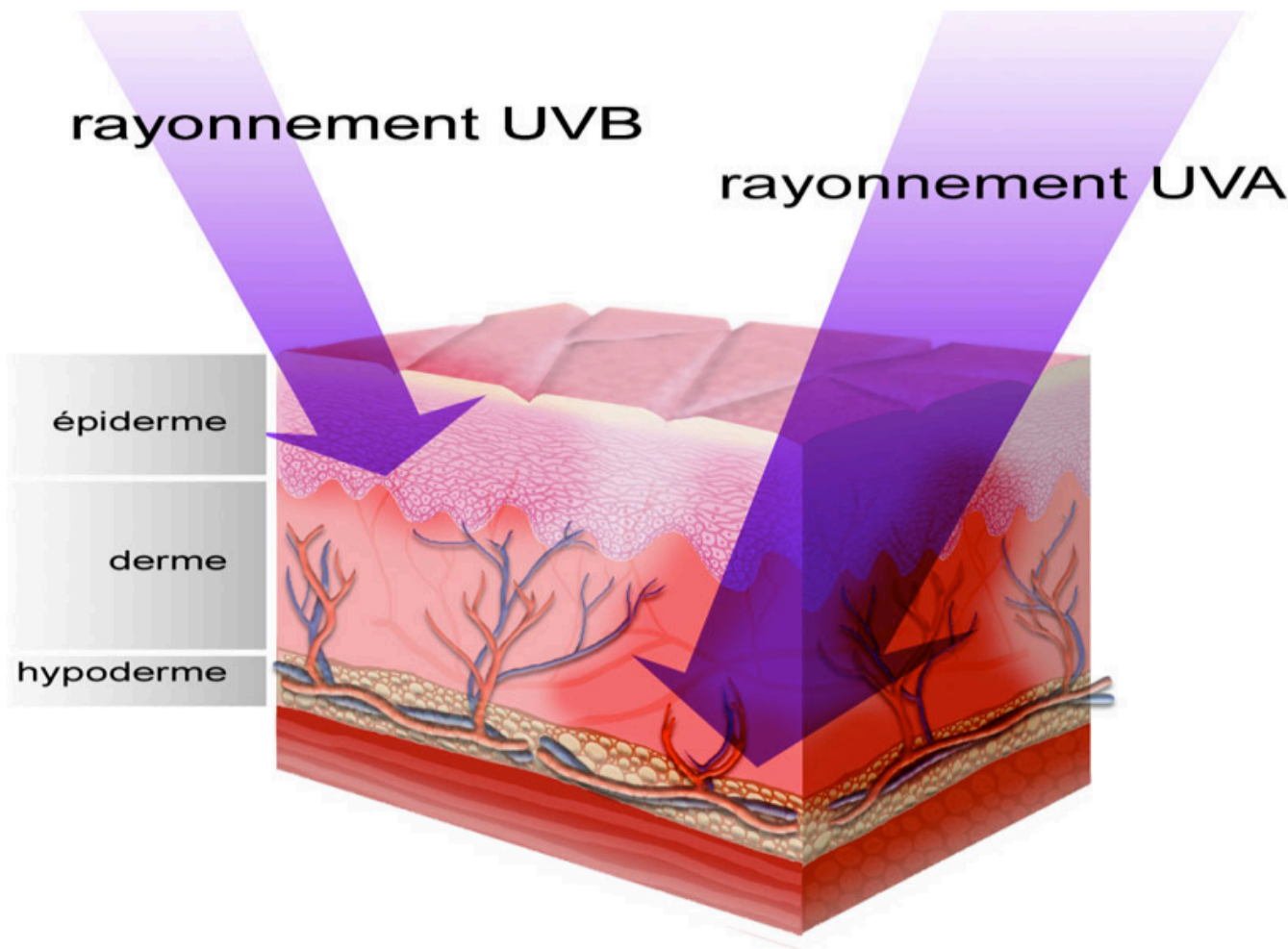
rayonnement UVB

rayonnement UVA

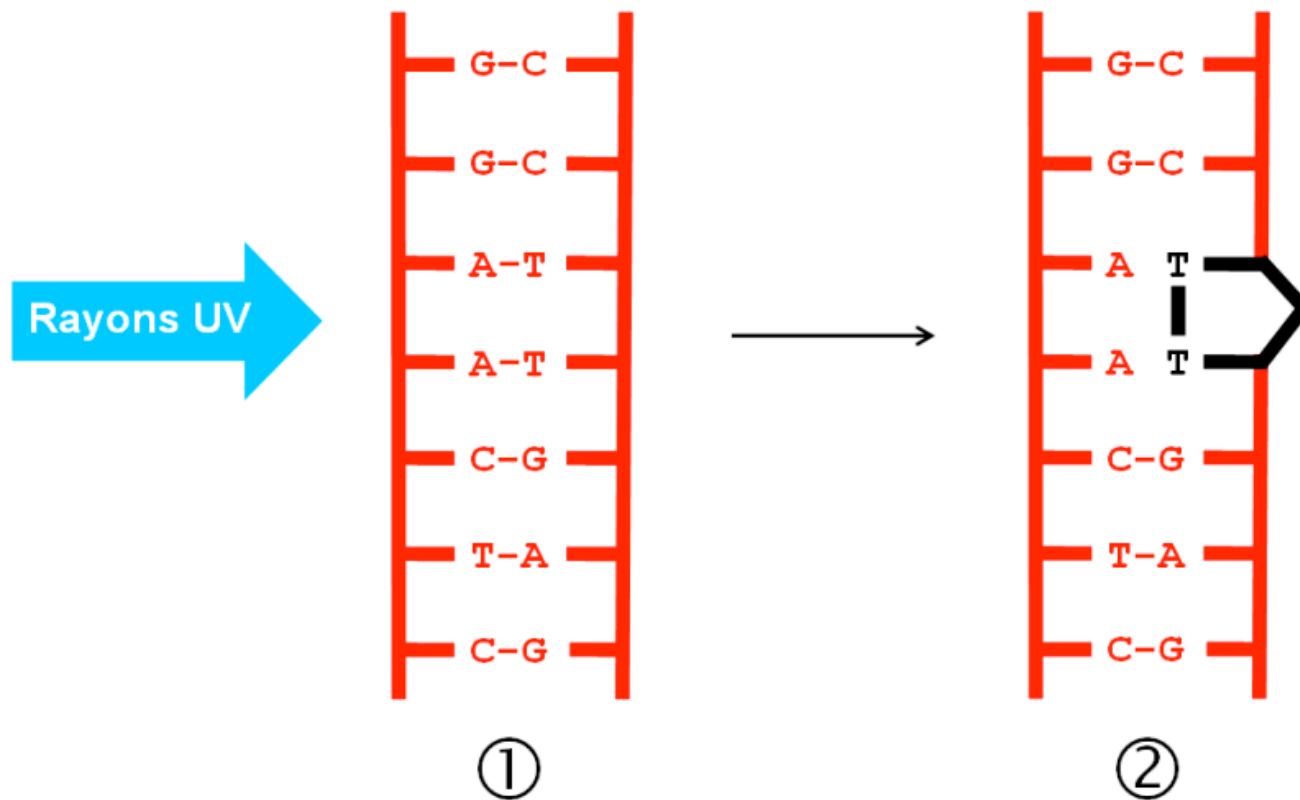
épiderme

derme

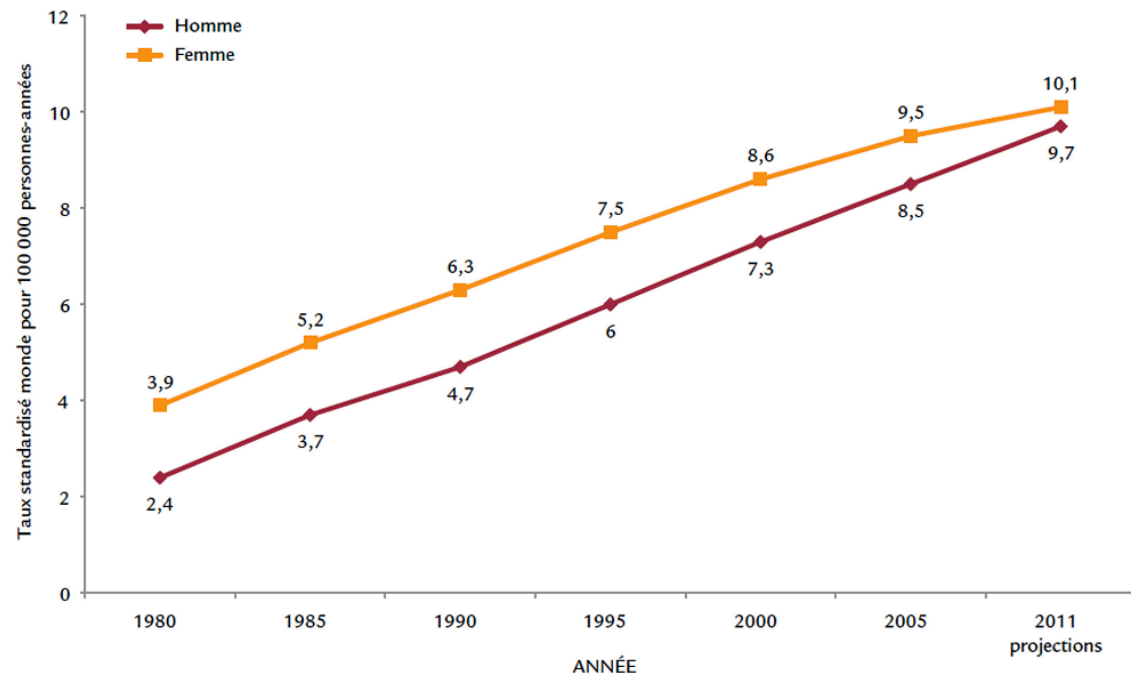
hypoderme



Les UV sont absorbées par certaines bases azotées (thymine et cytosine) quand elles sont répétées (1). Deux **thymines (ou deux cytosines)** consécutives sur le même brin d'ADN peuvent alors s'associer par liaison "forte" pour former un dimère (2). Cela déforme l'ADN *et perturbe l'activité de l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN. Il en résulte des mutations, des réarrangements chromosomiques voire un blocage de la division cellulaire.*

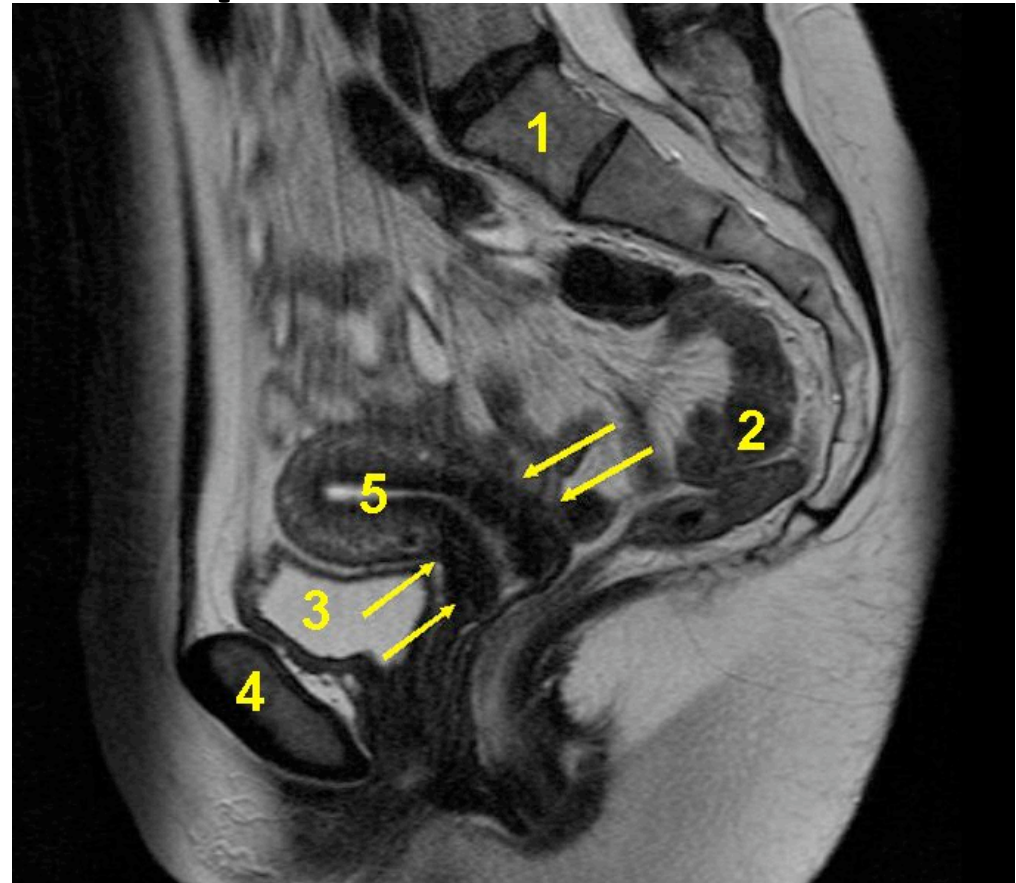


Dans les pays occidentaux, la fréquence des **mélanomes** est **multipliée par deux** tous les dix ans depuis 50 ans. Cette très forte augmentation a conduit à la mise en place d'importantes campagnes de prévention



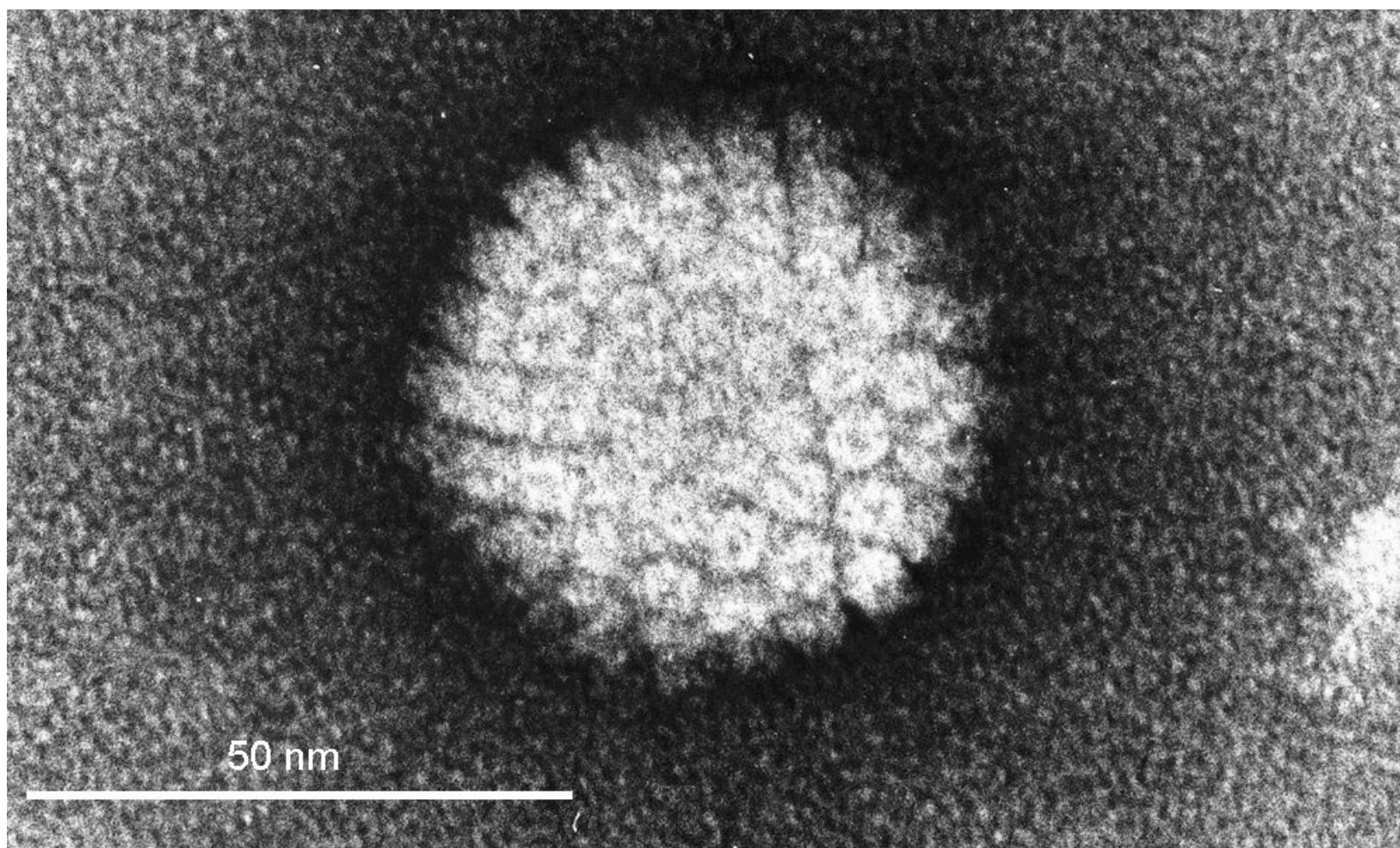
3/ le rôle des agents infectieux

- Le cancer du col utérin est un cancer qui se développe à partir de l'épithélium du col de l'utérus.



Le papillomavirus ou virus HPV

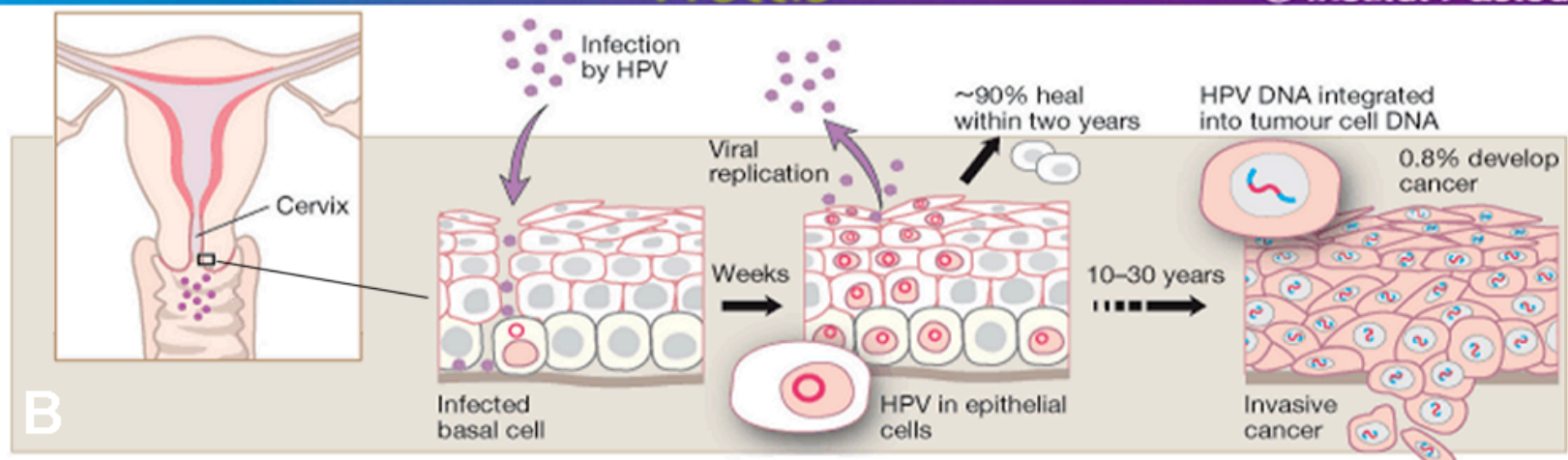
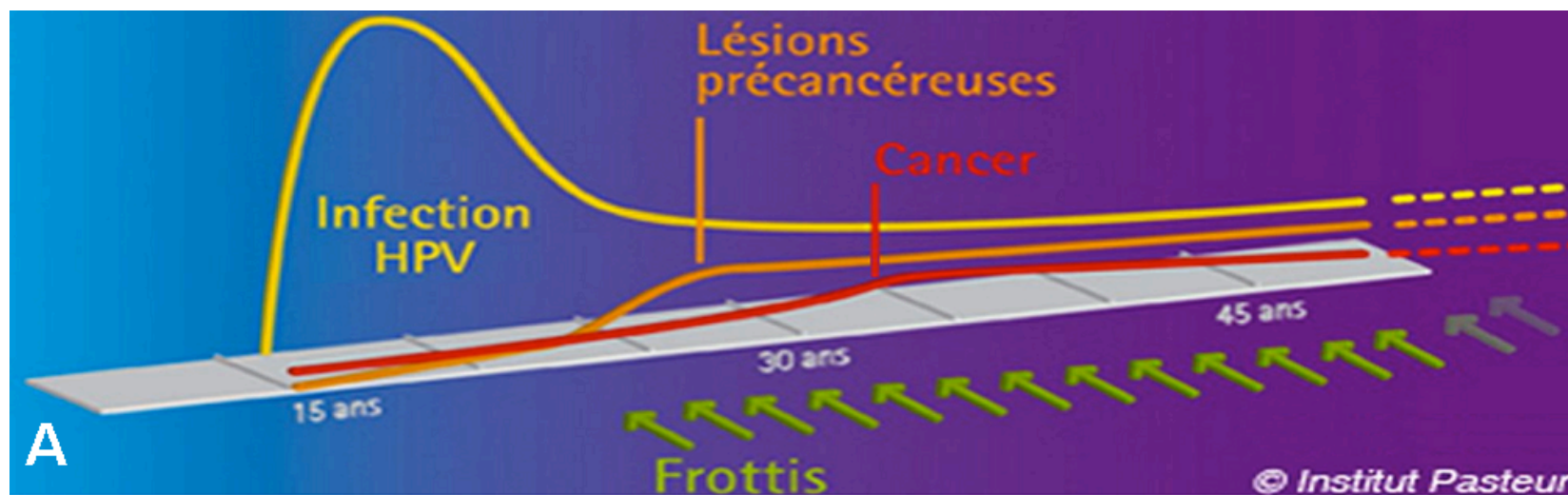
- **Un virus est une particule microscopique infectieuse formée d'une coque protéique (ou capside) parfois entourée d'une enveloppe de protéines. Il contient un acide nucléique (ADN ou ARN) et ne peut se multiplier qu'en pénétrant dans une cellule hôte puis en utilisant sa machinerie cellulaire. C'est un parasite intracellulaire obligatoire.**



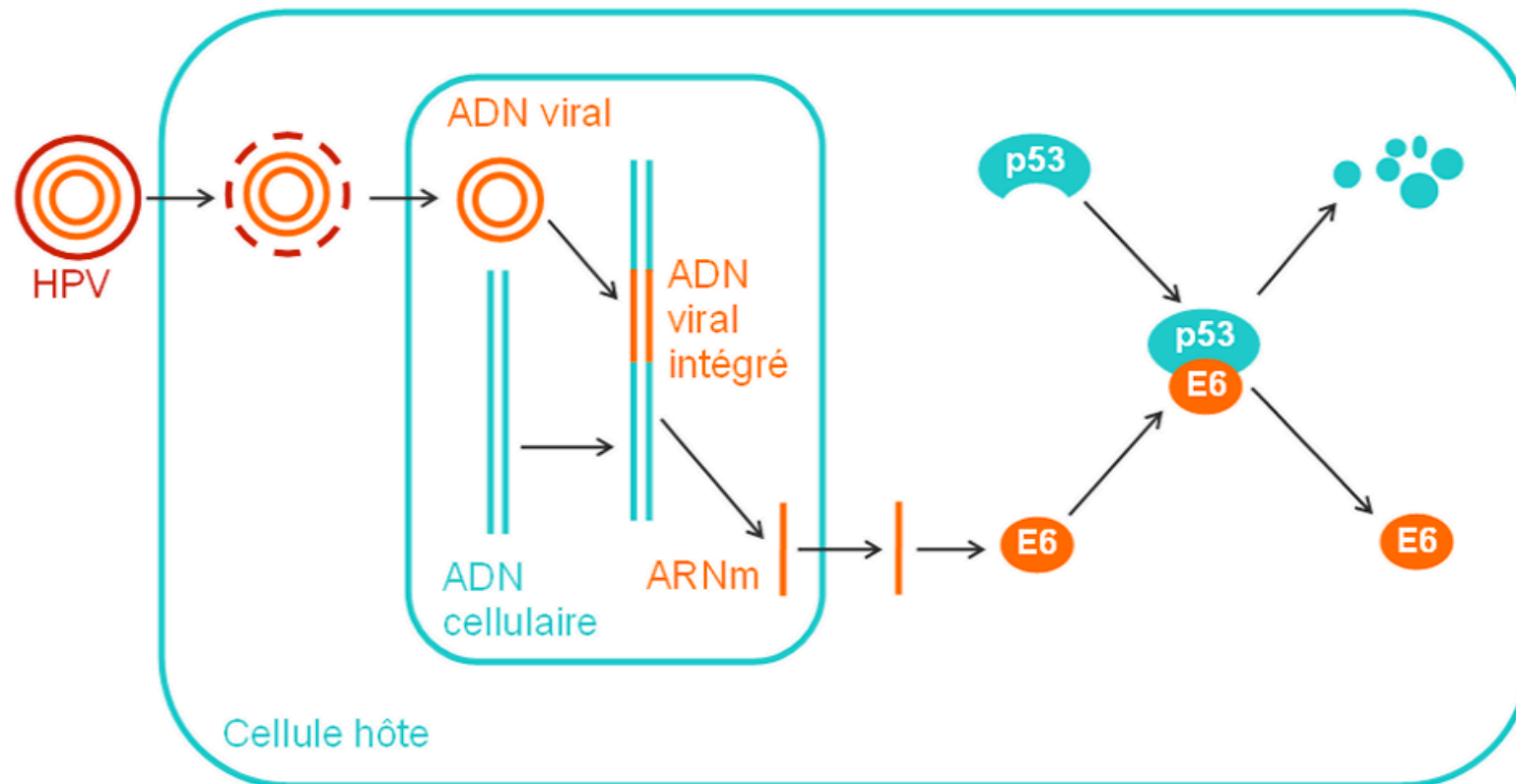
Une IST

Il existe environ 140 génotypes connus de papillomavirus. Ils se transmettent par voie cutanée (par contact avec la peau). Si la plupart ne provoquent que de simples verrues, plusieurs types affectent les organes génitaux. On distingue alors les HPV bas risque, qui n'entraînent que des tumeurs bénignes, comme les types 6 et 11 qui sont liés à environ 90 % des verrues génitales et les HPV haut risque qui sont impliqués dans plus de 90 % des tumeurs malignes du col de l'utérus. C'est le cas du type 16 qui est le plus fréquemment rencontré et du type 18 le plus

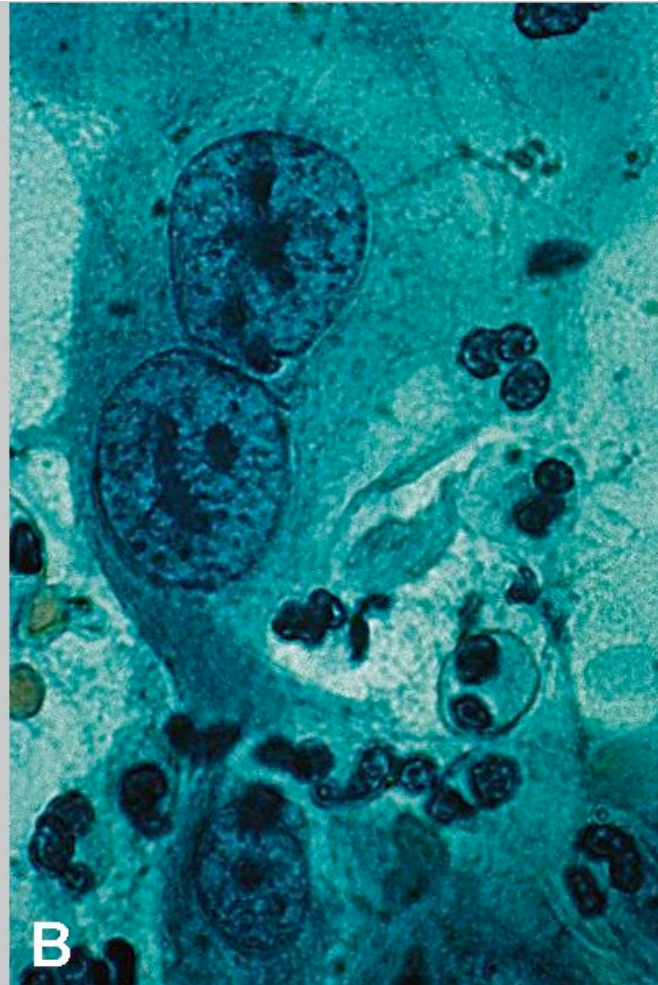
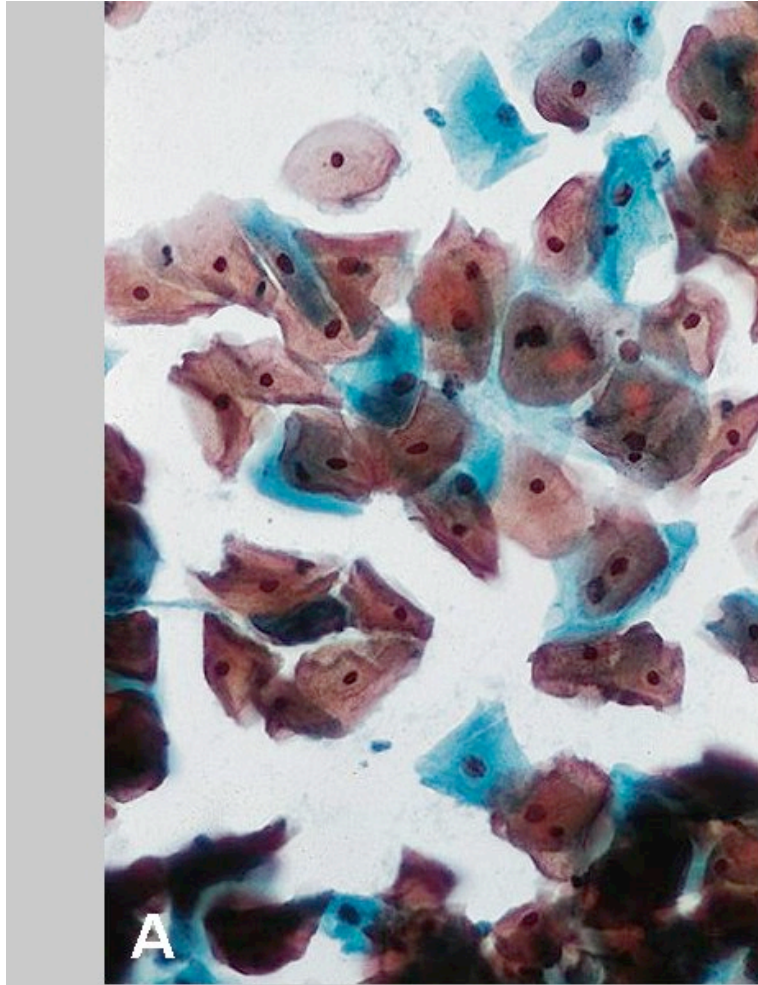
- **au cours de leur vie, environ 80% des femmes rencontrent un HPV qui se transmet dès le début de la vie sexuelle. La plupart des infections ont lieu avant l'âge de 25 ans (1, 2A), souvent à l'occasion des premiers rapports sexuels (même de simples jeux sexuels). Dans les semaines qui suivent l'infection le virus se réplique (2B). Les personnes infectées sont contagieuses mais elles ne le savent pas car, le plus souvent, l'infection génitale ne génère aucun symptôme. Dans 90 % des cas le système immunitaire élimine le virus en un à deux ans et la guérison est spontanée (2B). Si le système immunitaire n'élimine pas le virus, l'infection persiste et peut évoluer en cancer du col utérin (1, 2) qui met en moyenne une quinzaine d'années à se développer (1 : décalage entre les deux courbes).**



Mode d'action des HPV



- L'ADN viral (*circulaire*) des HPV s'intègre dans le génome de la cellule hôte qui reproduit alors les virus dont les protéines interfèrent avec les protéines de régulation du cycle cellulaire. Par exemple, la **protéine E6 (151 acides aminés) des HPV 16 et 18 se lie à la protéine p53. Cela entraîne d'abord l'inactivation puis la destruction de la protéine p53 et participe à la dérégulation du cycle cellulaire ainsi qu'à la transformation tumorale. Il n'y a donc pas ici de mutation p53. Ce mécanisme de cancérisation n'est pas le seul à intervenir. Par exemple, une autre protéine virale (E7) inactive une autre protéine participant à la régulation du cycle cellulaire pRb.**



- La cancérisation par HPV mettant une quinzaine d'années à se produire, cela laisse une fenêtre d'action importante pour détecter précocement les lésions précancéreuses et cancéreuses du col. Le **frottis cervico-vaginal est un examen de dépistage précoce du cancer du col de l'utérus ou du vagin. Il permet de déceler la modification des cellules avant que celles-ci ne deviennent cancéreuses, permettant d'y opposer un traitement préventif. Quelques cellules sont prélevées puis observées au microscope. Par rapport aux cellules normales (A), les cellules pré-cancéreuses (B) se distinguent par leur forme arrondie et leur noyau anormalement développé.**

2 vaccins concurrents

- L'un est **divalent**, dirigé contre les sérotypes **16 et 18** responsables de nombreux cancers, l'autre est **tétravalent**, dirigé contre les sérotypes **6,11, 16 et 18**, il agit aussi contre les HPV responsables de pathologies bénignes. **Aucun vaccin ne protège contre tous les cancer du col. Les vaccins doivent donc être considérés comme permettant de réduire le risque de développement d'un cancer du col et non comme un vaccin anti-cancer du col.**

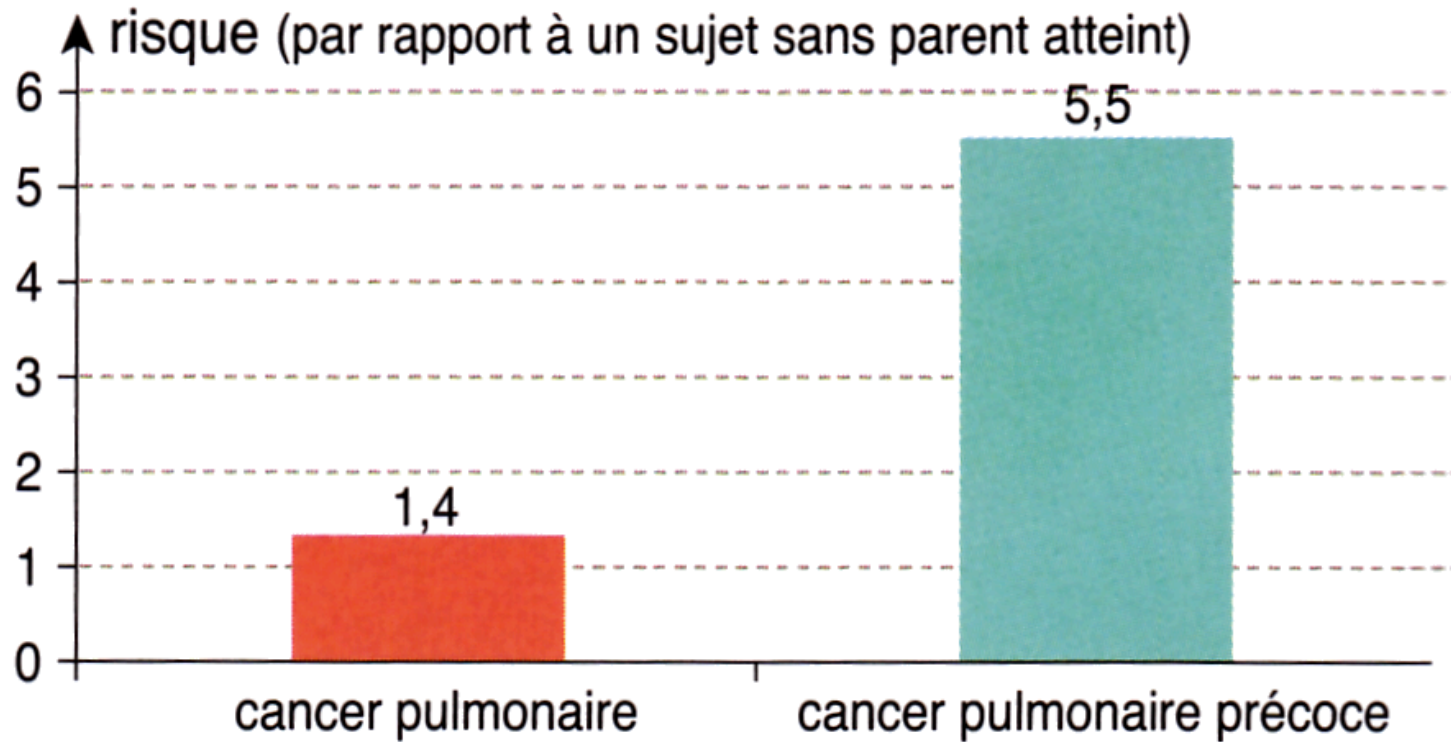


Le dépistage

- Le dépistage reste indispensable du fait de la protection partielle de la vaccination anti-HPV. Il repose sur un frottis cervico-utérin pratiqué **tous les trois ans chez les femmes de 25 à 65 ans (après deux premiers frottis normaux pratiqué à un an d'intervalle). À partir de 25 ans, toutes les jeunes femmes, qu'elles soient ou non vaccinées, doivent bénéficier du dépistage par frottis.**

- Étude épidémiologique menée au Texas de 1995 à 2003 sur deux groupes de personnes n'ayant jamais fumé : 316 personnes ayant développé un cancer pulmonaire et 318 sujets n'ayant pas développé de cancer. Les cas de cancer parmi leurs parents proches (ascendants, fratrie, enfants) ont été relevés pendant toute la période de suivi. On évalue alors le risque statistique de développer un cancer si un parent proche est atteint.

Risque de développer un cancer en cas de parenté avec une personne atteinte



- La plupart des cancers sont sporadiques et font suite à des mutations somatiques apparues de façon fortuite, uniquement au niveau de la tumeur. Cependant, on observe parfois un contexte familial (*parents, enfants, frères et sœurs eux aussi touchés*). Cela suggère *(des) mutation(s) germinale(s) transmissible(s) d'une génération à l'autre*. Toutefois, une hérédité stricte (de type mendélien comme dans le cas de la mucoviscidose) est rare. Le plus souvent il s'agit d'une prédisposition génétique (non évaluable par la généalogie) qui augmente simplement la sensibilité aux facteurs de l'environnement, la cancérisation résultant alors de l'acquisition de mutations supplémentaires successives dans un tissu particulier. Il en résulte que cette prédisposition rend plus probable le développement de la maladie, sans pour autant le rendre certain. Inversement une personne ne présentant aucun facteur de risque peut aussi développer un cancer.

Bilan

- Des modifications accidentelles du génome peuvent se produire dans des **cellules somatiques** et se transmettre à leurs descendantes. Elles sont à l'origine de la formation d'un clone cellulaire porteur de ce génome modifié. C'est parfois le commencement d'un processus de cancérisation qui est donc une maladie du génome.

● Une cellule cancéreuse a trois caractéristiques principales :

- immortalité car elle ne répond plus ni aux systèmes de réparation de l'ADN ni aux signaux de destruction (*apoptose*) du fait d'une mutation de gènes suppresseurs de tumeurs (ou anti-oncogènes) qui les rend inactifs ;
- transformation car elle perd sa fonction initiale (elle se différencie) à la suite d'une accumulation de mutations qui ne sont plus réparées (du fait de l'inactivité des gènes suppresseurs de tumeurs) ;
- prolifération rapide car le fonctionnement des gènes qui stimulent la multiplication cellulaire (proto-oncogènes mutés en oncogènes) l'emporte sur celui des gènes qui inhibent cette prolifération (gènes suppresseurs de tumeurs).

Il en résulte la formation d'une tumeur maligne, aux contours mal définis, rapidement vascularisée qui, en se développant, bloque le fonctionnement de l'organe touché et essaimé dans d'autres organes en y formant de nouvelles tumeurs ou métastases. ● Des modifications somatiques du génome surviennent par mutations spontanées (fortuites, sporadiques) ou favorisées par une exposition répétée à un agent de l'environnement (ou agent mutagène) chimique (pesticides, solvants, fumée du tabac, alcool, alimentation...) ou physique (rayons UV, rayons ionisants...). Cela peut saturer les mécanismes de réparation d'ADN ou inactiver des gènes suppresseurs de tumeurs et déclencher un processus de cancérisation. ● D'autres modifications somatiques sont dues à des infections virales (ou bactériennes). L'agent infectieux ne provoque pas directement de mutation mais inactive l'effet de gènes suppresseurs de tumeurs.

● Des gènes de prédisposition affectant les cellules germinales augmentent la sensibilité aux agents de l'environnement. Ils rendent plus probable le développement de la maladie, sans pour autant le rendre certain. Inversement une personne ne présentant aucun facteur de risque peut développer un cancer. ● La connaissance de la nature des perturbations du génome responsables d'un cancer permet d'envisager des mesures de protection comme l'évitement des agents mutagènes, la surveillance permettant un dépistage précoce ou, parfois, la vaccination.