



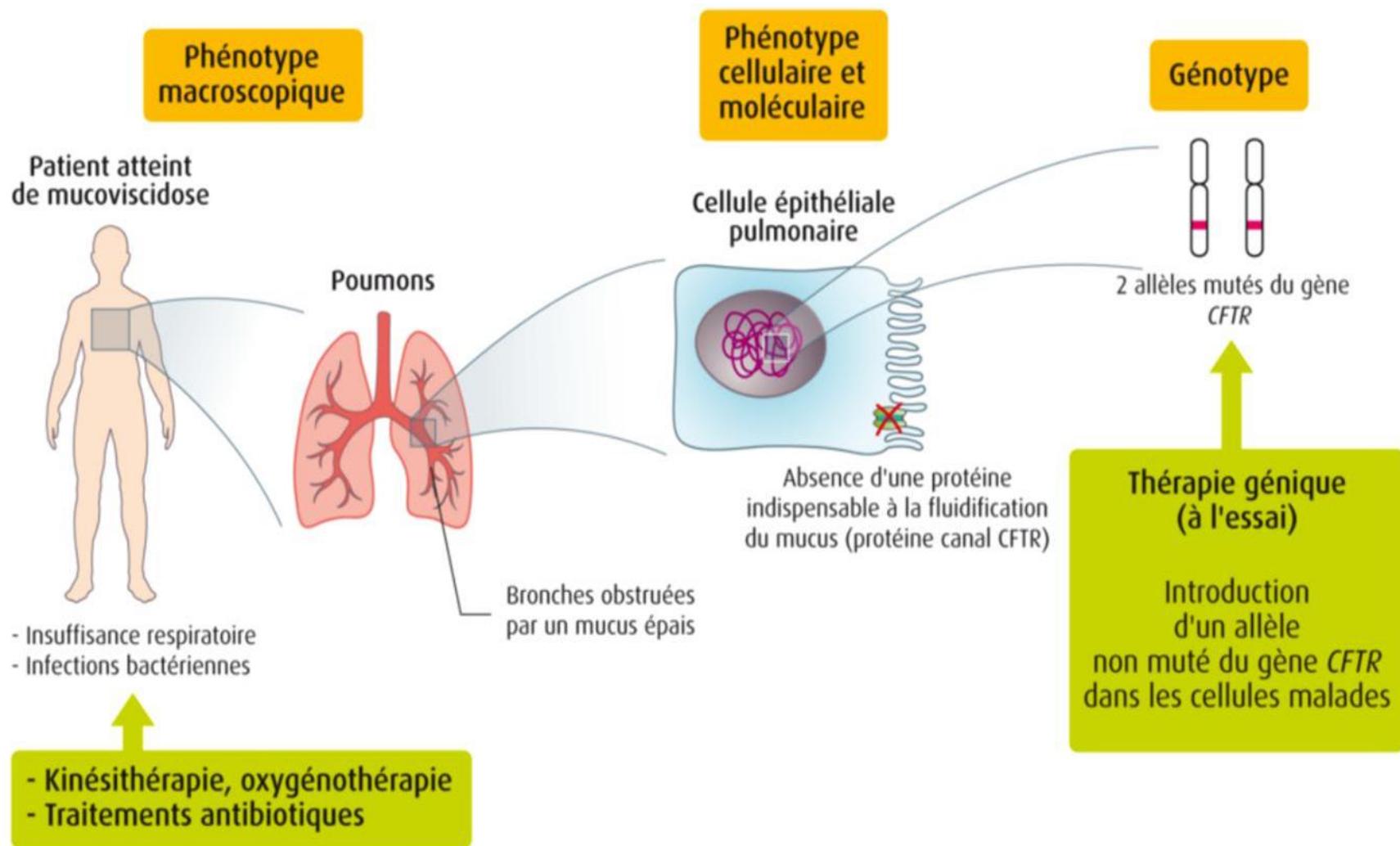
CHAP 5 :

VARIATIONS GENETIQUES

ET SANTE



Rappels



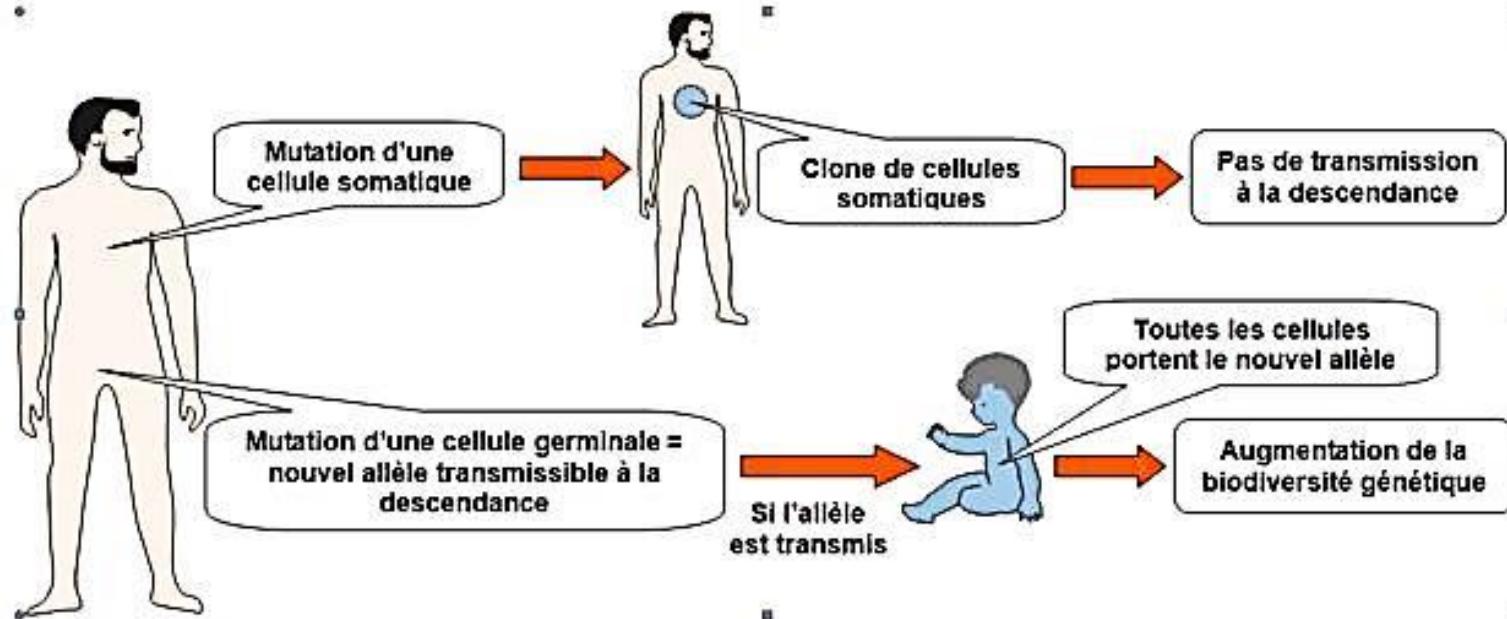
DEFINITIONS

Mutation somatique :

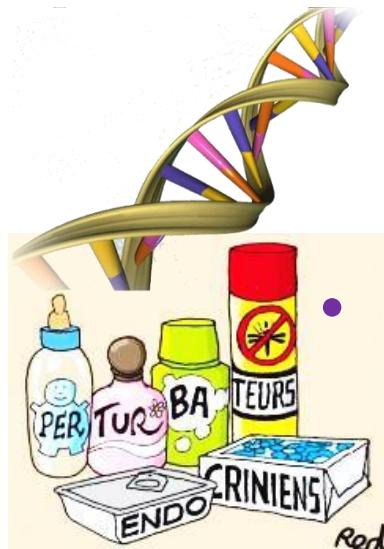
Mutation d'une cellule $2n$ (diploïde) du corps.

Mutation germinale

mutation d'une cellule à l'origine des gamètes.



Problématiques



- De quels facteurs dépend l'apparition de pathologies ?
- Comment expliquer la résistance de bactéries aux antibiotiques ?

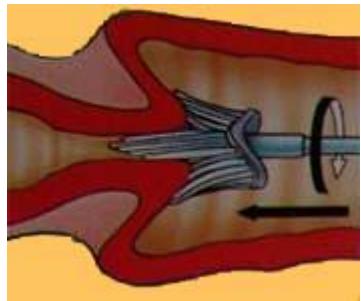
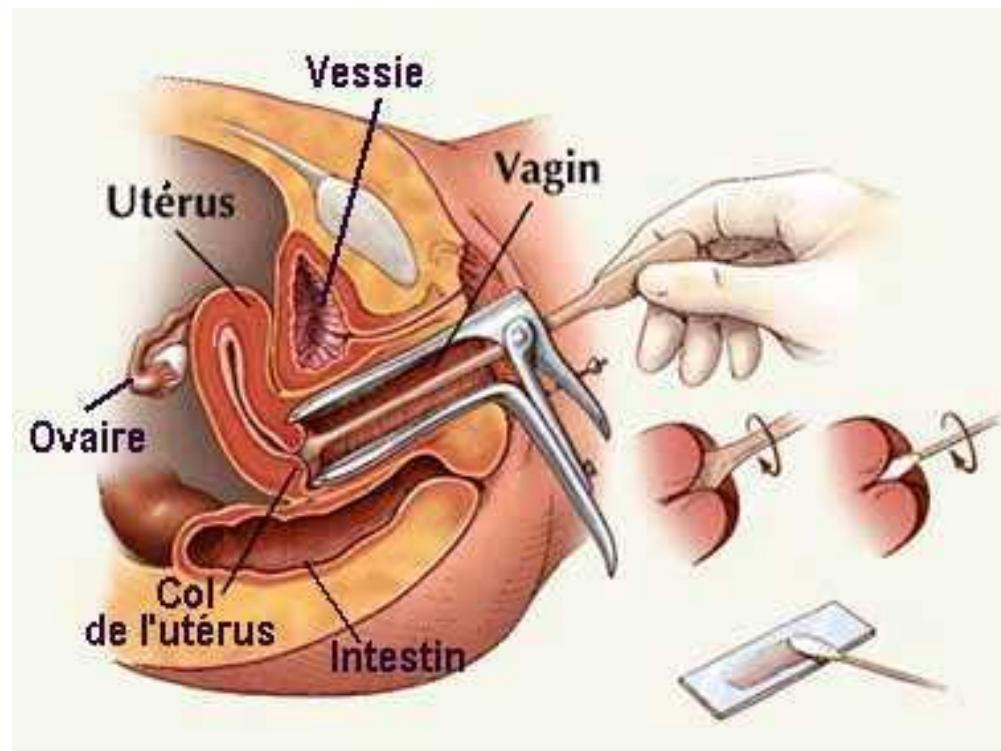


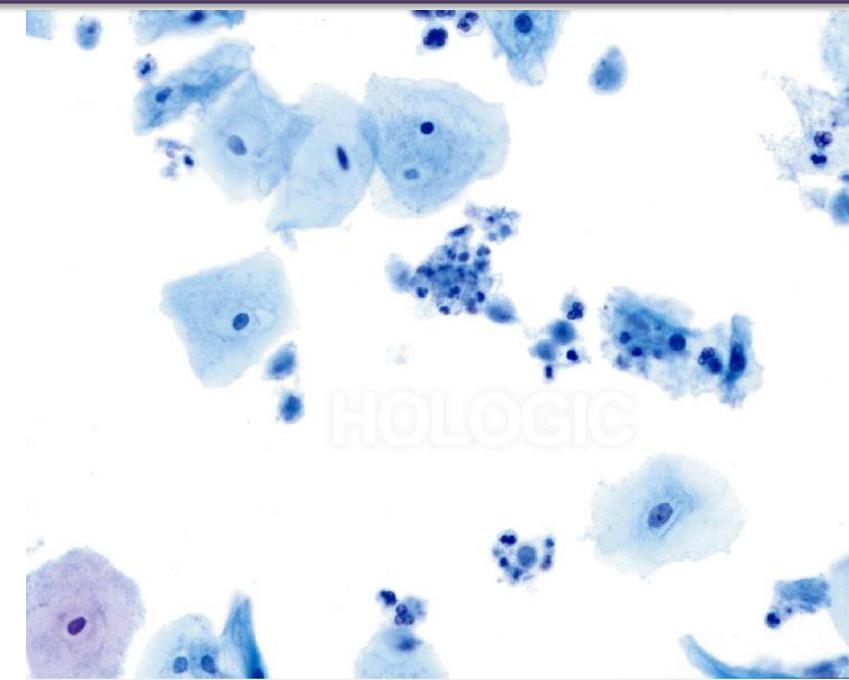
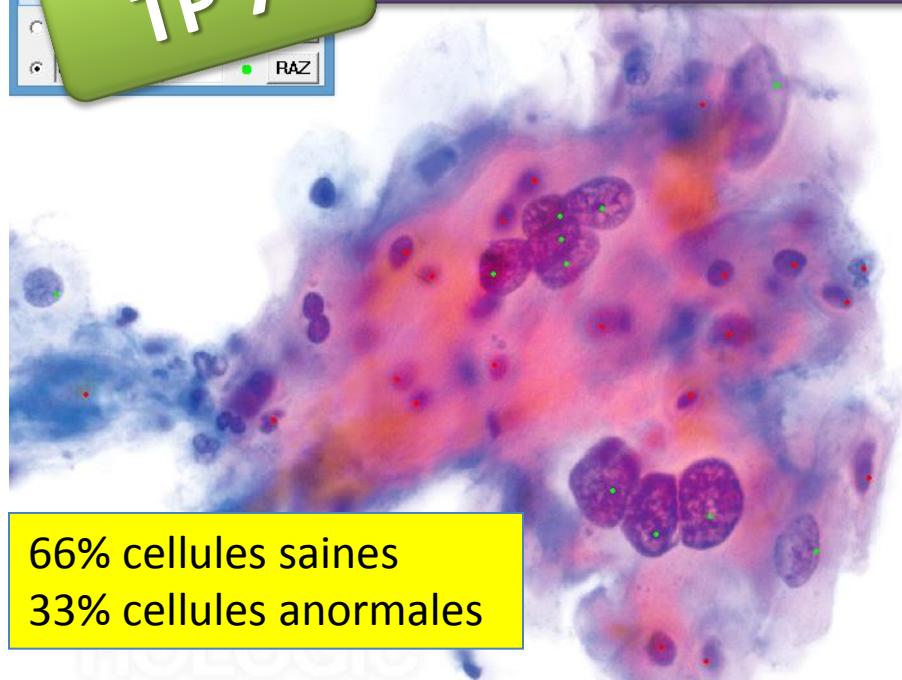
3B : variation génétique et santé

I.

Les mutations somatiques causent des cancers

Frottis cervico-vaginal

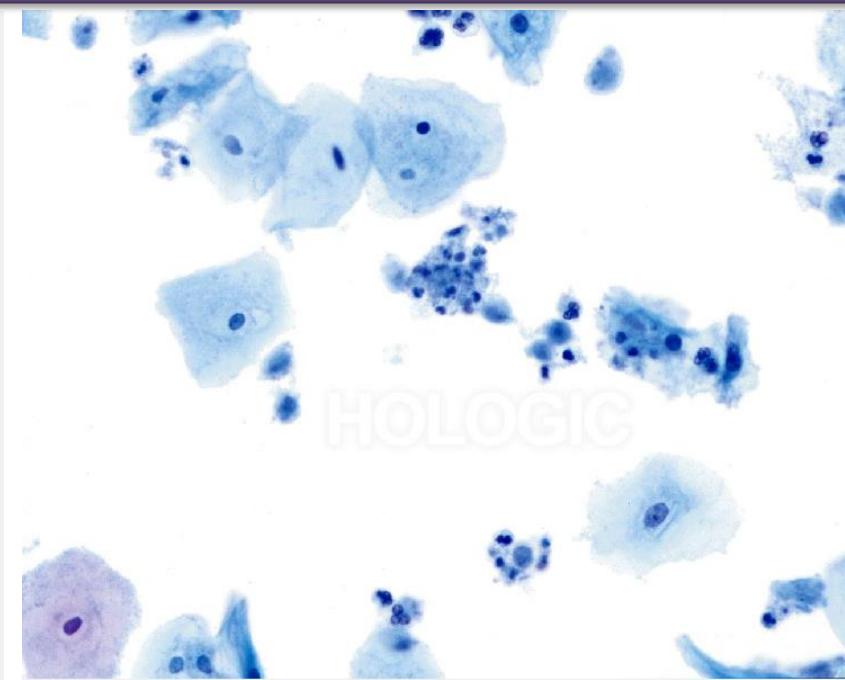
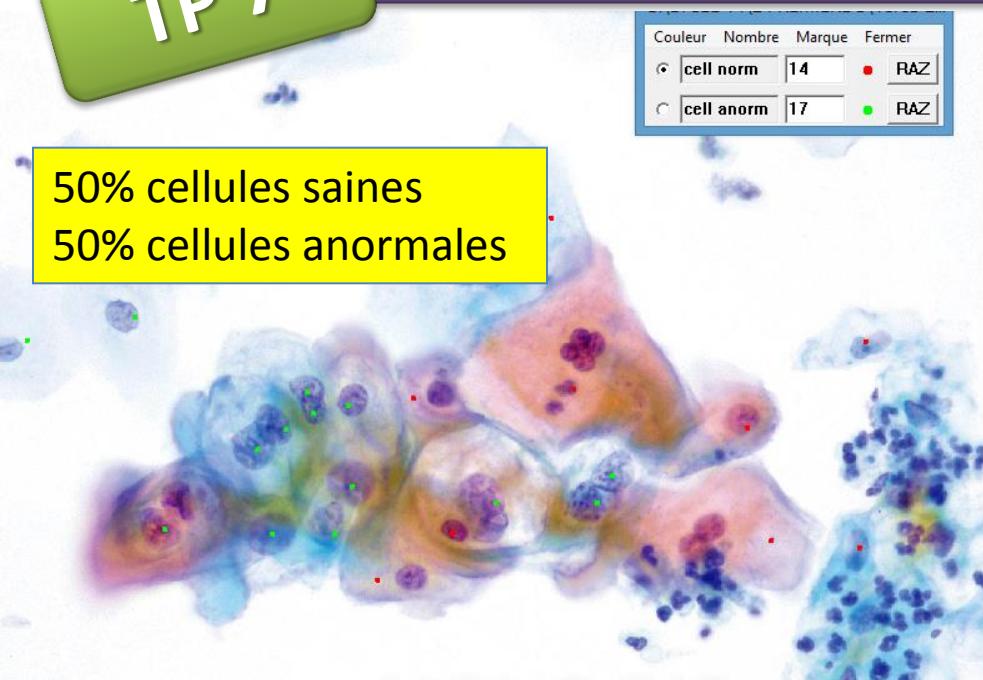




Classification Bethesda (cellules malpighiennes)		
classification	dénomination	description
pas de cellules atypiques	Absence de néoplasie	100% cellules saines
ASC (atypical Squamous cells)	Anomalie indéterminée	Quelques cellules atypiques mais pouvant s'expliquer par une réaction inflammatoire.
=> Néoplasie de bas grade		Quelques cellules de forme réduite, de cytoplasme dense souvent roses et donc de fonctionnement atypique.
Lésion de haut grade	Néoplasie de haut grade	Changements marqués de taille et de forme des cellules. Cellules considérées comme anormales.
Carcinome in situ	cancer	Les cellules anormales sont nombreuses, réunies en tumeur mais n'ont pas encore envahi les tissus voisins.

50% cellules saines
50% cellules anormales

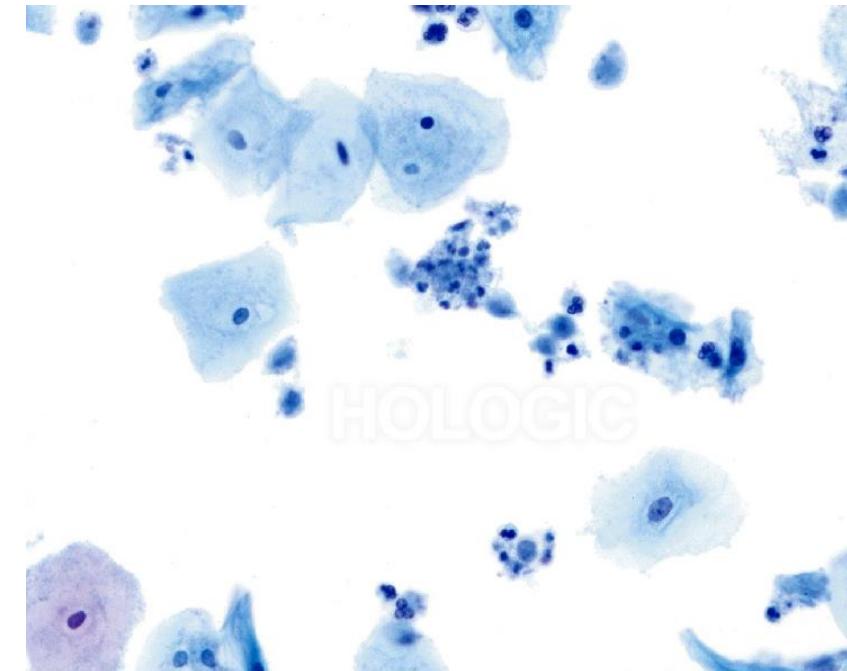
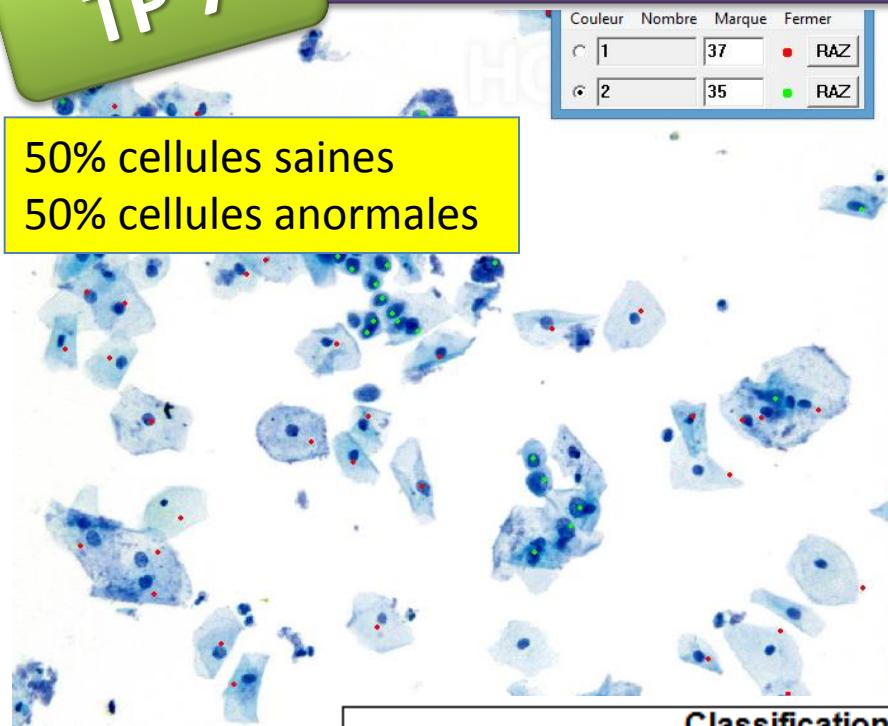
Couleur	Nombre	Marque	Fermer
<input checked="" type="radio"/> cell norm	14	<input type="radio"/> RAZ	
<input type="radio"/> cell anorm	17	<input type="radio"/> RAZ	



Classification Bethesda (cellules malpighiennes)

classification	dénomination	description
pas de cellules atypiques	Absence de néoplasie	100% cellules saines
ASC (atypical Squamous cells)	Anomalie indéterminée	Quelques cellules atypiques mais pouvant s'expliquer par une réaction inflammatoire.
=> Néoplasie de bas grade		Quelques cellules de forme réduite, de cytoplasme dense souvent roses et donc de fonctionnement atypique.
Lésion de haut grade	Néoplasie de haut grade	Changements marqués de taille et de forme des cellules. Cellules considérées comme anormales.
Carcinome in situ	cancer	Les cellules anormales sont nombreuses, réunies en tumeur mais n'ont pas encore envahi les tissus voisins.

50% cellules saines
50% cellules anormales



Classification Bethesda (cellules malpighiennes)

classification	dénomination	description
pas de cellules atypiques	Absence de néoplasie	100% cellules saines
ASC (atypical Squamous cells)	Anomalie indéterminée	Quelques cellules atypiques mais pouvant s'expliquer par une réaction inflammatoire.
		Quelques cellules de forme réduite, de cytoplasme dense souvent roses et donc de fonctionnement atypique.
Lésion de haut grade	Néoplasie de haut grade	Changements marqués de taille et de forme des cellules. Cellules considérées comme anormales.
Carcinome in situ	cancer	Les cellules anormales sont nombreuses, réunies en tumeur mais n'ont pas encore envahi les tissus voisins.

=> Néoplasie de bas grade

10% cellules saines
90% cellules anormales

cell norm 4 RAZ
 cell anorm 29 RAZ

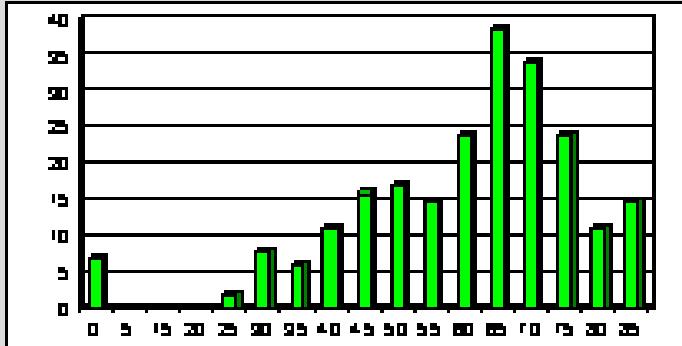
HOLOGIC

HOLOGIC

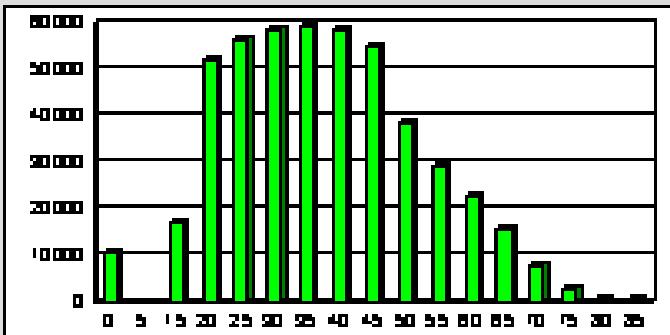
Classification Bethesda (cellules malpighiennes)		
classification	dénomination	description
pas de cellules atypiques	Absence de néoplasie	100% cellules saines
ASC (atypical Squamous cells)	Anomalie indéterminée	Quelques cellules atypiques mais pouvant s'expliquer par une réaction inflammatoire.
Lésion de bas grade	Néoplasie de bas grade	Quelques cellules de forme réduite, de cytoplasme dense souvent roses et donc de fonctionnement atypique.
Lésion de haut grade	Néoplasie de haut grade	Changements marqués de taille et de forme des cellules. Cellules considérées comme anormales.
		Les cellules anormales sont nombreuses, réunies en tumeur mais n'ont pas encore envahi les tissus voisins.

=> carcinome

Document : Un diagnostic efficace



Ages de découverte
du cancer invasif



Ages de pratique
du frottis du col utérin

Document : exploitation

On OBSERVE que l'apparition de cancers du col de l'utérus chez la femme de plus de 55ans coïncide avec une pratique moins fréquente du frottis cervico-vaginal.

DONC le frottis est un moyen efficace de dépister les cancers du col de l'utérus.

BILAN

DEPISTAGE
contrôle, recherche non ciblée par des techniques non invasives.

Dépistage de la mucoviscidose

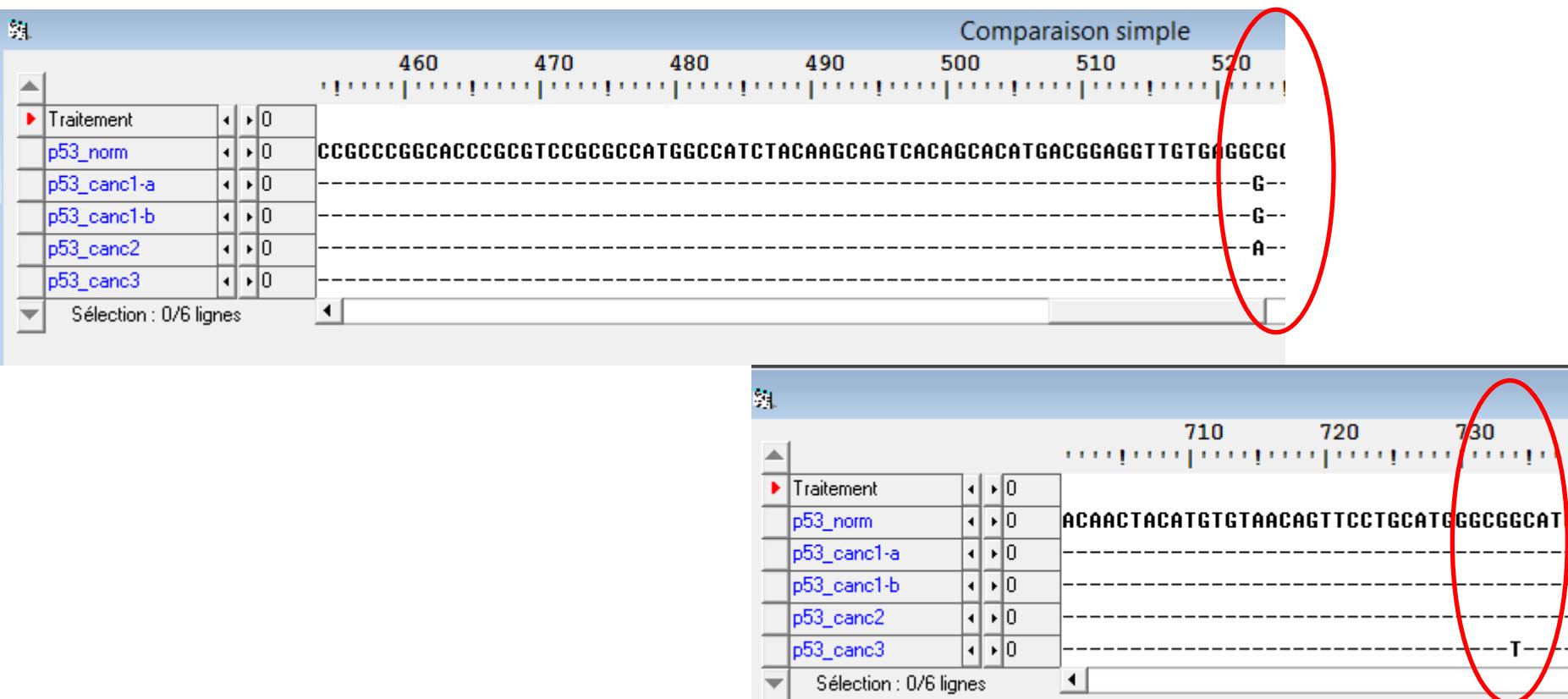


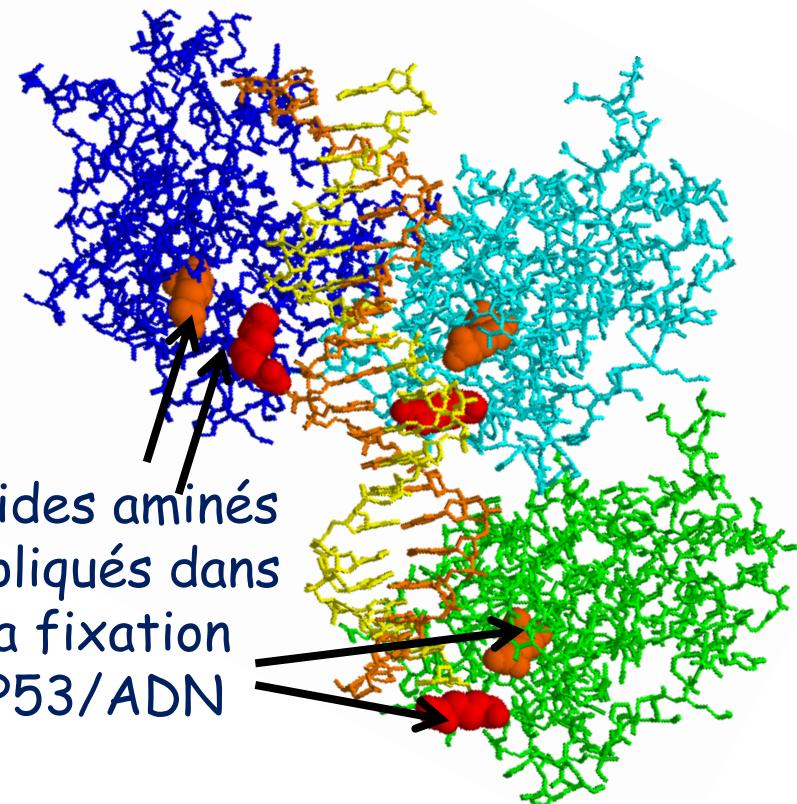
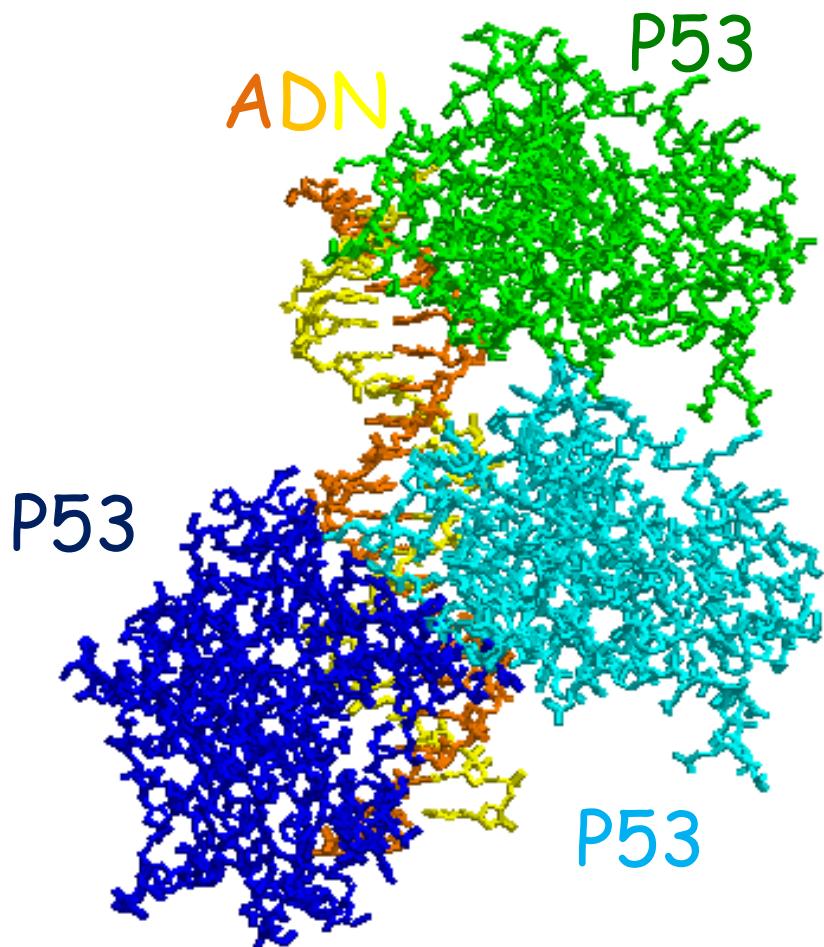
DIAGNOSTIC
techniques permettant de déterminer la cause de symptômes.

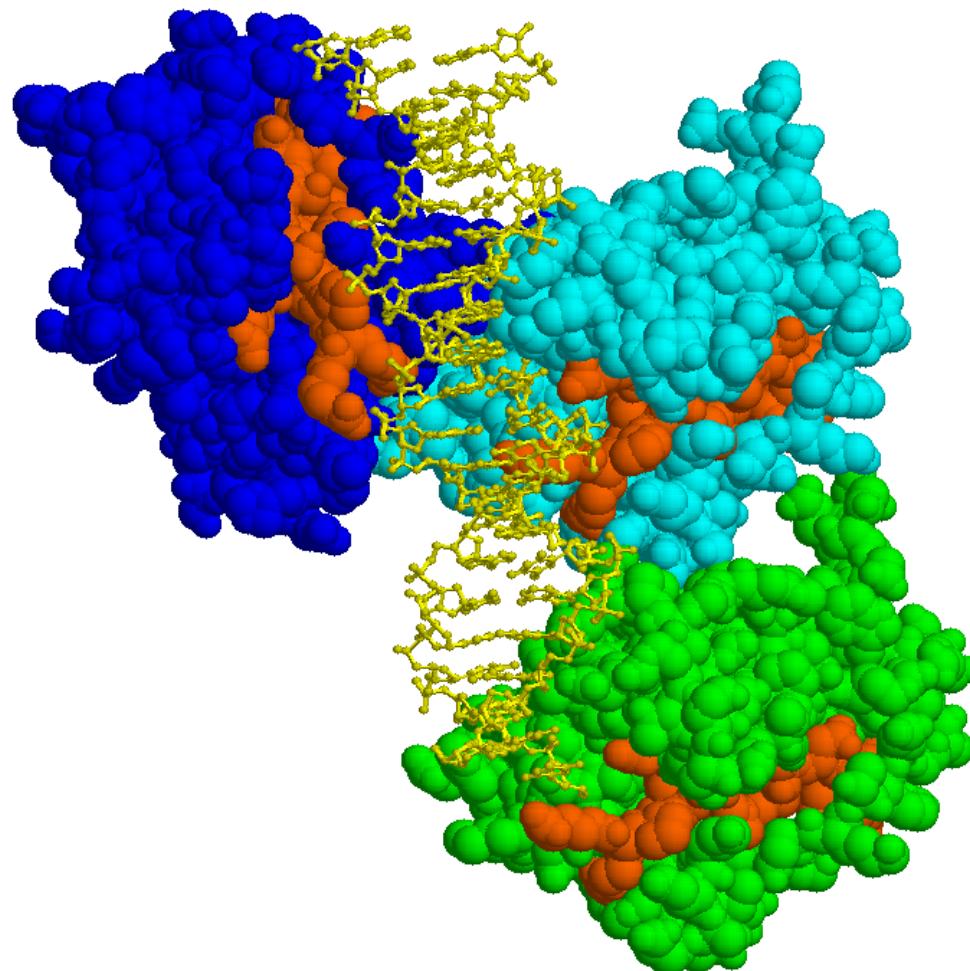
Fille de diagnostiquée pour la mucoviscidose

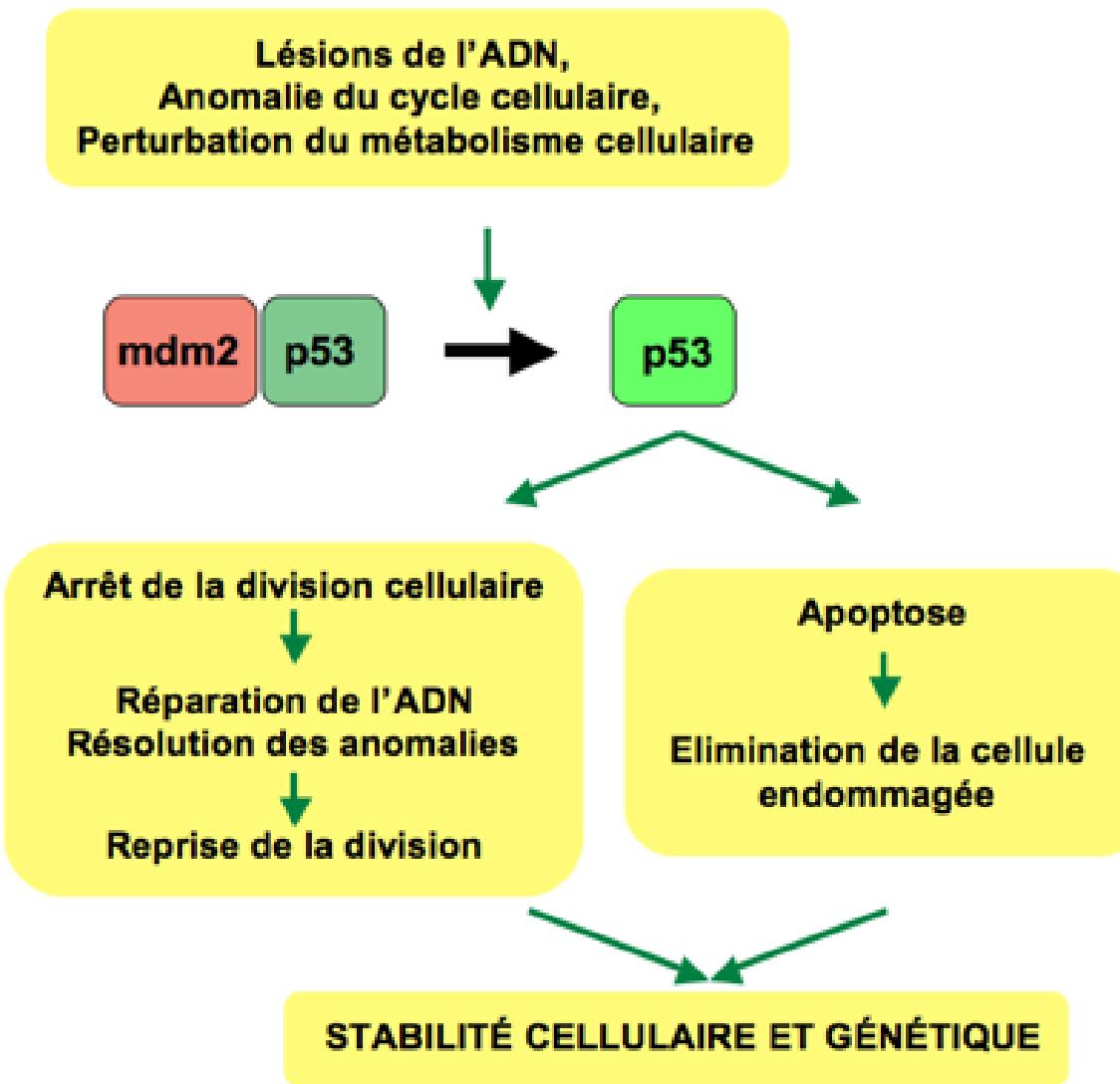


MUTATIONS

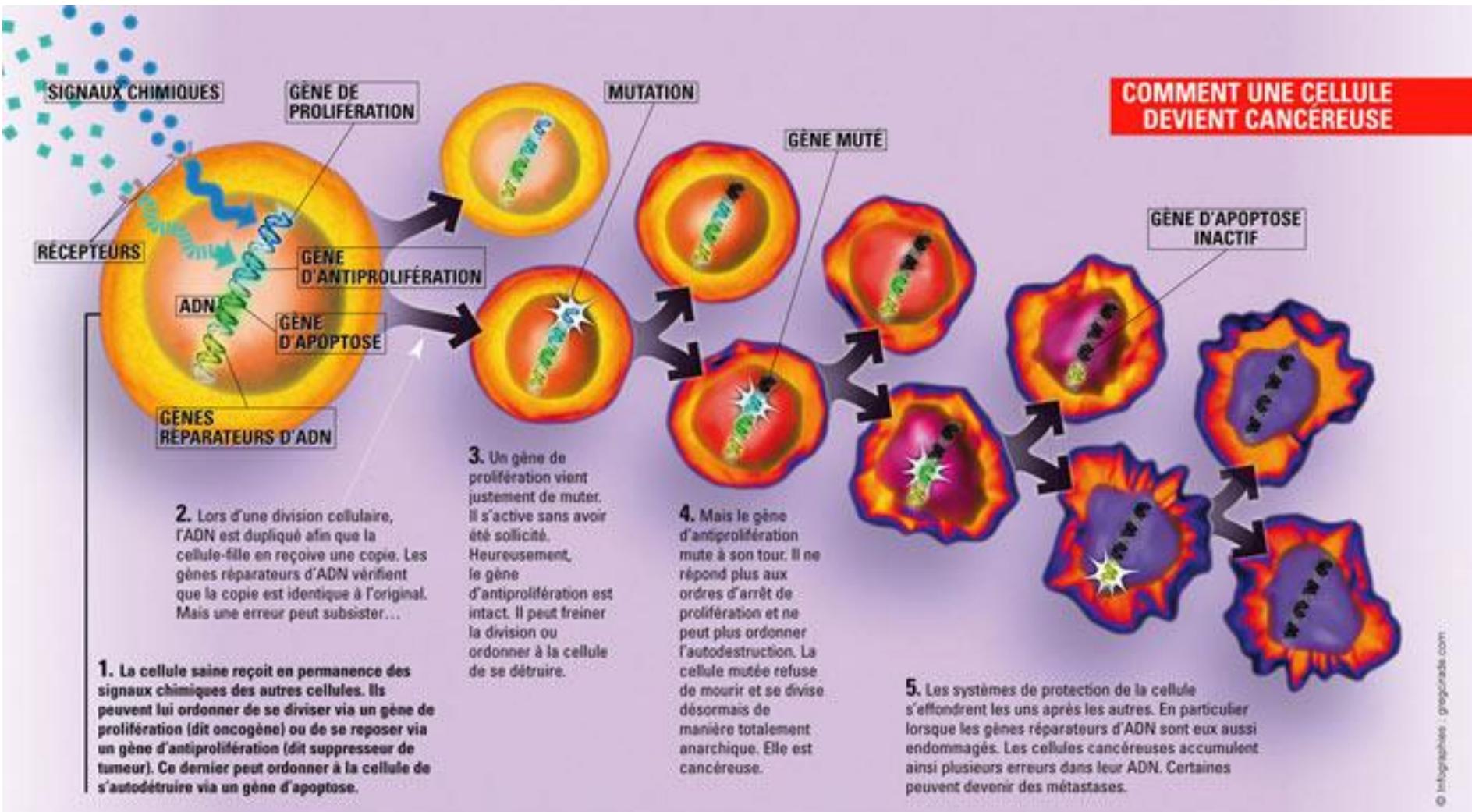








Cancer

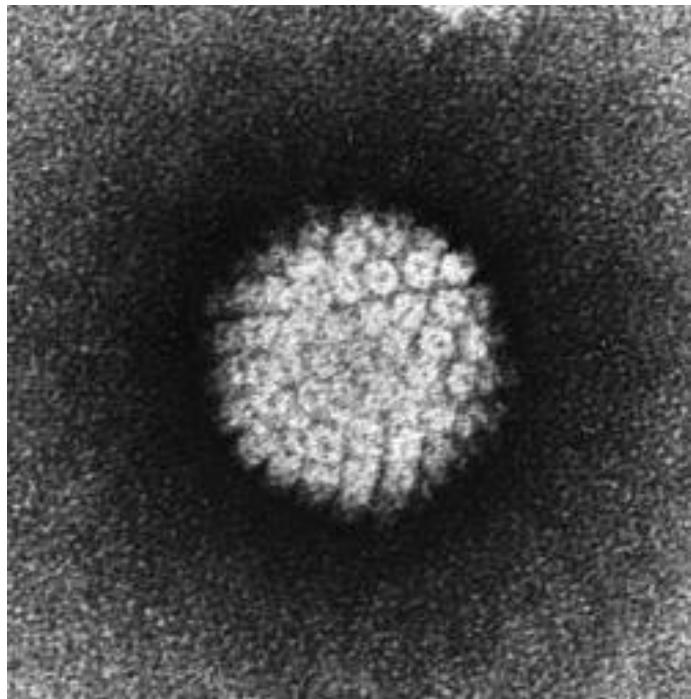


BILAN

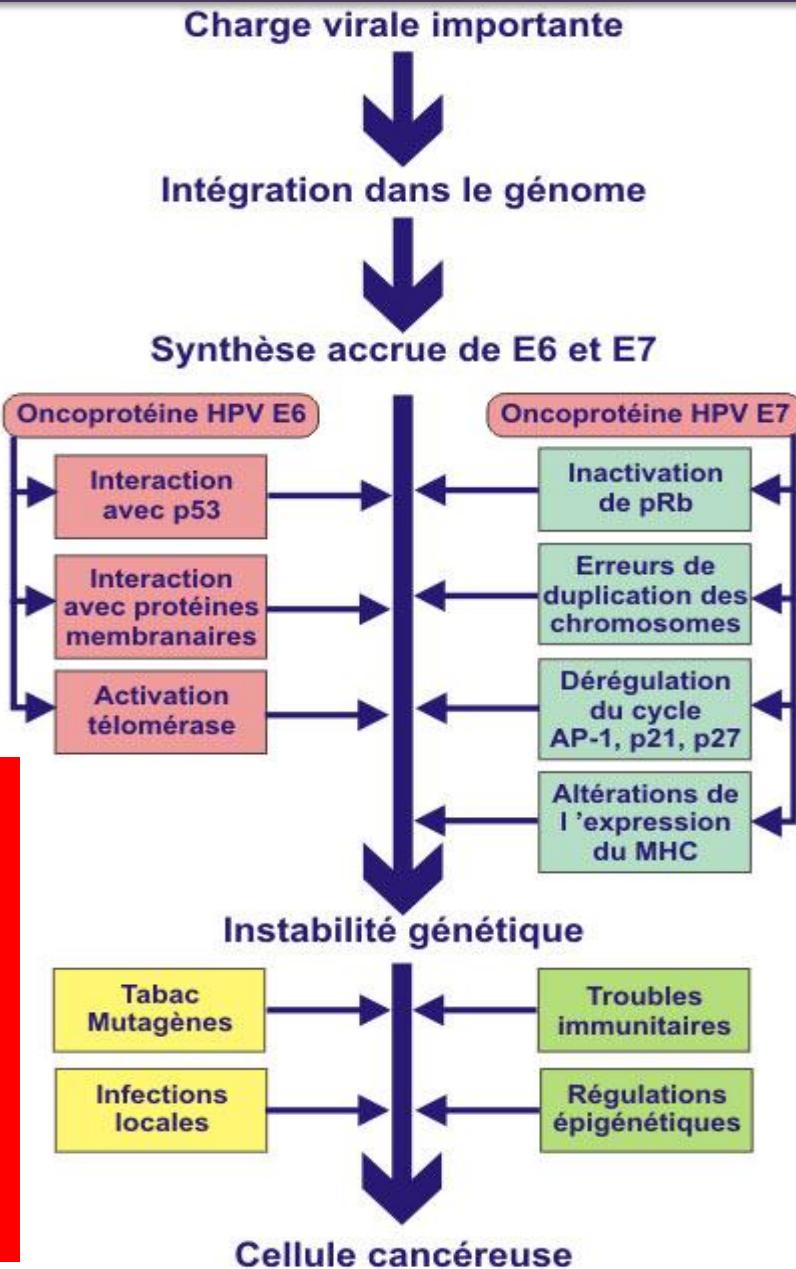
On a établi un lien entre des mutations de la P53 et le cancer du col de l'utérus :

- ① mutation du gène codant pour la P53
- ② P53 ne se fixant pas à l'ADN ne peut plus :
 - réparer l'ADN des cellules mutées ou
 - arrêter leur cycle cellulaire, empêchant la cellule de se diviser ou
 - déclencher leur suicide cellulaire : apoptose.
- ③ Les cellules mutées se divisent, pouvant donner un cancer.

Virus HPV et cancer



Le virus HPV en grande quantité dans les cellules du col de l'utérus transfère des gènes qui les rendent instables.

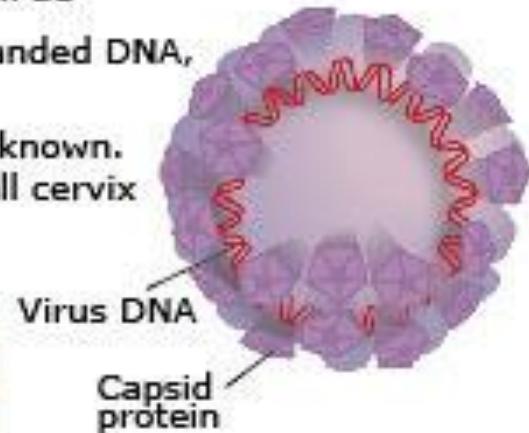


HPV et cancer

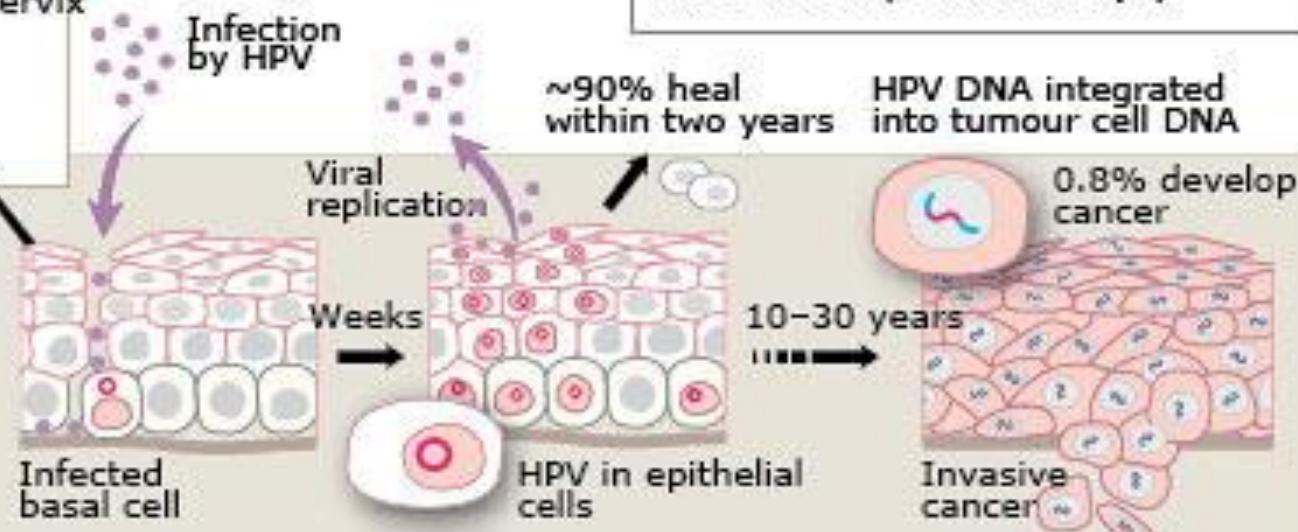
HPV – human papilloma virus

HPV has a circular, double stranded DNA, protected by capsid proteins.

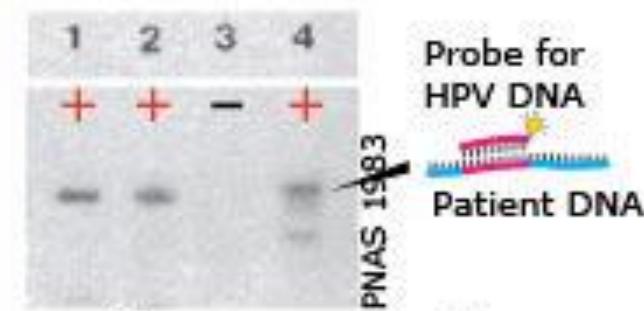
More than 100 HPV-types are known. HPV16 and 18 cause 70% of all cervix cancers.



Infection by HPV
HPV infects epithelial cells in the cervical mucosa. HPV DNA integrates into the cellular genome when causing cancer.



Discovery of HPV DNA in cancer cells



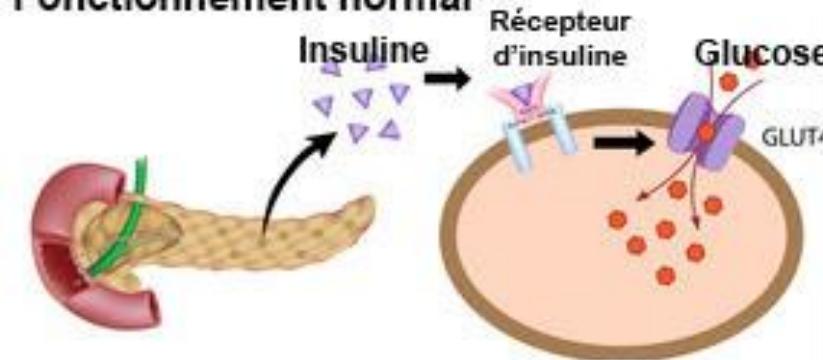
Harald zur Hausen found HPV DNA in patient DNA (+).

3B : variation génétique et santé

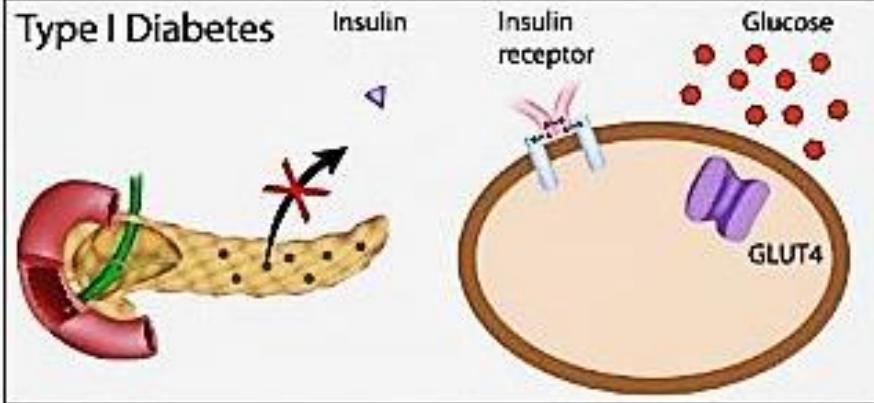
- I. Les mutations somatiques causent des cancers
- II. Les maladies sont souvent multifactorielles

Les 2 types de Diabète

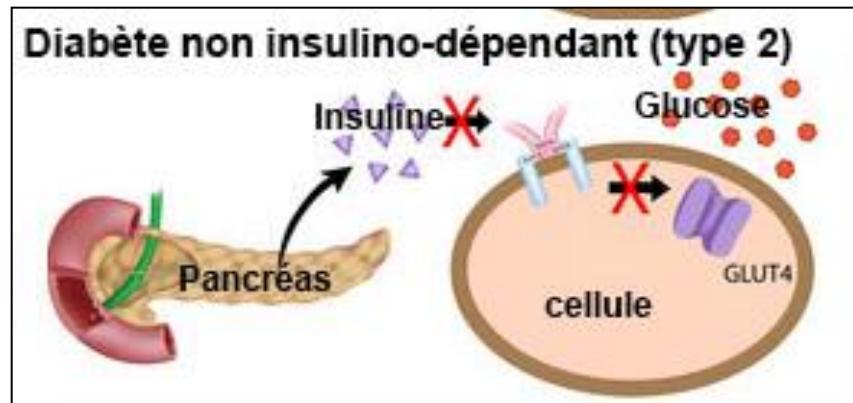
Fonctionnement normal



Type I Diabetes



Diabète non insulino-dépendant (type 2)



Diabète de type 1

- ✓ Apparaît jeune
- ✓ Pas d'insuline : destruction cell pancréatiques
- ✓ Faible corpulence
- ✓ Symptômes : somnolence, soif, urine beaucoup, amaigrissement

Diabète de type 2

- ✓ Apparaît après 40ans
- ✓ Forte insulinémie
- ✓ Souvent lié à une obésité
- ✓ Asymptomatique

Les maladies métaboliques en forte progression

Obésité:

Etude ObEpi
2009

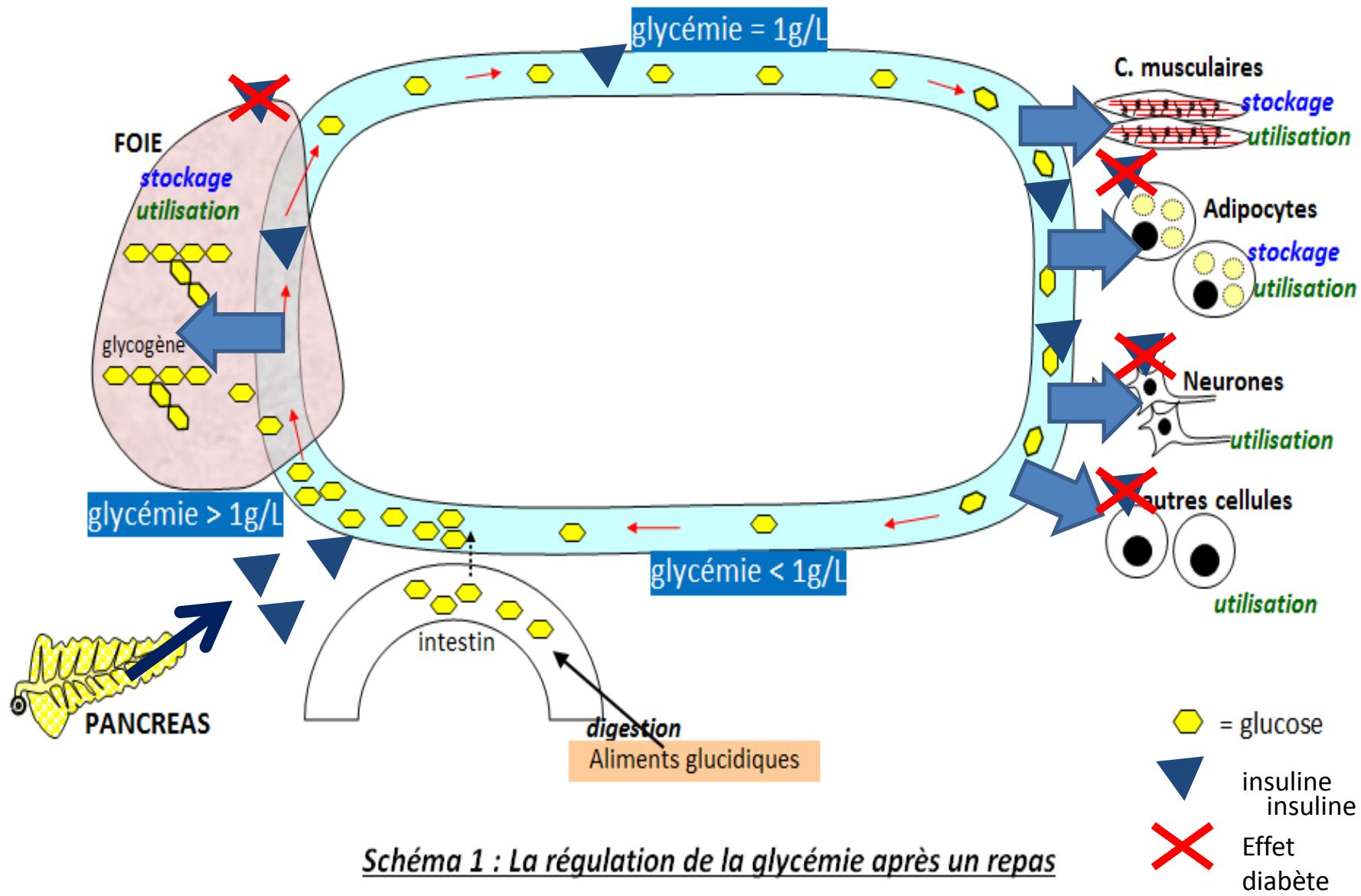


Diabète : + 199 %

1990-2008



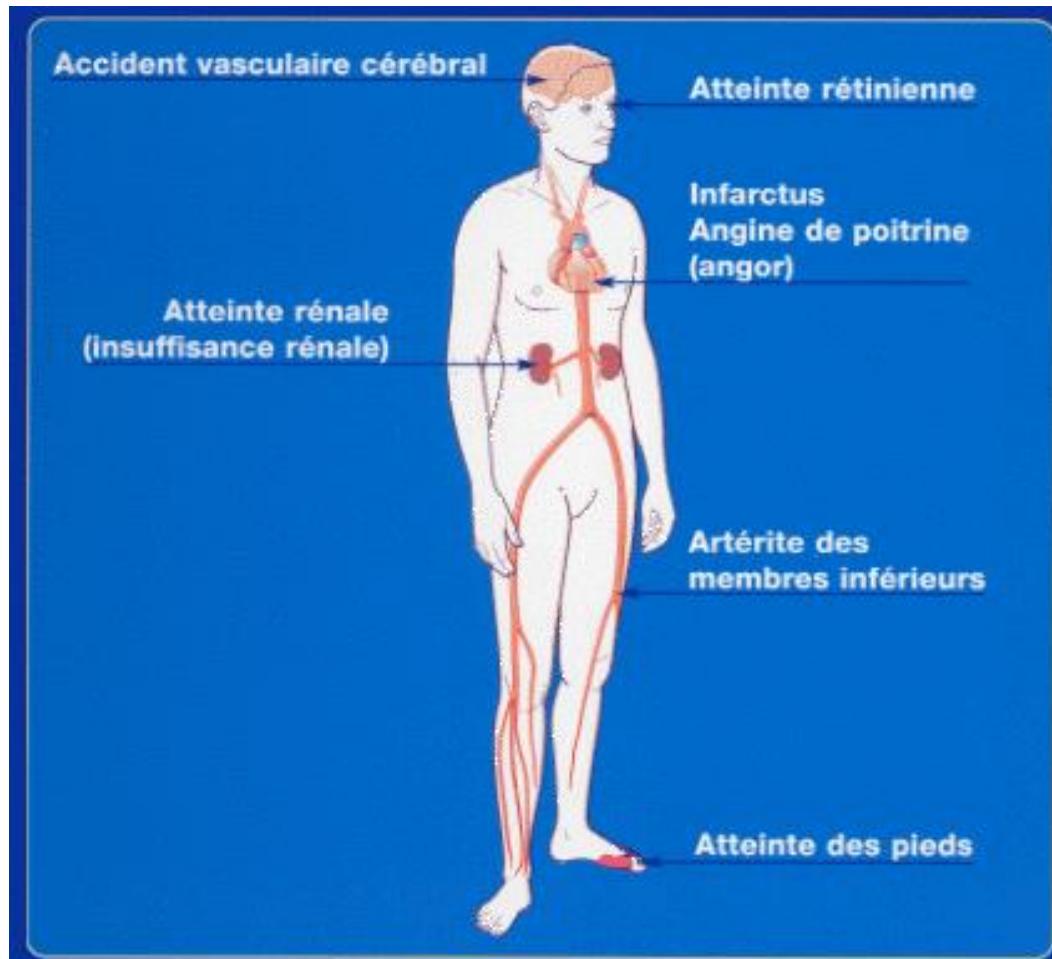
La régulation de la glycémie



DEFINITION : Le Diabète

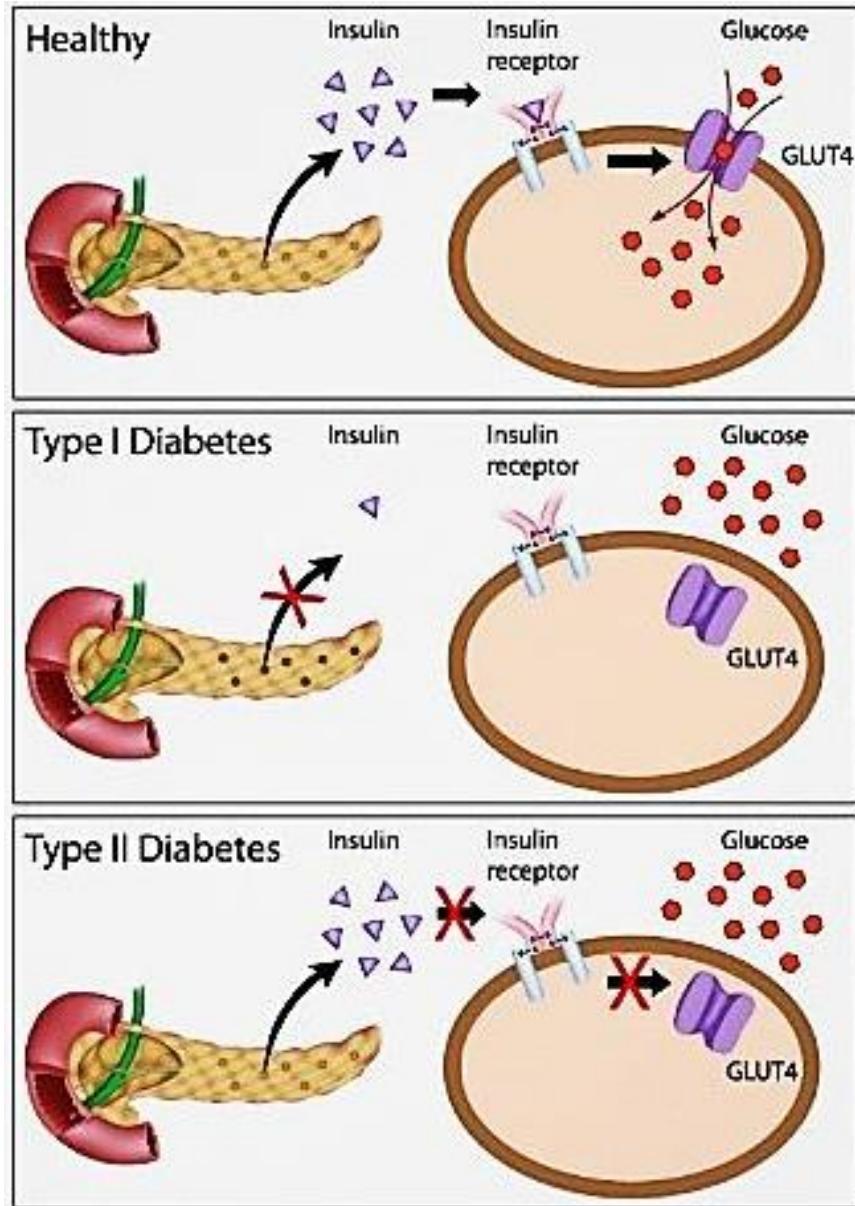
DIABETE

Pathologie chronique caractérisée par un taux anormalement élevée de glucose dans le sang.

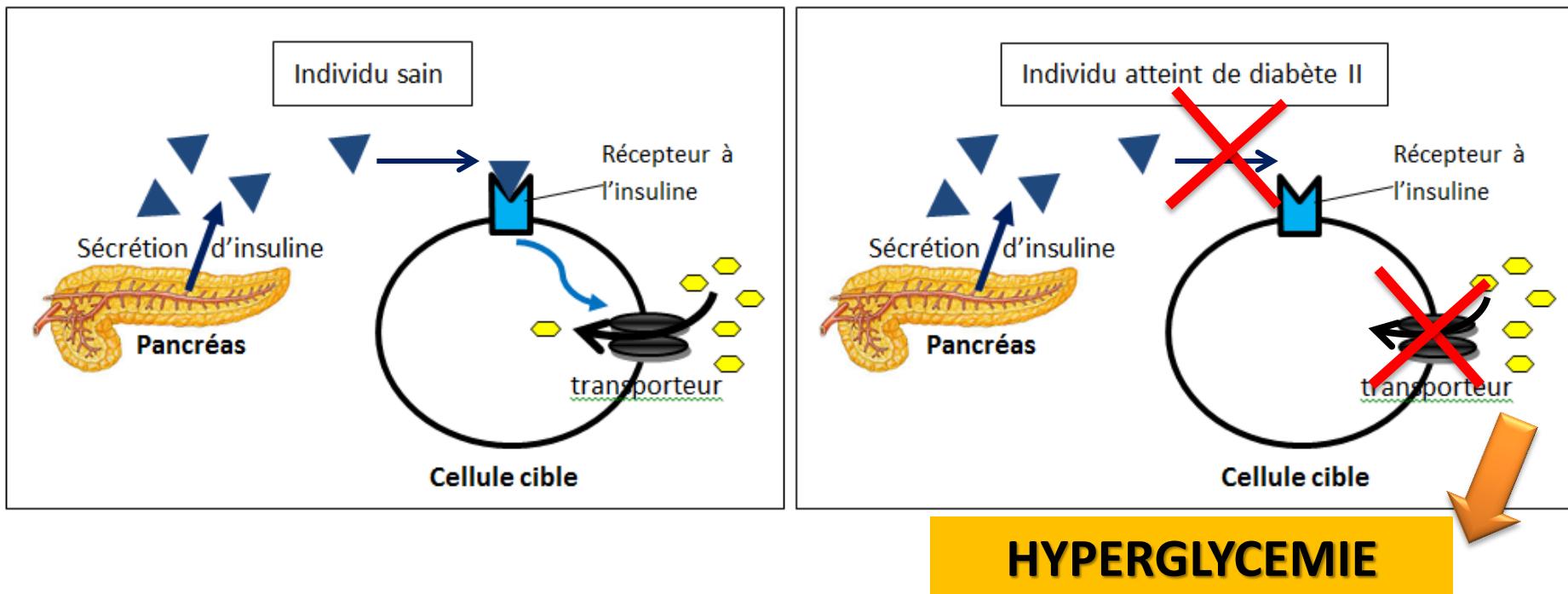


Les 2 types de Diabète

Diabète de type1	<ul style="list-style-type: none">✓ Apparaît jeune✓ Pas d'insuline par destruction des cellules pancréatiques✓ Faible corpulence✓ Symptomatique : somnolence, soif, urine beaucoup, amaigrissement
Diabète de type2	<ul style="list-style-type: none">✓ Apparaît après 40ans✓ Forte insulinémie✓ Souvent lié à une obésité✓ Asymptomatique



La régulation de la glycémie



HYPERGLYCEMIE

DM : le diabète de type II

2/



VOUS N'ÊTES PAS SEUL FACE AU DIABÈTE
Accompagner, informer, défendre

QUEST-CE QUE LE DIABÈTE ?

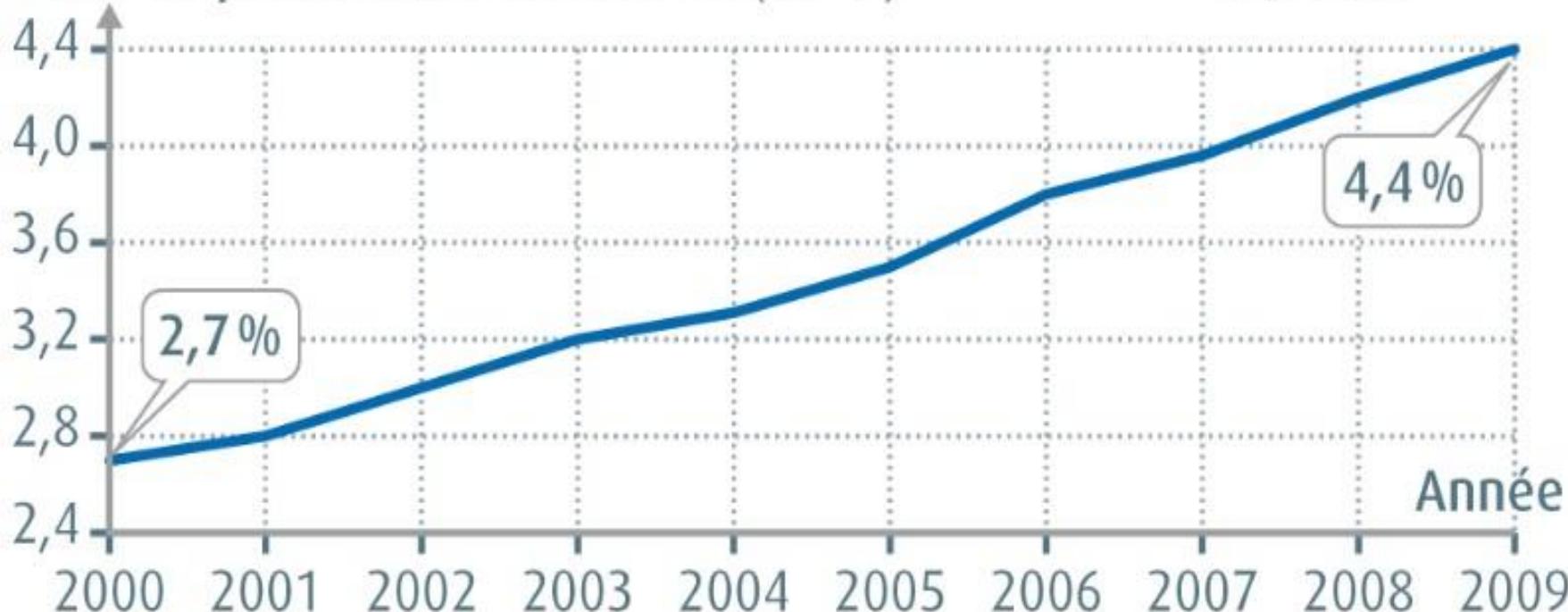
JE SUIS DIABÉTIQUE

DOSSIERS

LA RECHERCHE

L'ASSOCIATION AFD

Taux de prévalence du diabète (en %)



Le Diabète 2 dans le monde

millions de
diabétiques

Le diabète dans le monde

350
300
250
200
150
100
50
0

- Pays en voie de développement
- Pays développés
- Monde

1995 2000 2025

Les diabétiques sont en constante augmentation mais 6 fois plus nombreux dans les pays développés.

DONC le diabète a aussi une origine environnementale.

DM : Diabète de type II

Doc 1 : L'épidémiologiste compare la fréquence d'une maladie au sein d'un groupe de personnes exposées à un agent suspect à celle d'un groupe de personnes non exposées.

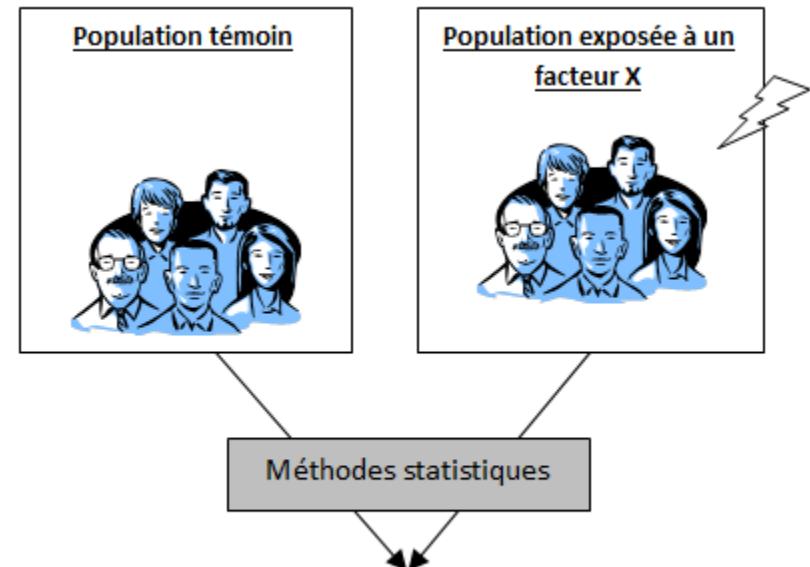
Les études épidémiologiques sont en général réparties en trois catégories, ou contiennent trois parties :

- descriptive : recueillir des informations sur le nombre de cas et les caractéristiques d'une pathologie.
- analytique : recherche les déterminants de cette pathologie (vise habituellement à proposer et/ou vérifier des hypothèses de liens de cause à effet susceptibles de déboucher sur des propositions de solution).
- évaluative : mesurer l'impact d'une politique de santé publique.

Ces dernières peuvent être menées directement au sein des populations (elles sont dites d'*observation*), ou dans un cadre contrôlé, elles sont alors dites expérimentales (un terme souvent synonyme d'*essais cliniques* ou *communautaires de traitements et autres interventions*).

Source : wikipedia

Un exemple d'étude épidémiologique



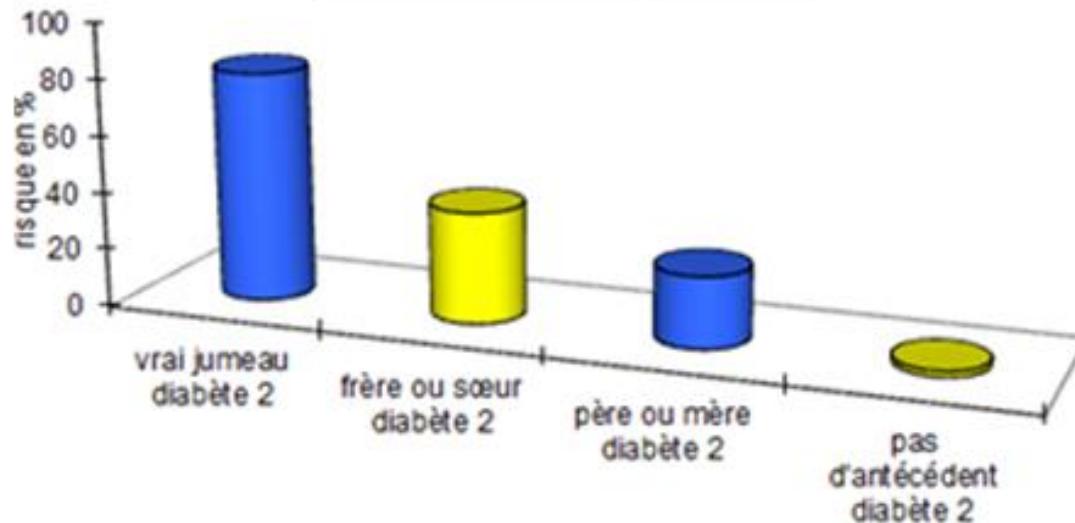
La présence de certains gènes augmente le risque de déclenchement du diabète.

DONC on parle de gènes de prédisposition.

DM : Diabète de type II

3/

Doc 1 - Histogramme du risque de développer un diabète de type II selon les antécédents familiaux



Plus le lien de parenté est étroit, plus le risque de développer un diabète.

DONC le diabète a une origine génétique.

Diabète2 livre p324-325

Gene et chromosome	Nom du variant allélique	Fonction de la protéine	Population étudiée	Année	Facteur de risque pour le diabète de type II
Calpain 10 chromosome 2	SNP43/19/63	Protéase	239 familles Américains d'origine mexicaine	2000	x 3
Calpain 10 chromosome 2	SNP43/19/63	Protéase	468 Indiens d'Amérique	2002	x 5,8 à 6,5
PPAR gamma chromosome 3	Pro12Ala	Contrôle de l'expression génétique	Analyse statistique regroupant de nombreuses publications (incluant 32,849 cas de diabètes de type II et 47,456 contrôles)	2009	x 0,8
Kir6.2 chromosome 11	Glu23Lys	Canal à potassium	225 individus caucasiens	1996	x 1
Kir6.2 chromosome 11	Glu23Lys	Canal à potassium	2 486 Britanniques	2003	x 1,2
Kir6.2 chromosome 11	Glu23Lys	Canal à potassium	490 individus souffrant d'intolérance au glucose	2004	x 6

Gènes de prédisposition au diabète de type II.

4/ La présence de certains gènes augmente le risque de déclenchement du diabète.

DONC ces gènes de prédisposition sont la composante génétique du diabète.

DM : Diabète de type II

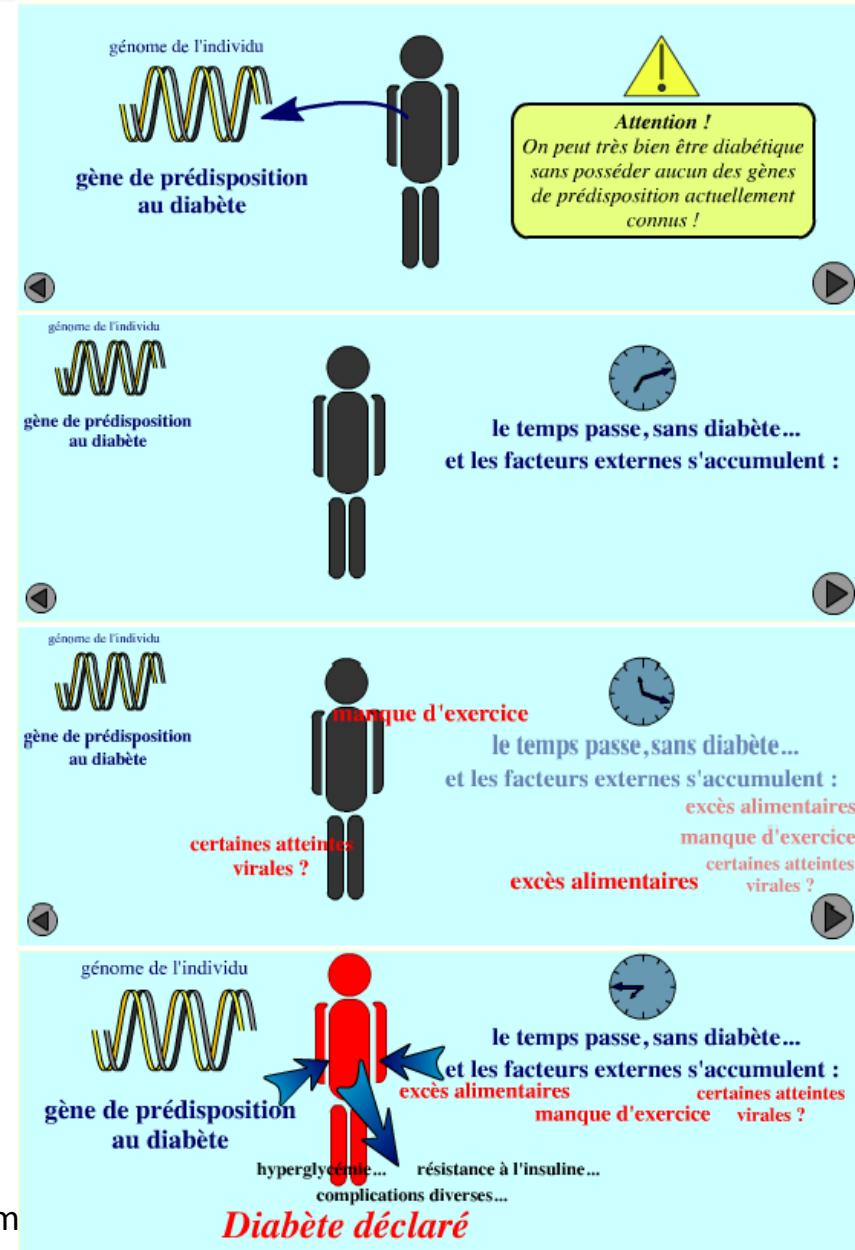
5/

gène de prédisposition :

Gène dont la présence augmente le risque d'apparition d'une maladie.

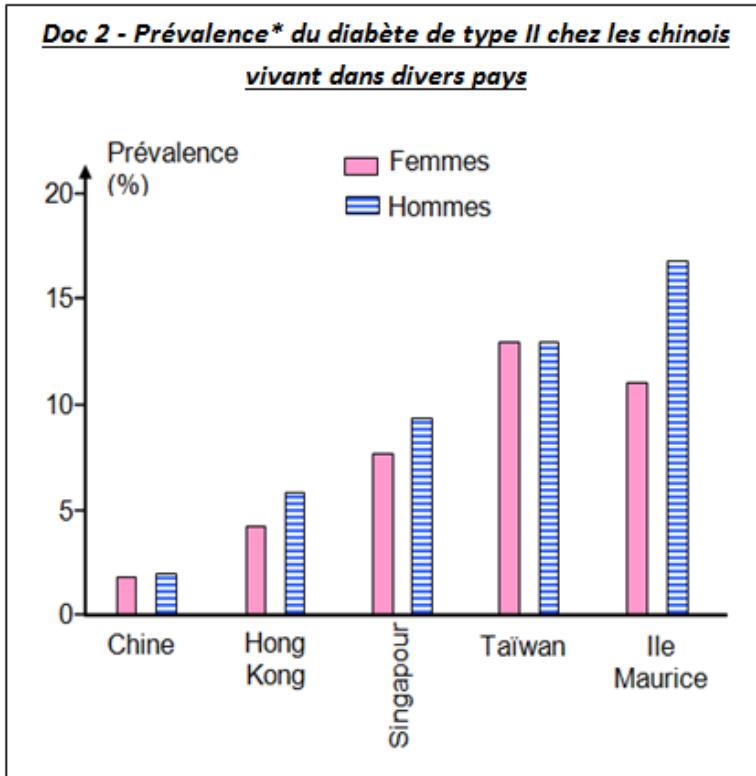
6/

Ces gènes ne causent pas le diabète directement (comme dans xeroderma), leur présence augmente le risque d'apparition de la maladie.



DM : Diabète de type II

7/



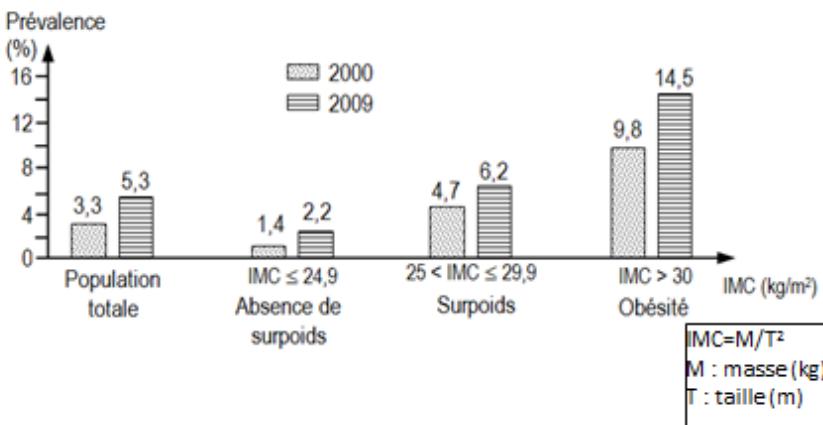
Le risque de développer un diabète est plus important chez un chinois habitant à Taiwan qu'en Chine.

DONC pour un même géno^{me}, le lieu de résidence influe sur l'apparition de la maladie. L'environnement agit donc.

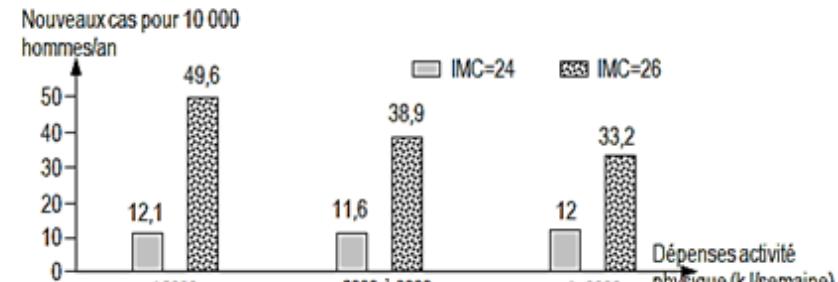
DM : Diabète de type II

7/

Doc 3 : Histogramme de la prévalence dans la population française du diabète type2 en fonction de l'IMC (indice de masse corporelle)



Doc 4 : Histogramme de la prévalence dans la population française du diabète type2 en fonction de l'IMC et de l'activité physique



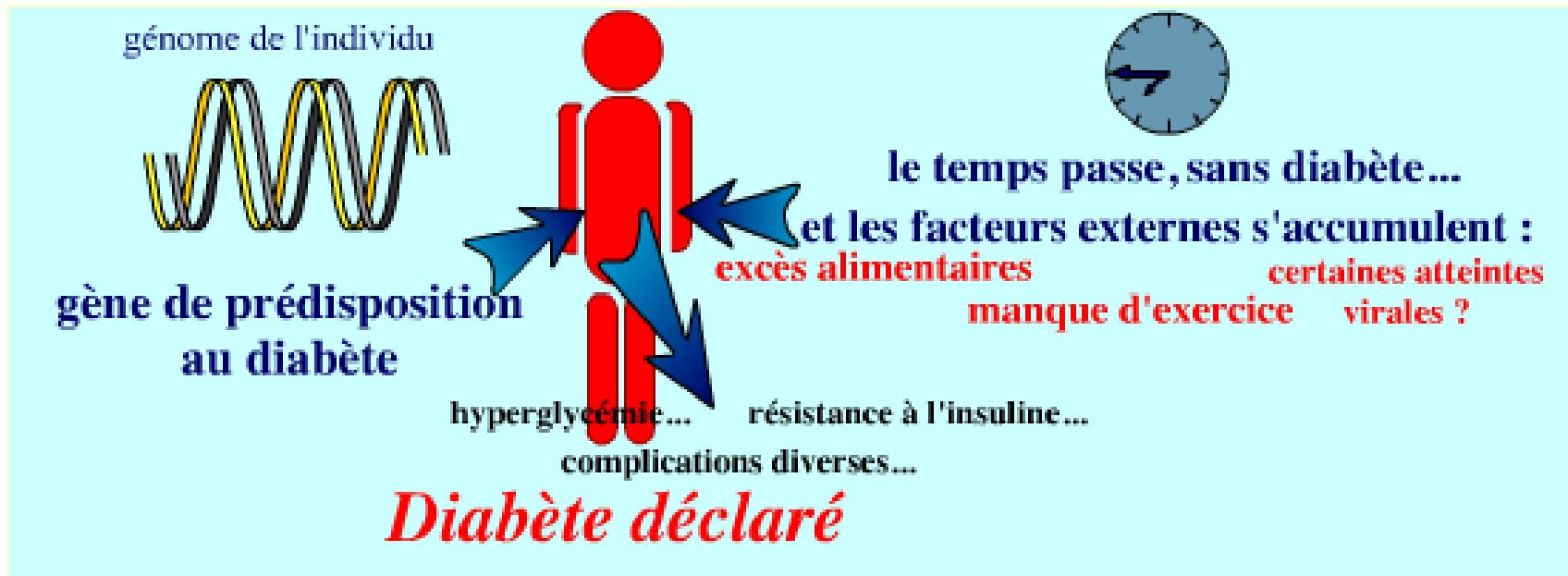
*Prévalence = en épidémiologie, nombre de personnes atteintes d'une certaine maladie à un moment donné dans une population donnée

L'IMC élevé et l'absence d'activité physique augmentent la prévalence.

DONC des facteurs de l'environnement augmentent l'apparition du diabète.

DM : Diabète de type II

8/



Le diabète est donc une maladie multifactorielle :

- Gènes de prédisposition
- Environnement

3B : variation génétique et santé

- I. Les mutations somatiques causent des cancers
- II. Les maladies sont souvent multifactorielles
- III. Les mutations rendent les bactéries résistantes aux antibiotiques

LES ANTIBIOTIQUES UTILISÉS À TORT ILS DEVIENDRONT MOINS FORTS

Vidéo pub

Rhinopharyngites, angines, bronchites :
aider son corps
à se défendre, ça s'apprend



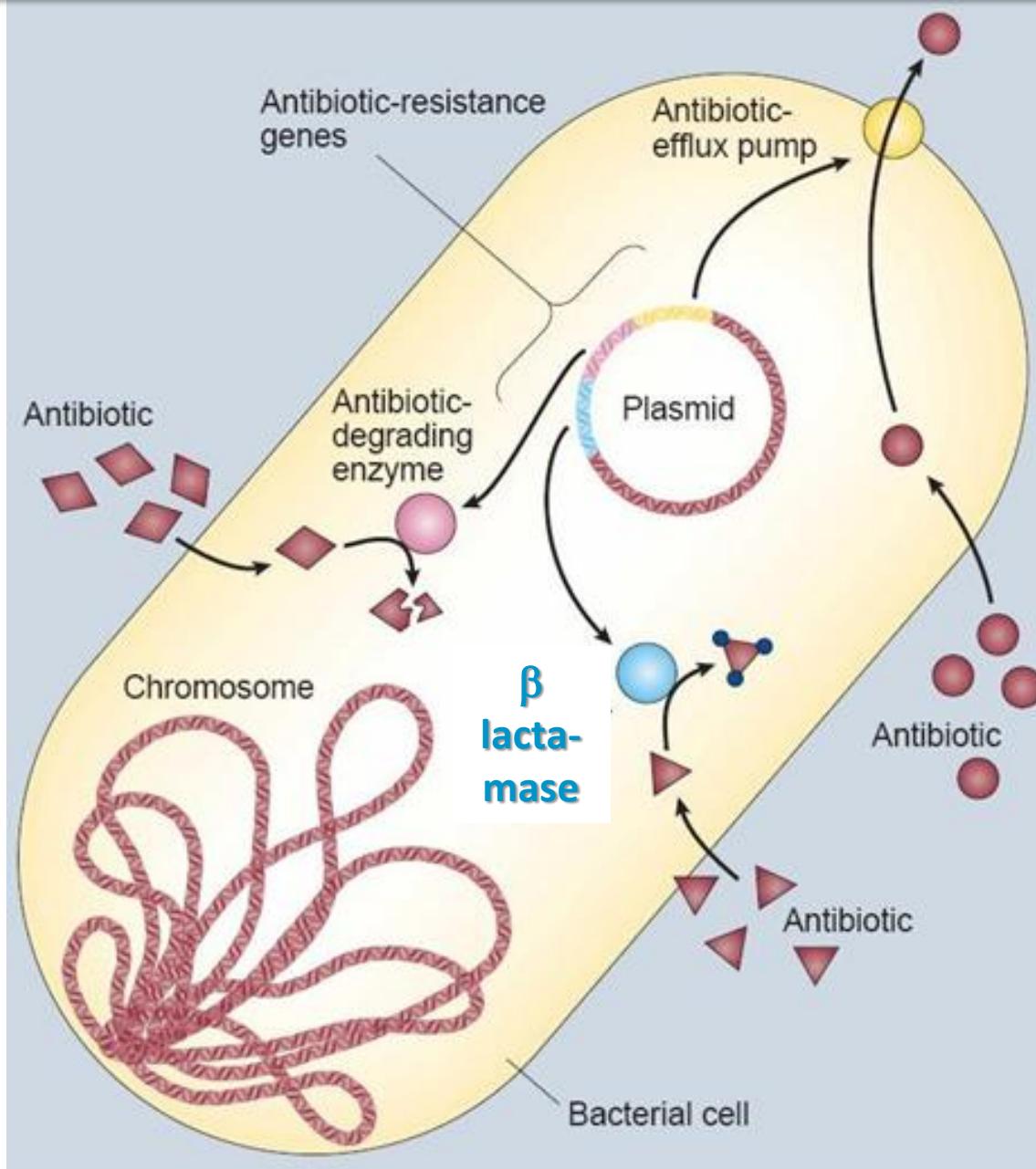
RHINOPHARYNGITES, ANGINES, BRONCHITES
LES ANTIBIOTIQUES
C'EST PAS AUTOMATIQUE

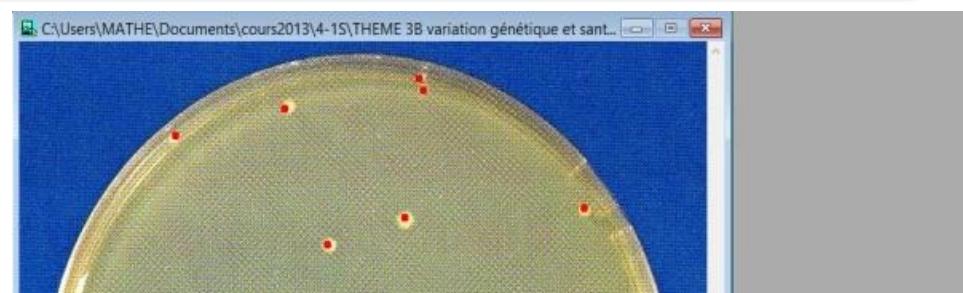
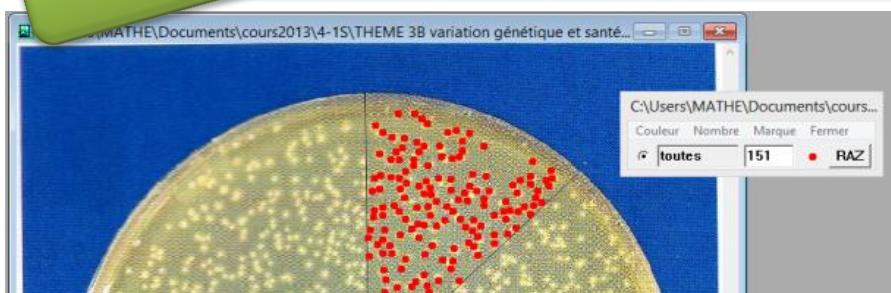
Comparaison de séquences de gènes bactériens codant pour la β lactamase

Les bactéries résistantes présentent toutes une mutation du gène codant pour la β lactamase.

DONC la résistance a une origine génétique.

Résistance bactérienne





Les mutations sont spontanées et aléatoires.

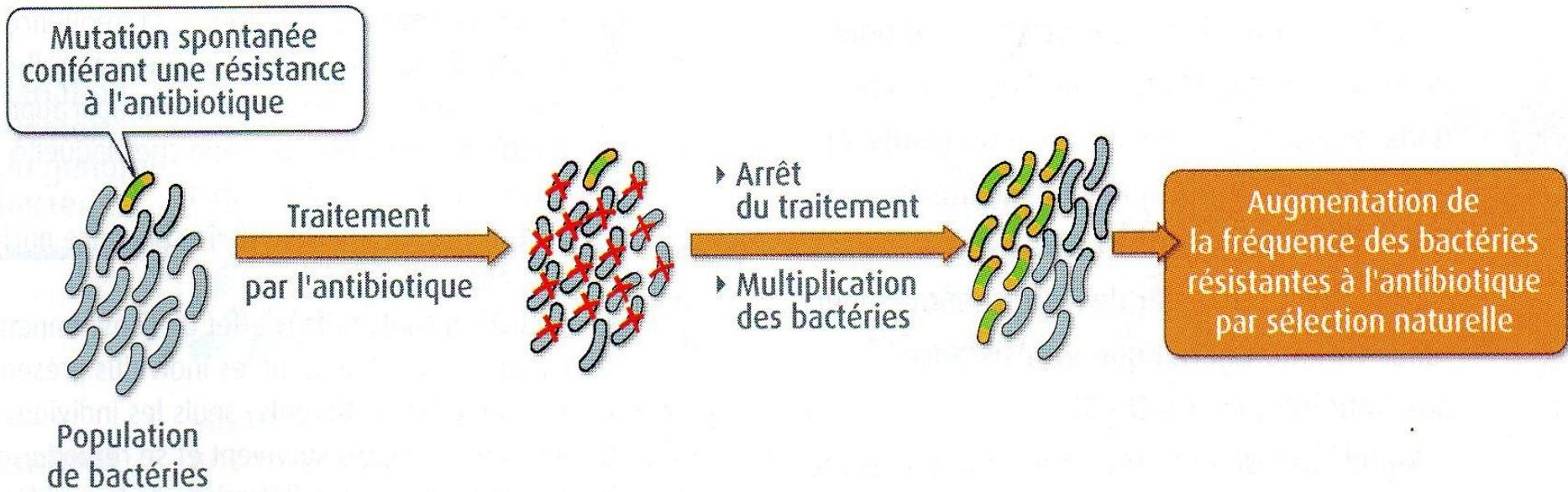


Seules les bactéries résistantes survivent.



sans streptomycine	avec streptomycine
151 colonies sur 1/8 de boîtes	18 colonies
Soit $151 \times 8 = 1200$ colonies	Soit 2% environ

Résistance bactérienne : SELECTION NATURELLE

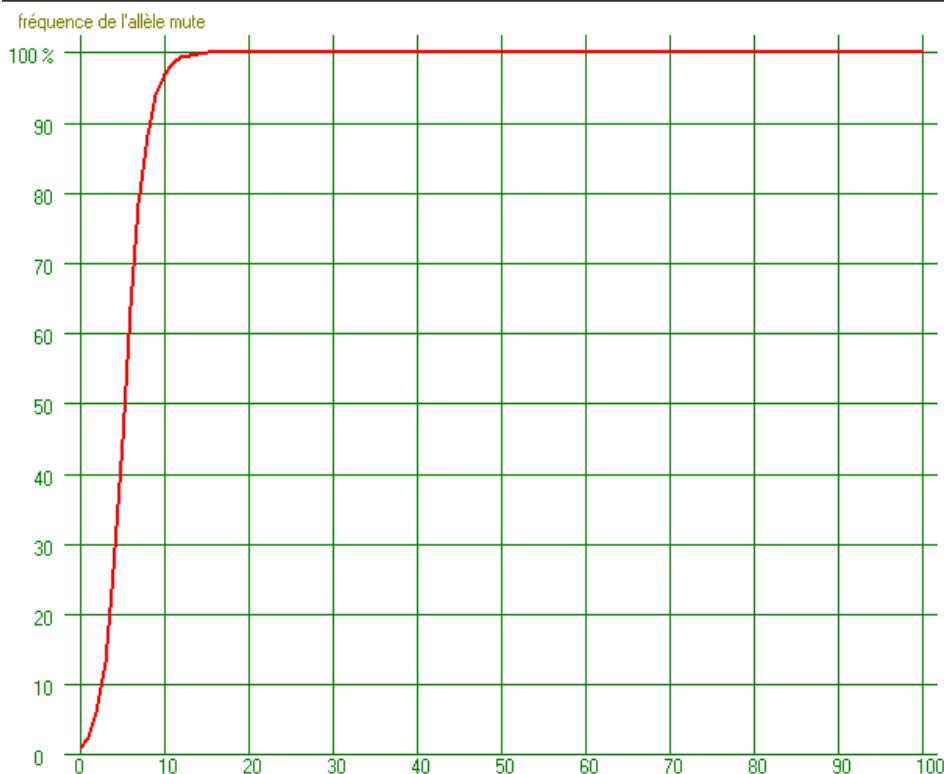


L'évolution de la résistance à un antibiotique dans une population de bactéries.

Dans un milieu avec antibiotiques :

- ① les bactéries résistantes survivent plus,
- ② se reproduisent plus
- ③ donc transmettent plus l'allèle codant pour la protéine résistante.
- ④ Leur nombre augmente donc.

Evolution de la fréquence de l'allèle SHV2 dans un milieu avec antibiotique



Conclusion :



Pas d'antibiotiques contre les virus.

Suite à la surconsommation et le mauvais usage des antibiotiques, des nouvelles bactéries résistantes aux antibiotiques se développent. Pour préserver l'efficacité des antibiotiques, il faut les utiliser à bon escient. Demandez conseil à votre médecin et suivez toujours le traitement prescrit.



LE GOUVERNEMENT
DU GARNIER-DUCRET DE L'INSTITUT
NATIONAL DE LA SANTE
Direction de la santé