

Corps humain et santé - Variation génétique et santé

I. Un exemple de maladie monogénique : la mucoviscidose

1. Symptômes

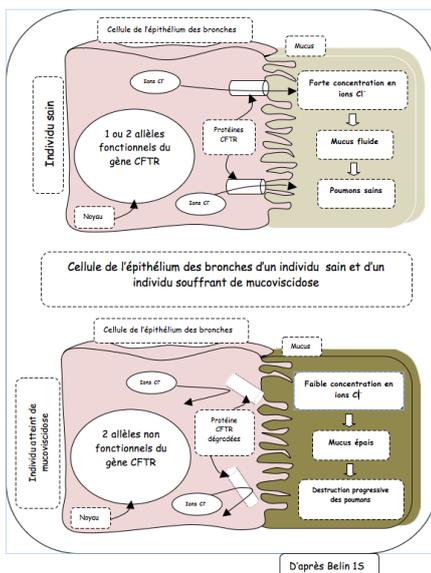
Tableau des phénotypes aux différentes échelles

- La mucoviscidose est une maladie chronique non contagieuse qui touche autant les filles que les garçons. Les symptômes les plus graves sont des difficultés respiratoires et des problèmes digestifs associés à un retard de croissance et parfois une stérilité chez l'homme.
- Ces troubles sont dus à un défaut de synthèse ou de fonctionnement d'une protéine, la protéine CFTR. Elle forme un canal ionique à travers la membrane de nombreuses cellules, régulant le transfert d'eau et du chlore qui rend plus fluide le mucus qu'elles produisent. En cas d'anomalie de la protéine CFTR, le mucus anormalement visqueux²⁴ encombre les bronches, les voies digestives et obstrue les canaux de certains organes (pancréas, foie, testicules...).
- Le phénotype macroscopique (symptômes au niveau de l'organisme) découle du phénotype cellulaire (cellules produisant le mucus), lui-même dépendant du phénotype moléculaire (protéine CFTR).

2. La cause génétique de la maladie et les risques de transmission

a) Mutations du gène CFTR

Nathan 3 page 321 (mutations du gène CFTR) et schéma bilan à compléter



- L'origine génétique de la mucoviscidose a d'abord été mise en évidence par l'approche statistique de l'épidémiologie. C'est une des maladies génétiques les plus fréquentes, provoquée par la mutation du gène **CFTR** (localisé en 1985). Une personne sur 25 environ porte un allèle muté (soit 4% de la population).

Il existe plus de 1500 mutations différentes du gène CFTR, la principale étant une délétion de trois nucléotides provoquant la suppression d'un acide aminé dans la protéine CFTR. La gravité des troubles dépend des types de mutations et donc du degré de dysfonctionnement de la protéine.

NB : le « gène de la mucoviscidose » n'existe pas. Il n'existe *aucun* « gène de maladie ».

 Nathan pages doc. 3 page 69 (protéomes de deux cellules), doc. 4 page 69 (différenciation des cellules sanguines)

L'ensemble des protéines qui se trouvent dans une cellule (phénotype moléculaire) dépend :

- du patrimoine génétique de la cellule (une mutation peut être à l'origine d'une anomalie ou de l'absence d'une protéine) ;
- de la nature des gènes qui s'expriment sous l'effet de l'influence de facteurs internes et externes variés.

b) Évaluation du risque de transmission

 [Nathan pages doc. 1 page 64 \(pedigree famille à risque drépanocytaire\), 2 page 320 \(idem mucoviscidose\)](#)

- L'étude d'un **arbre généalogique** (ou **pedigree**) permet de prévoir le risque de transmission de la maladie. Le gène CFTR est porté par un autosome (de la paire n°7), et tous les allèles mutés sont récessifs devant l'allèle normal. La mucoviscidose est donc une maladie génétique récessive autosomale.
- Seuls les **homozygotes** pour l'allèle muté sont malades ; les **hétérozygotes** (possédant deux allèles différents, un normal et un muté) sont des « **porteurs asymptomatiques** ». Pour être atteint, un enfant doit donc avoir reçu un allèle muté de chacun de ses parents. La probabilité d'avoir un enfant atteint est de 1/4, celle d'avoir un enfant porteur est de 1/2 au sein d'un tel couple.

c) Conseil génétique et diagnostic prénatal

Une consultation auprès d'un généticien (**conseil génétique**) peut aider les parents porteurs de prendre une décision face au risque d'avoir un enfant atteint et d'envisager un éventuel diagnostic prénatal :

- Analyse de l'ADN de cellules fœtales prélevées à partir de la 10^e semaine de grossesse ;
- Dosage de certaines substances dans le liquide amniotique à partir de la 18^e semaine de grossesse.

3. Les traitements possibles et à l'essai

L'espérance de vie à la naissance, qui n'était que de 7 ans en 1965, est passée à 46 ans en 2008. Un dépistage est effectué chez tous les nouveaux nés (par dosage sanguin) depuis 2002 en France.

a) Traitements symptomatiques

 [Nathan 1 page 322 \(traitements\)](#)

À l'heure actuelle, on ne guérit pas de la mucoviscidose mais on peut en atténuer les symptômes pour augmenter la qualité et l'espérance de vie des malades :

- kinésithérapie ventilatoire pour éliminer le mucus dans les bronches ;
- traitements médicamenteux pour fluidifier le mucus, combattre les infections bactériennes (antibiotiques), corriger les troubles digestifs (enzymes), etc. ;
- oxygénothérapie en cas d'insuffisance respiratoire ;
- éventuellement greffe pulmonaire.

b) Thérapie génique

 [Nathan page 323 et vidéos \(liens sur site\)](#)

La mucoviscidose étant liée à un seul gène, la thérapie génique permettrait en théorie une guérison en fournissant une version normale du gène CFTR dans les cellules du malade. Elles seraient ainsi capables de fabriquer la protéine fonctionnelle. Seules les cellules somatiques (non sexuelles) étant modifiées, cette guérison ne diminuerait pas les risques de transmission de l'allèle muté aux éventuels enfants du malade.

c) Principe de la thérapie génique somatique

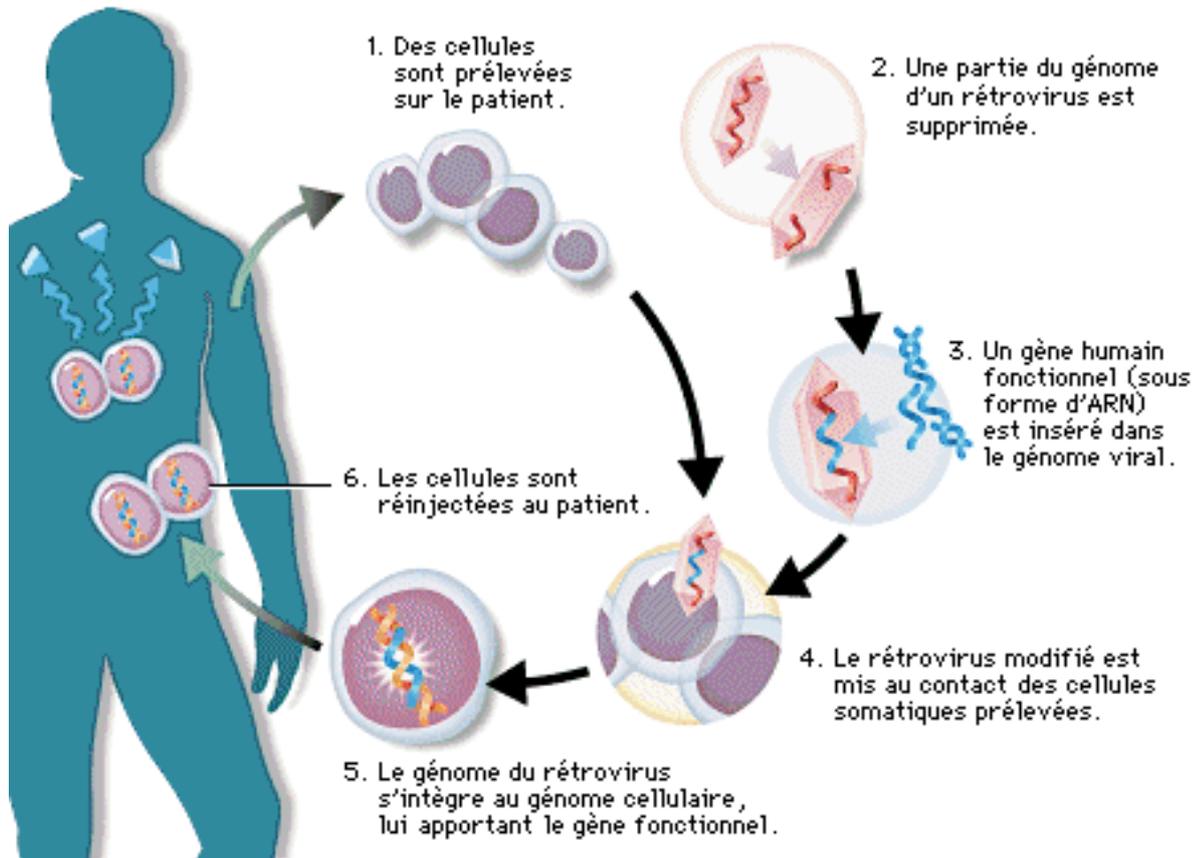
- On prélève des cellules au patient ;
- On insère une version normale du gène (ici le gène CFTR) dans ces cellules à l'aide d'un "vecteur" ;

- On cultive ces cellules pour les multiplier ;
- On réinjecte les cellules dans l'organisme.

Dans le cas de la mucoviscidose, on a tenté de fournir le gène directement aux cellules atteintes (cellules des bronches notamment). Pour cela, on utilise un virus pour sa capacité naturelle à infecter les cellules (il sert alors de « **vecteur** »).

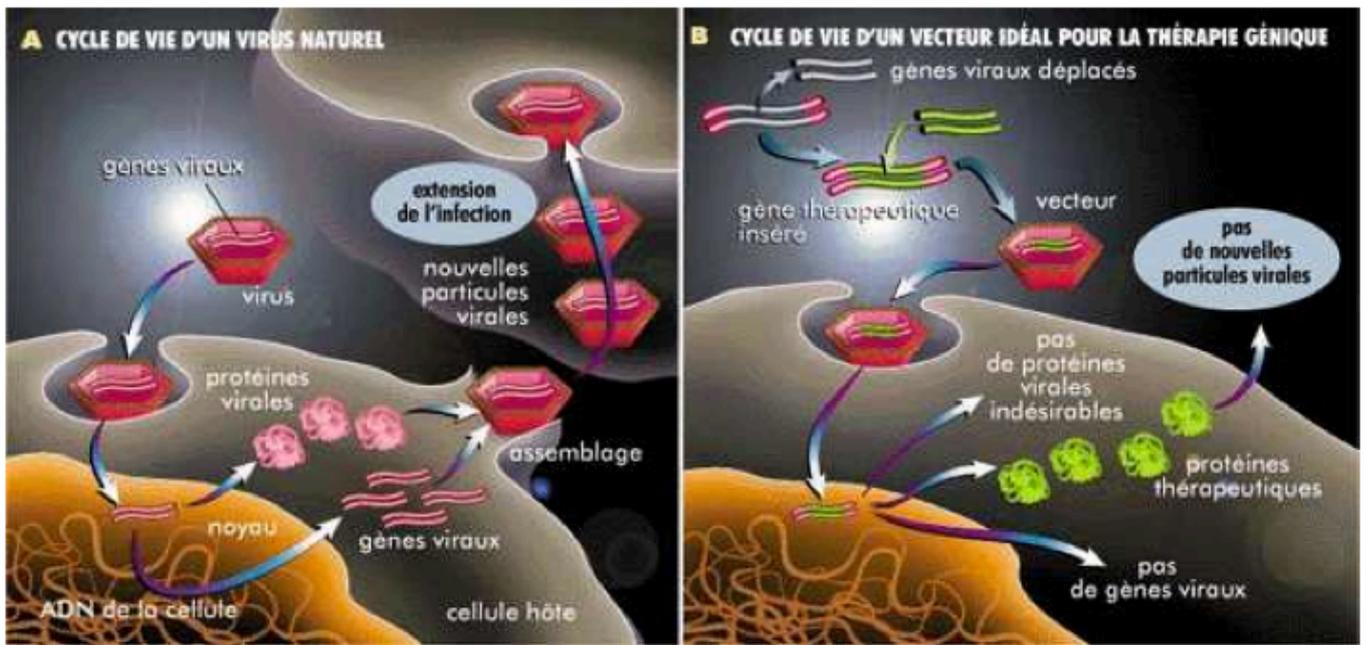
- On isole le "gène médicament" (allèle normal du gène CFTR) ;
- On modifie un virus en enlevant les gènes pathogènes (responsables des maladies) ;
- On intègre le gène médicament dans le patrimoine génétique du virus ;
- On administre le virus directement dans les poumons à l'aide d'un aérosol.

📖 [Principe de la thérapie génique somatique \(http://therapieg.e-monsite.com/pages/la-therapie-genique.html\)](http://therapieg.e-monsite.com/pages/la-therapie-genique.html)



Des essais ont été réalisés dès 1995 sur l'Homme avec un adénovirus26 comme vecteur. Une amélioration a été constatée, mais de courte durée, le « gène médicament » étant rapidement éliminé par le système immunitaire. D'autres voies de recherche sont en cours.

📖 [Cycle de vie d'un virus et utilisation en thérapie génique \(http://bioinfo.unice.fr/enseignements/EPU_2005/2005_UET1/therapiegenique_16.pdf\)](http://bioinfo.unice.fr/enseignements/EPU_2005/2005_UET1/therapiegenique_16.pdf)



➔ *Nous ne sommes pas tous égaux devant la maladie : certains génotypes peuvent être à l'origine de maladies génétiques ou d'une fragilité plus ou moins grande face aux agressions de l'environnement.*