

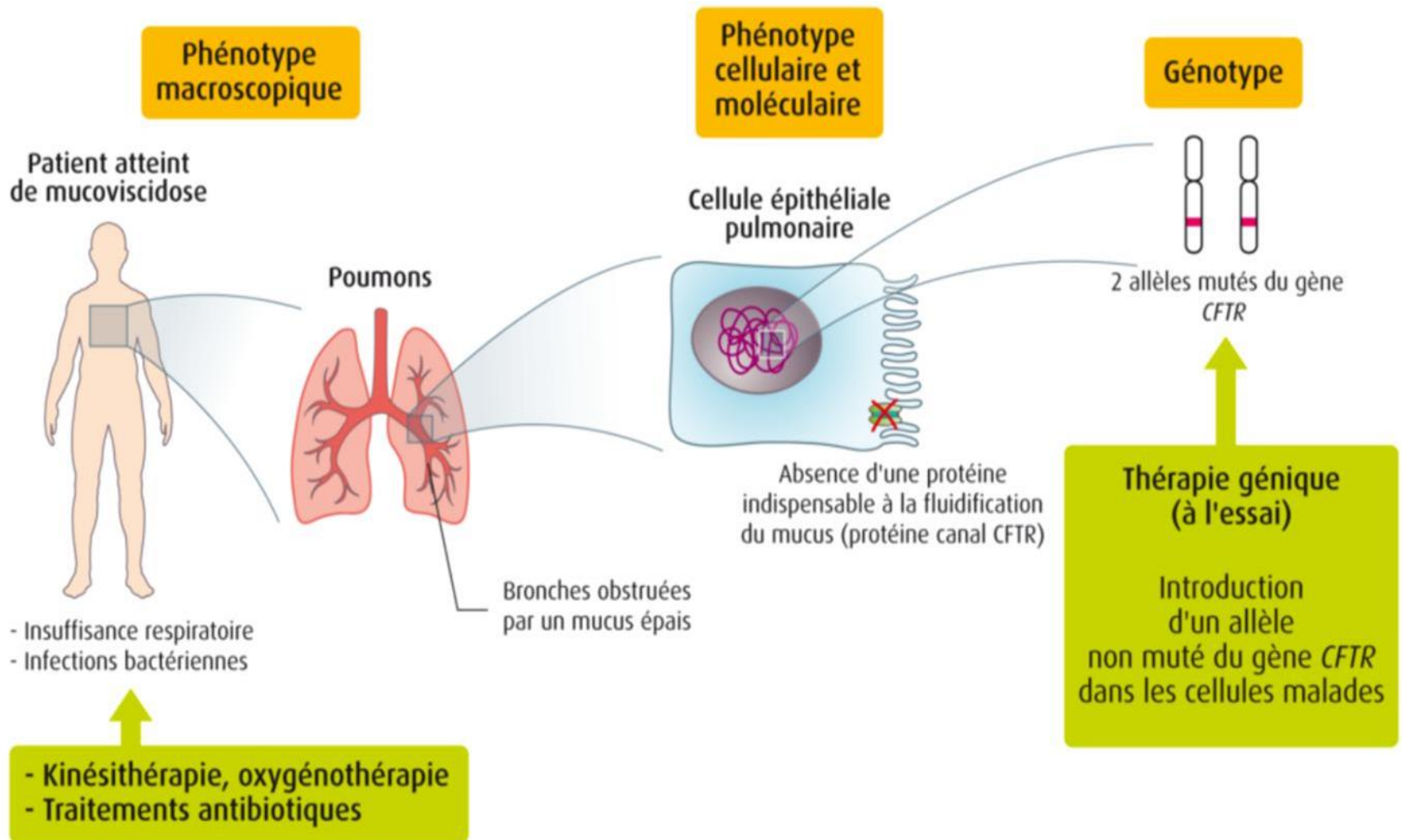


## CHAP 5 :

# VARIATIONS GENETIQUES ET SANTE



# Rappels



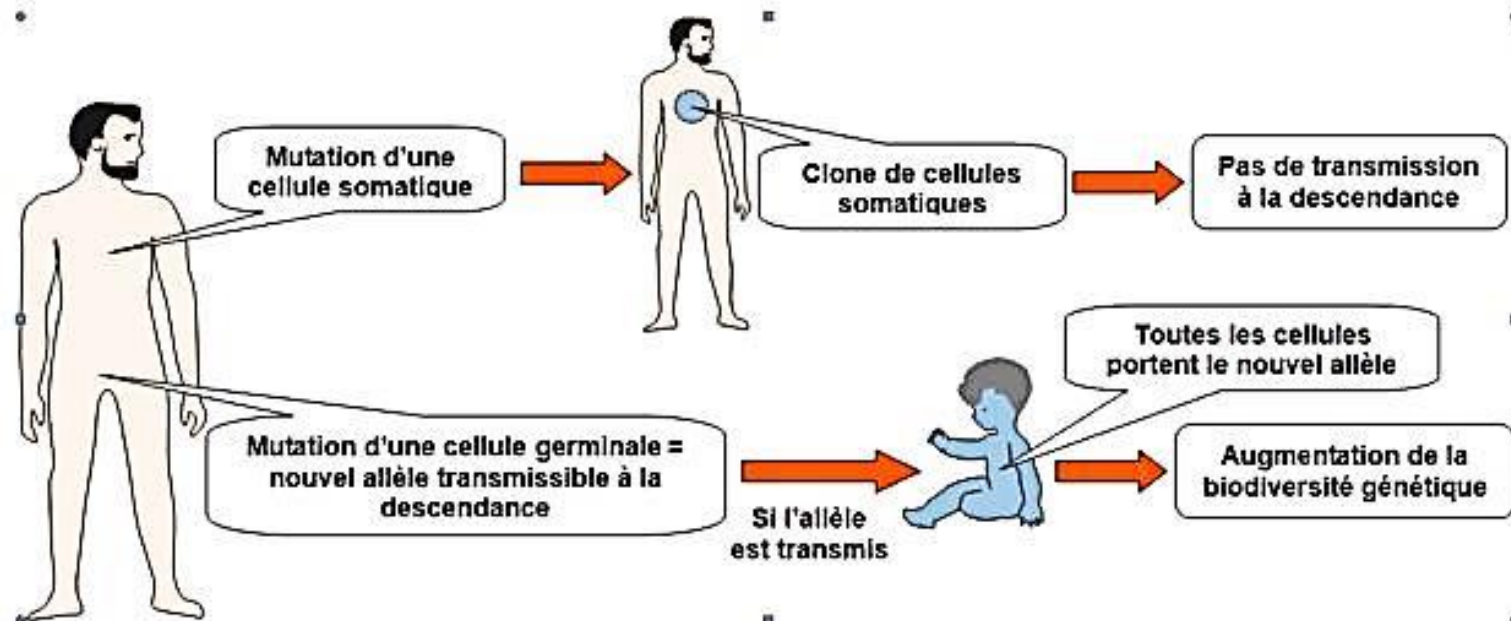
# DEFINITIONS

## Mutation somatique :

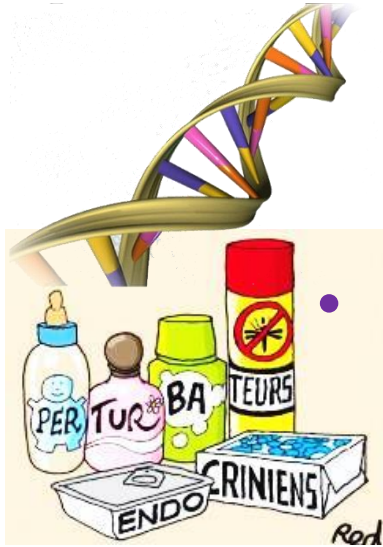
Mutation d'une cellule  $2n$  (diploïde) du corps.

## Mutation germinale

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



# Problématiques



- De quels facteurs dépend l'apparition de pathologies ?

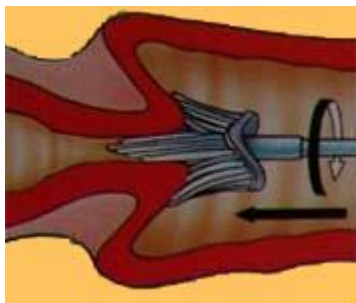
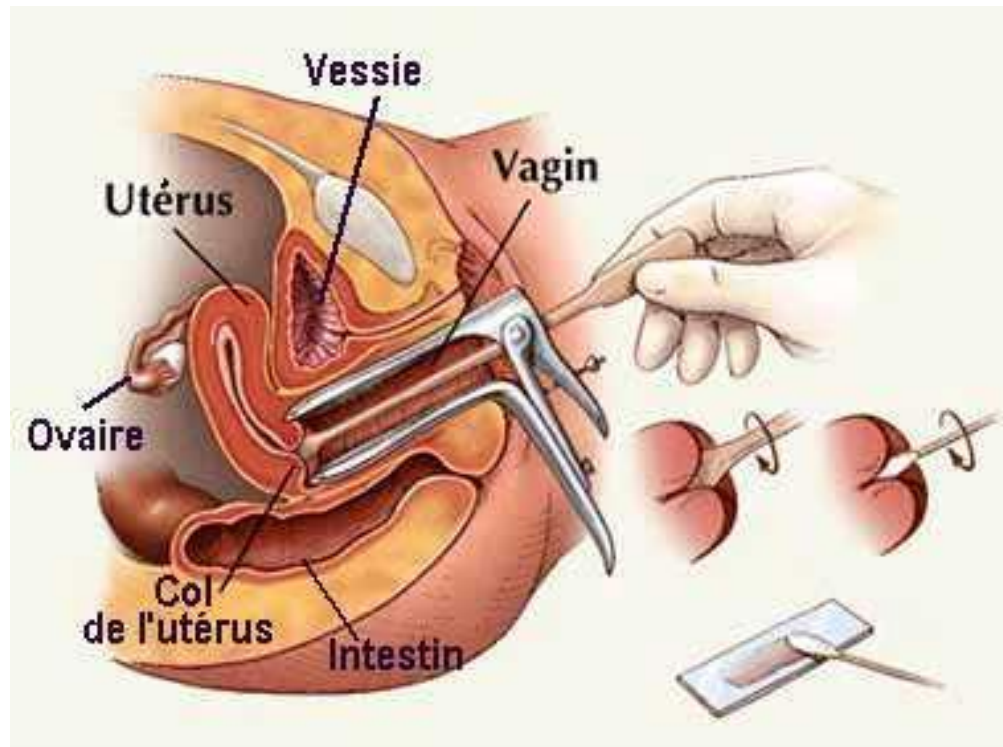


- Comment expliquer la résistance de bactéries aux antibiotiques ?

## 3B : variation génétique et santé

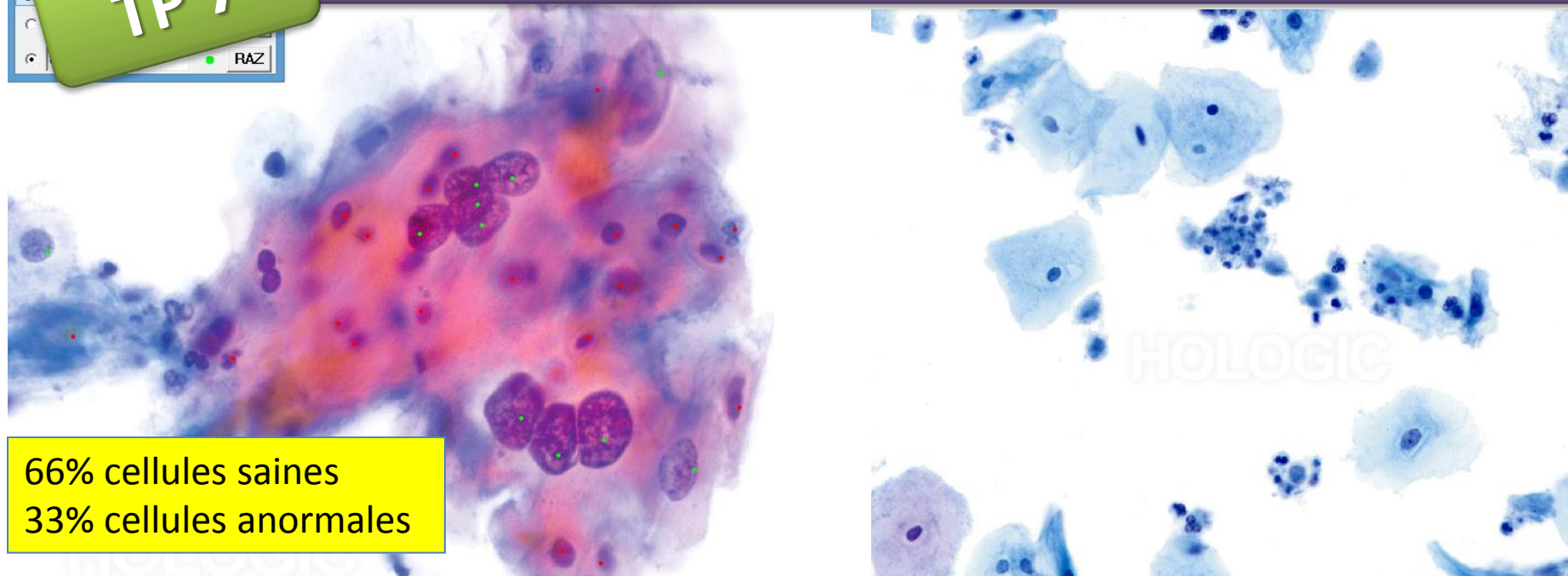
### I. Les mutations somatiques causent des cancers

# Frottis cervico-vaginal



# TP 7

## Frottis cervico-vaginal 1



66% cellules saines  
33% cellules anormales

### Classification Bethesda (cellules malpighiennes)

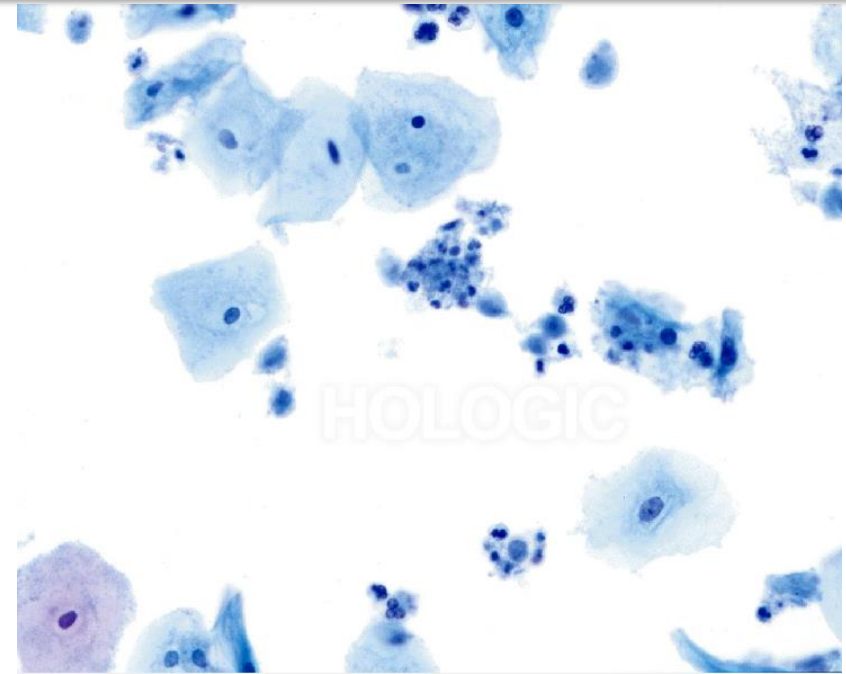
classification	dénomination	description
pas de cellules atypiques	Absence de néoplasie	100% cellules saines
ASC (atypical Squamous cells)	Anomalie indéterminée	Quelques cellules atypiques mais pouvant s'expliquer par une réaction inflammatoire.
<b>=&gt; Néoplasie de bas grade</b>		Quelques cellules de 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.

# TP 7

## Frottis cervico-vaginal 2

50% cellules saines  
50% cellules anormales

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



### Classification Bethesda (cellules malpighiennes)

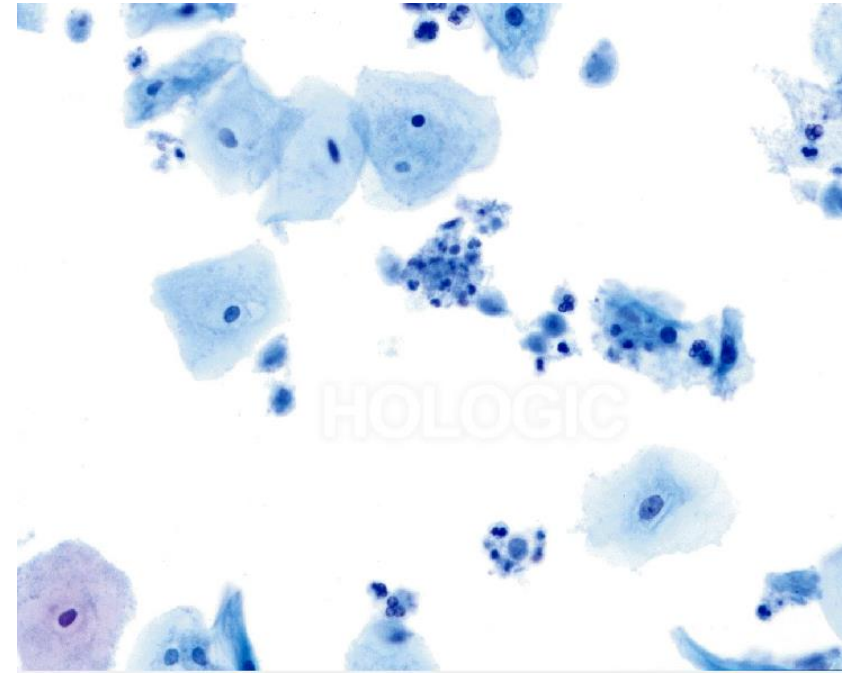
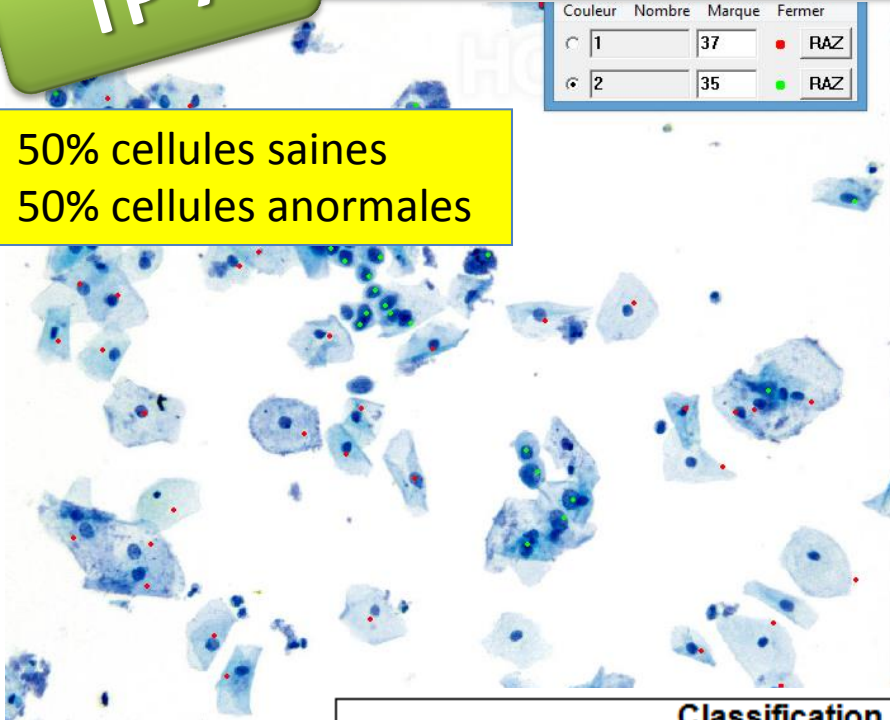
classification	dénomination	description
pas de cellules atypiques	Absence de néoplasie	100% cellules saines
ASC (atypical Squamous cells)	Anomalie indéterminée	Quelques cellules atypiques mais pouvant s'expliquer par une réaction inflammatoire.
<b>=&gt; Néoplasie de bas grade</b>		Quelques cellules de 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.

# TP 7

## Frottis cervico-vaginal 3

50% cellules saines  
50% cellules anormales

Couleur	Nombre	Marque	Fermer
1	37	RAZ	
2	35	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.
<b>=&gt; Néoplasie de bas grade</b>		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.

# TP 7

## Frottis cervico-vaginal 4

10% cellules saines  
90% cellules anormales

cell norm 4 RAZ  
cell anorm 29 RAZ

HOLOGIC

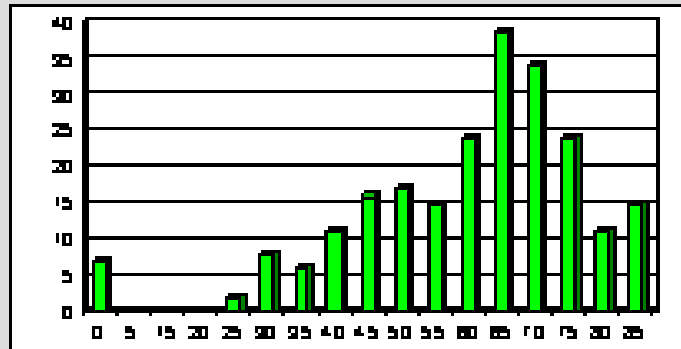
HOLOGIC

### Classification Bethesda (cellules malpighiennes)

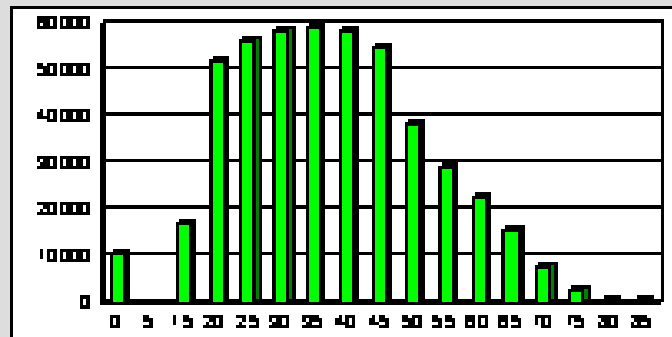
classification	dénomination	description
pas de cellules atypiques	Absence de néoplasie	100% cellules saines
ASC (atypical Squamous cells)	Anomalie indéterminée	Quelques cellules atypiques mais pouvant s'expliquer par une réaction inflammatoire.
Lésion de bas grade	Néoplasie de bas grade	Quelques cellules 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



Âges de découverte  
du cancer invasif



Âges 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



Fillette diagnostiquée pour la mucoviscidose

## DIAGNOSTIC

techniques permettant de déterminer la cause de symptômes.



# TP 7

## Comparaison des gènes de la P53 chez des individus sains et atteints de cancer du col de l'utérus

### MUTATIONS

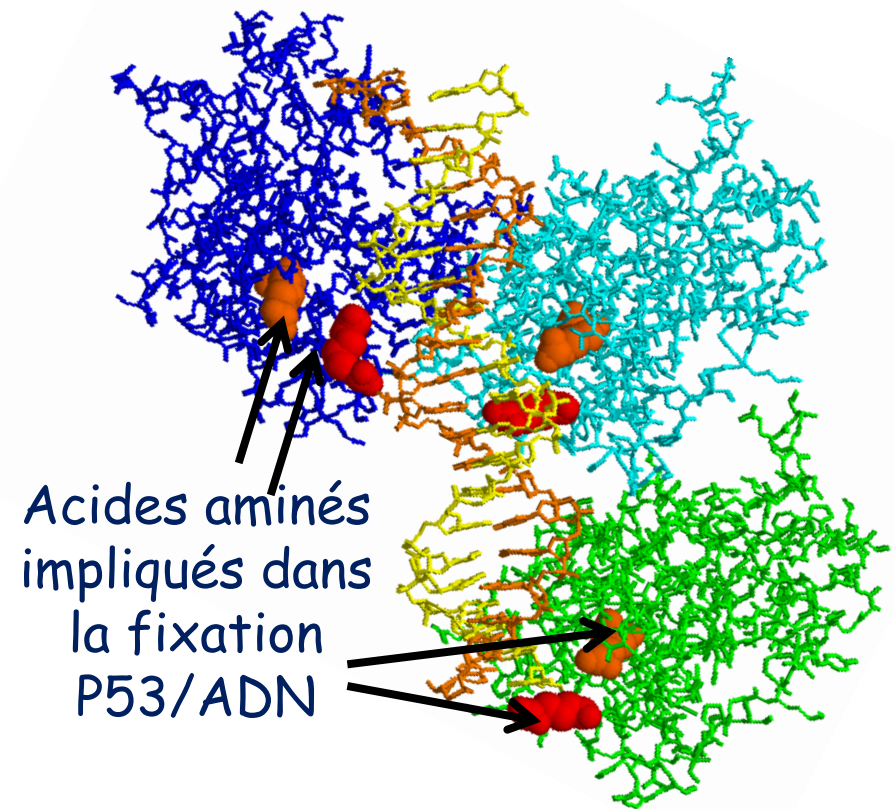
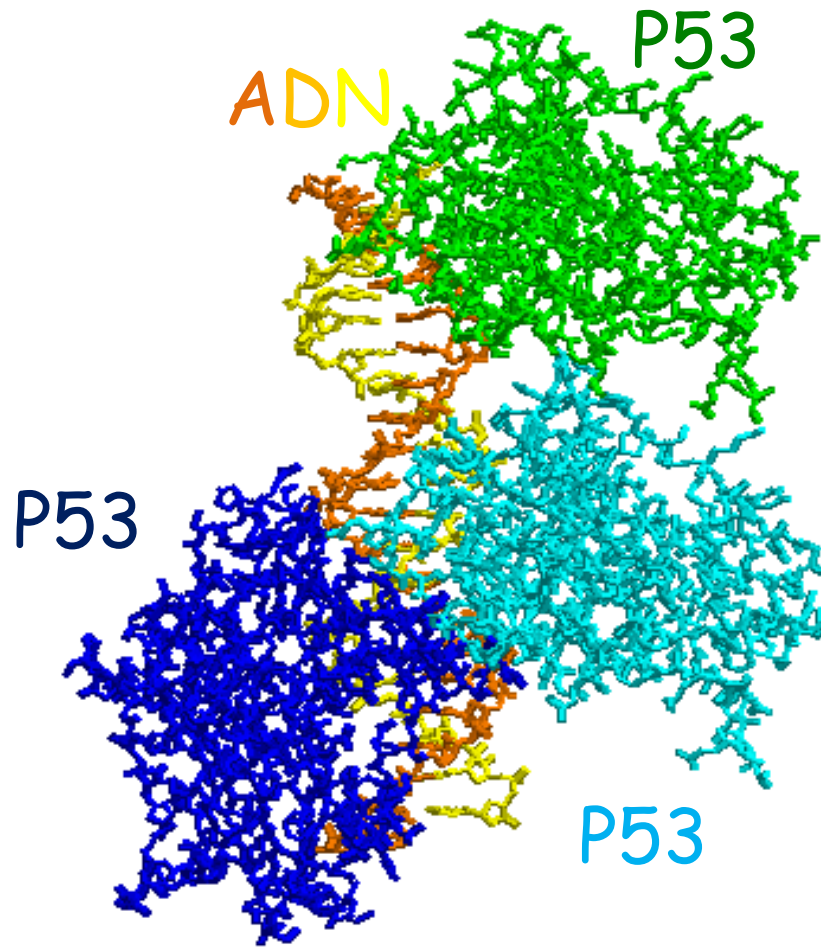
Comparaison simple

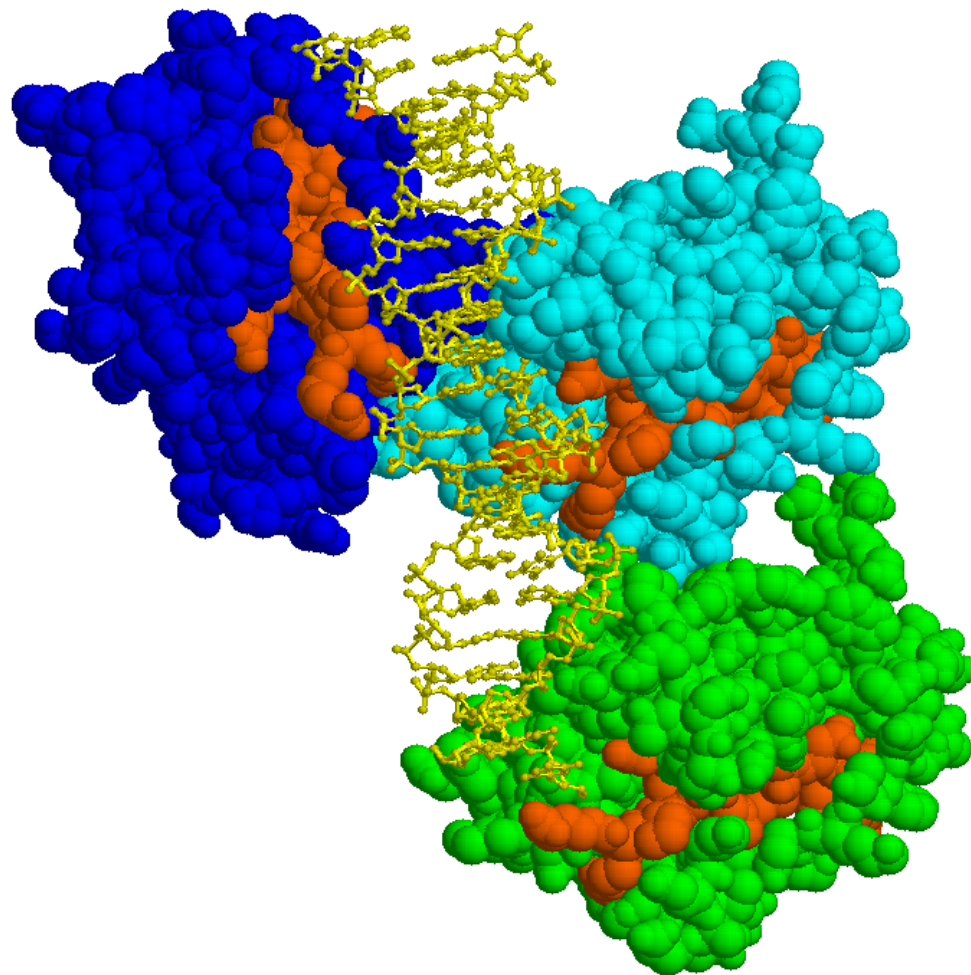
	460	470	480	490	500	510	520
Traitement	◀ ▶ 0						
p53_norm	◀ ▶ 0	CCGCCCCGGC	ACCCGCGT	CCGCGCCAT	GGCCATCT	ACAAGCAGT	CACAGCACATGACGGAGGTTGTGAGGCGI
p53_canc1-a	◀ ▶ 0						-G-
p53_canc1-b	◀ ▶ 0						-G-
p53_canc2	◀ ▶ 0						-A-
p53_canc3	◀ ▶ 0						

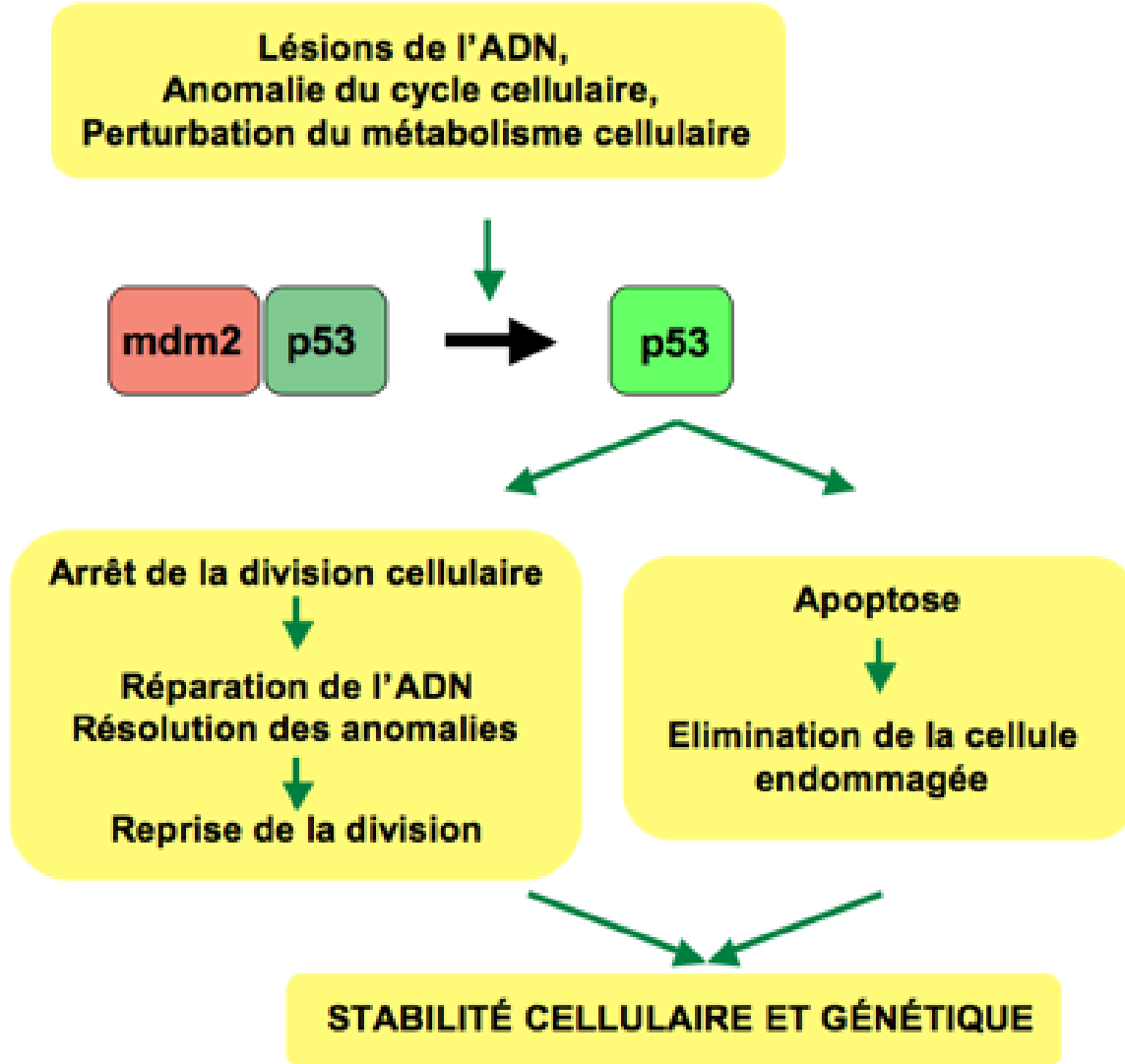
Sélection : 0/6 lignes

	710	720	730
Traitement	◀ ▶ 0		
p53_norm	◀ ▶ 0	ACA	ACTACATGTGTAA
p53_canc1-a	◀ ▶ 0		
p53_canc1-b	◀ ▶ 0		
p53_canc2	◀ ▶ 0		
p53_canc3	◀ ▶ 0		

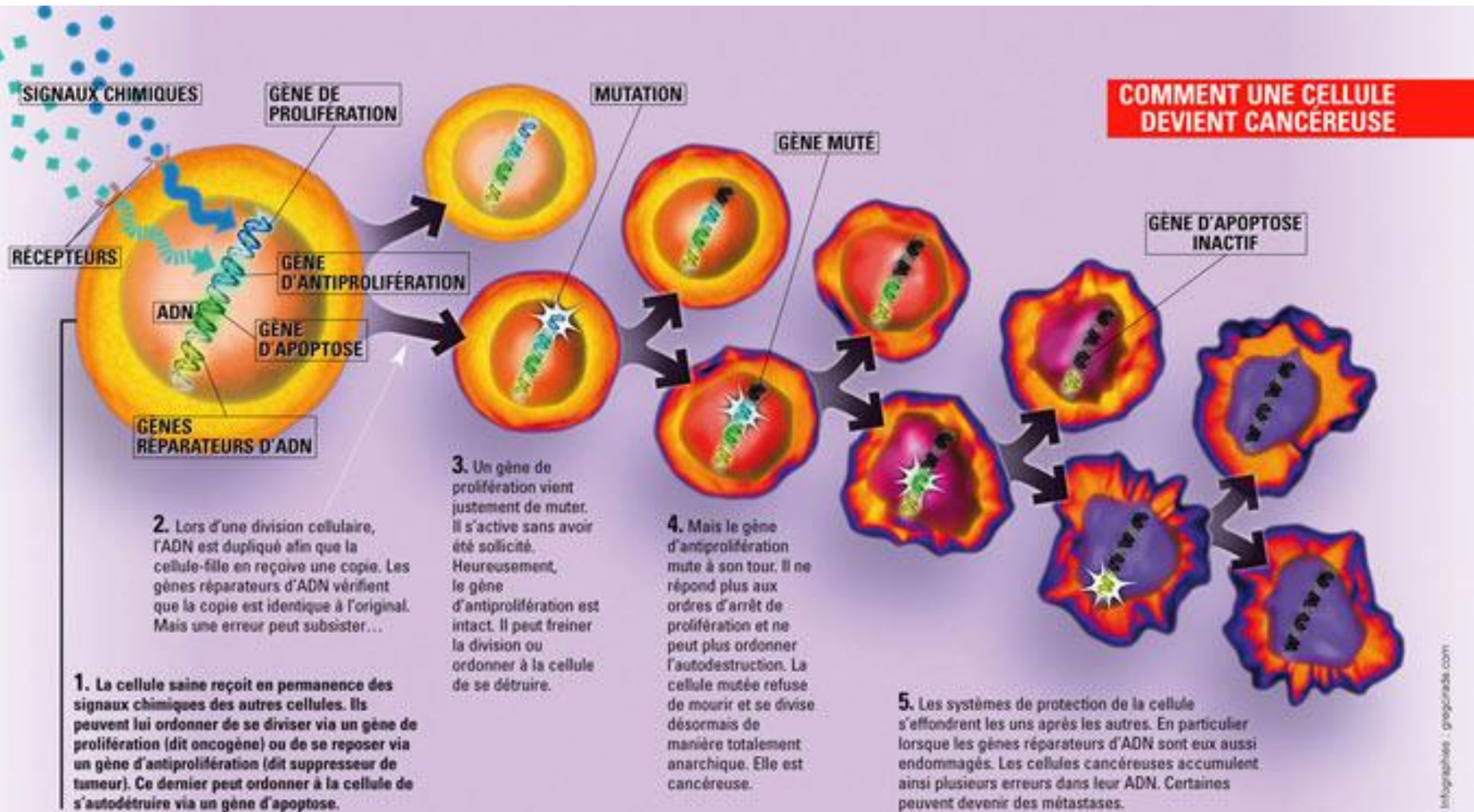
Sélection : 0/6 lignes







# Cancer

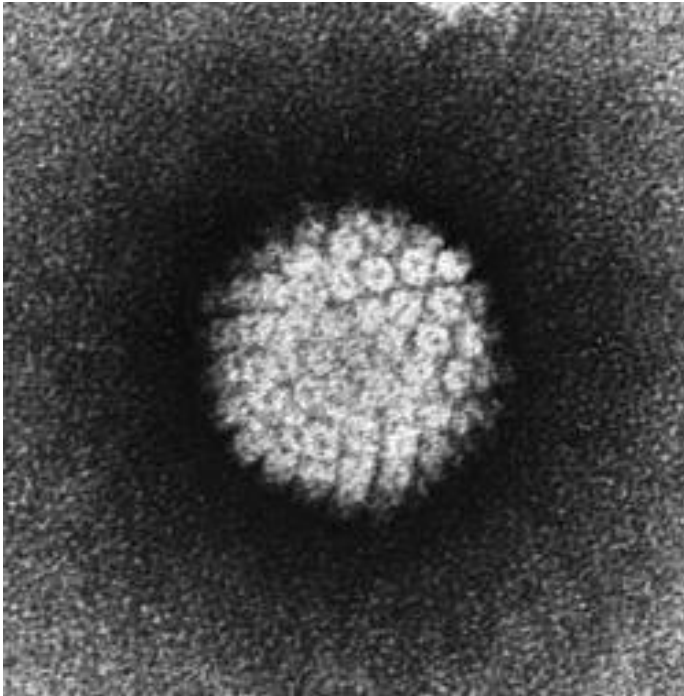


# BILAN

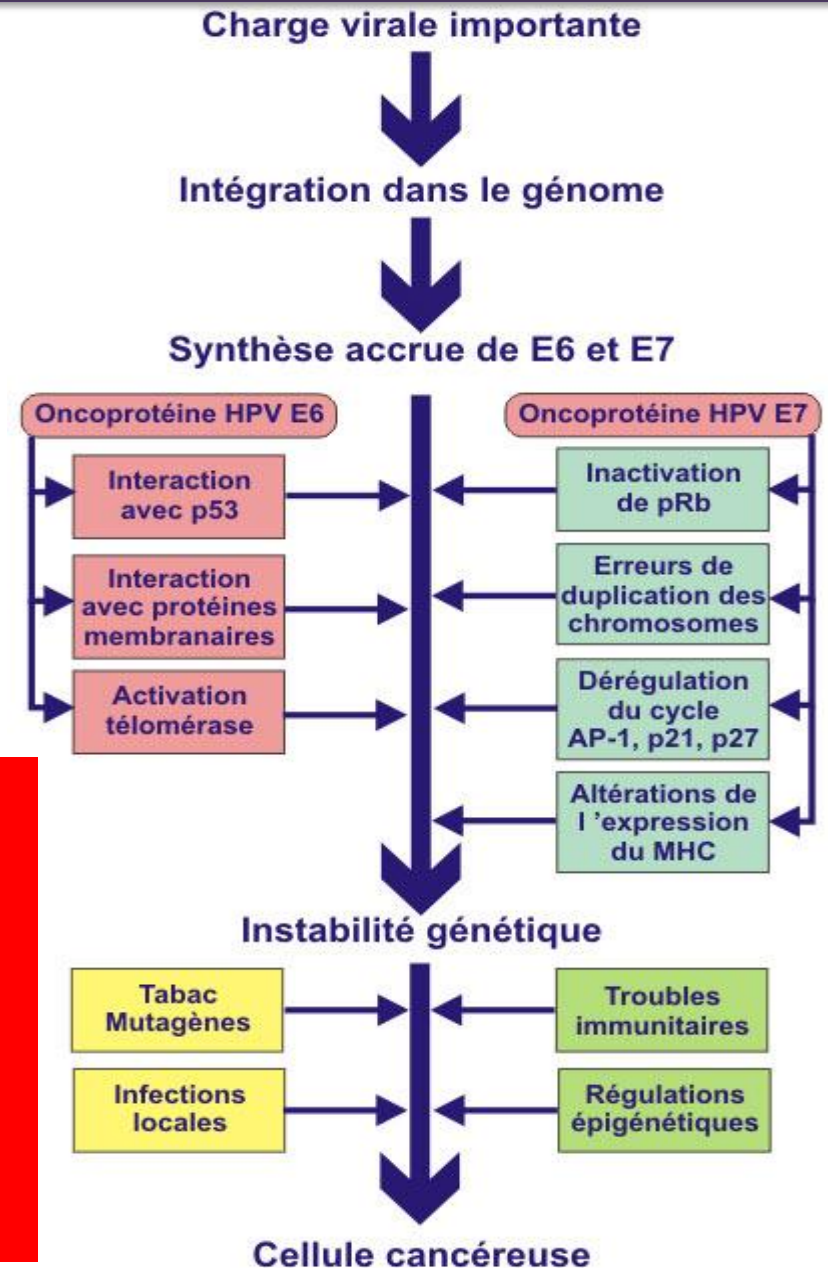
On a établi un lien entre des mutations de la P53 et le cancer du col de l'utérus :

- 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.

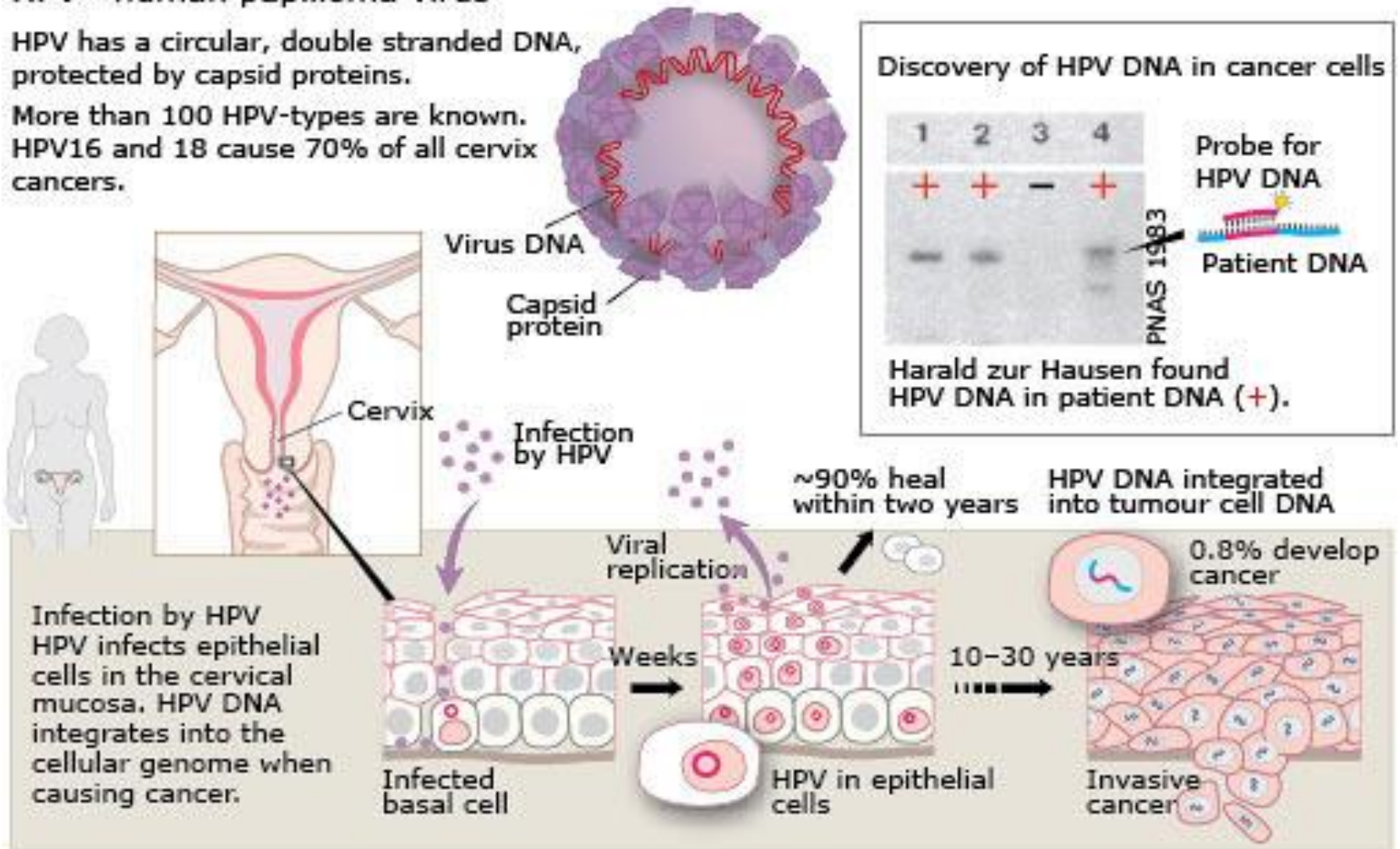


# HPV et cancer

## 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.

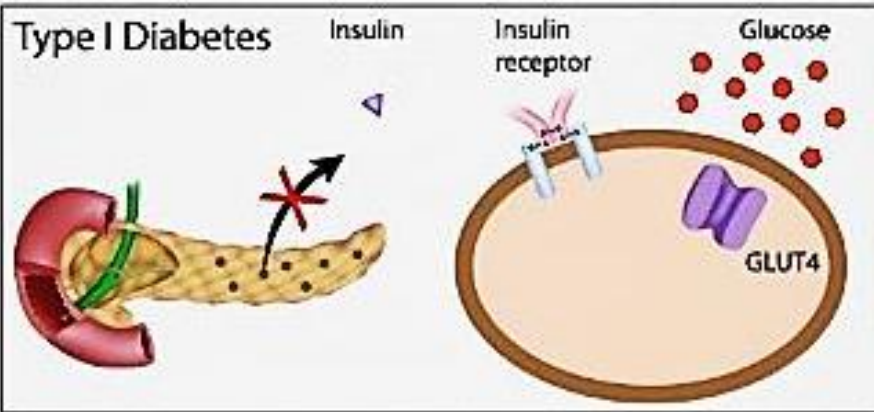
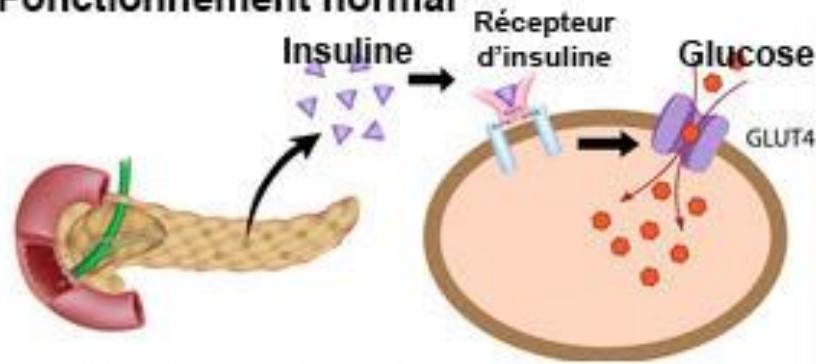


## 3B : variation génétique et santé

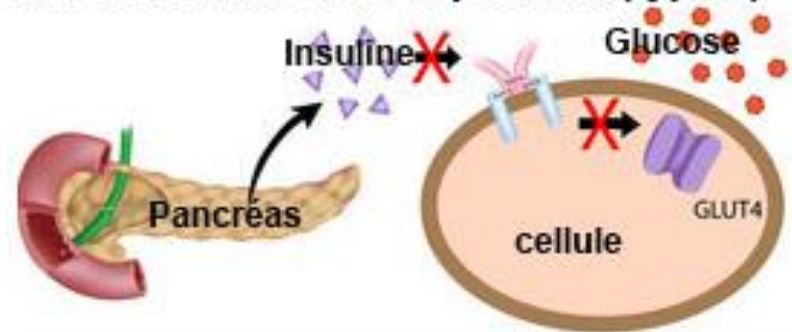
- I. Les mutations somatiques causent des cancers
- II. Les maladies sont souvent multifactorielles

# Les 2 types de Diabète

## Fonctionnement normal



## 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

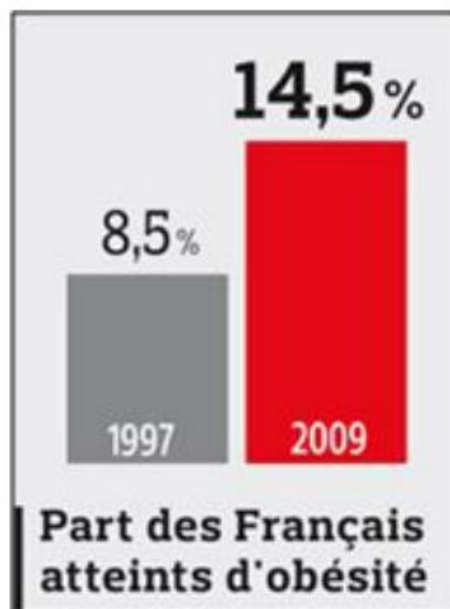
# Les maladies métaboliques en forte progression

## Obésité:

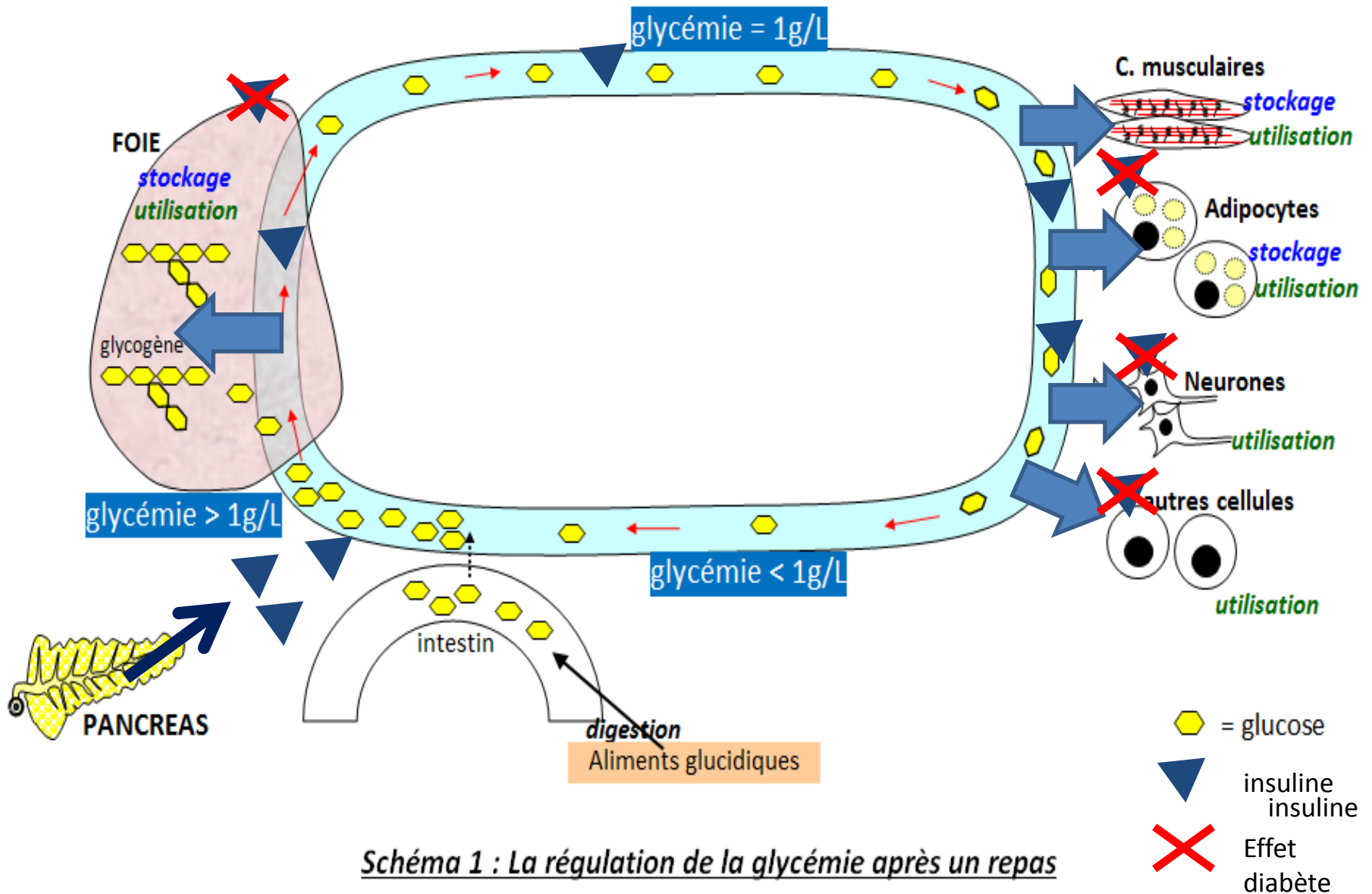
Etude ObEpi  
2009



## Diabète : + 199 %



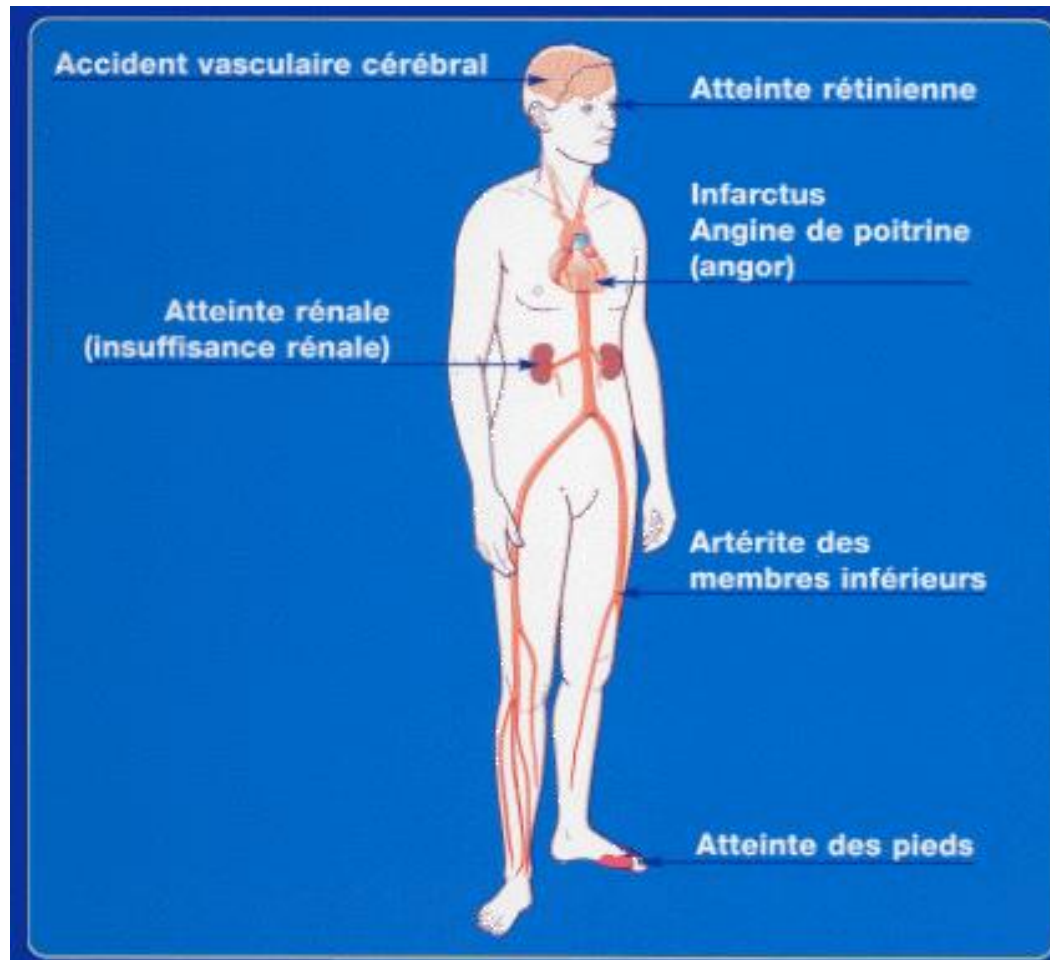
# La régulation de la glycémie



# DEFINITION : Le Diabète

## DIABETE

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



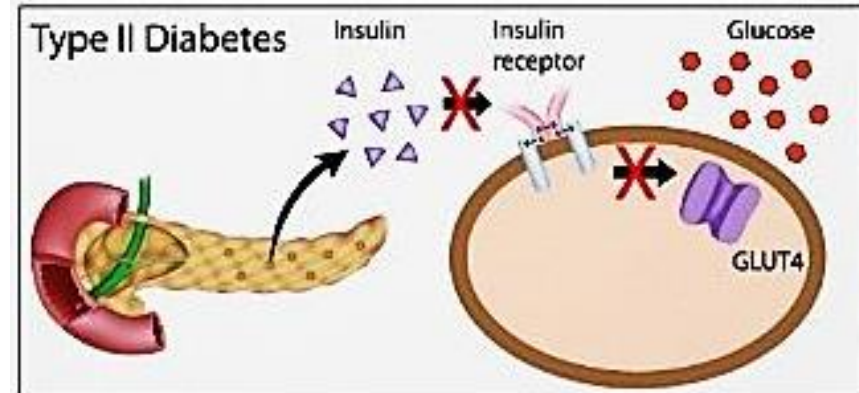
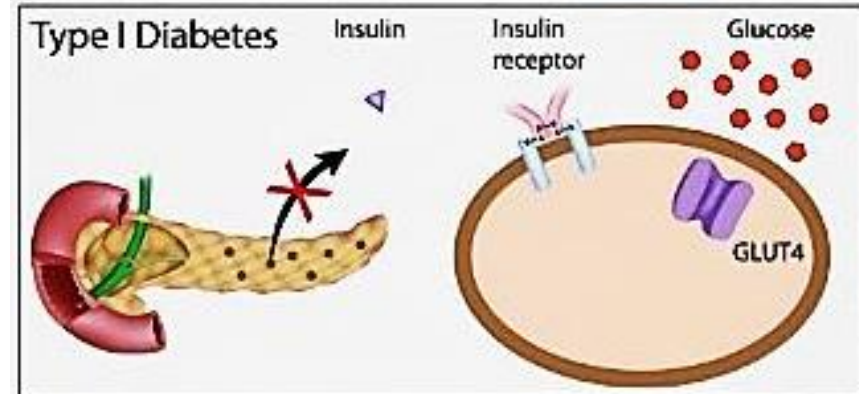
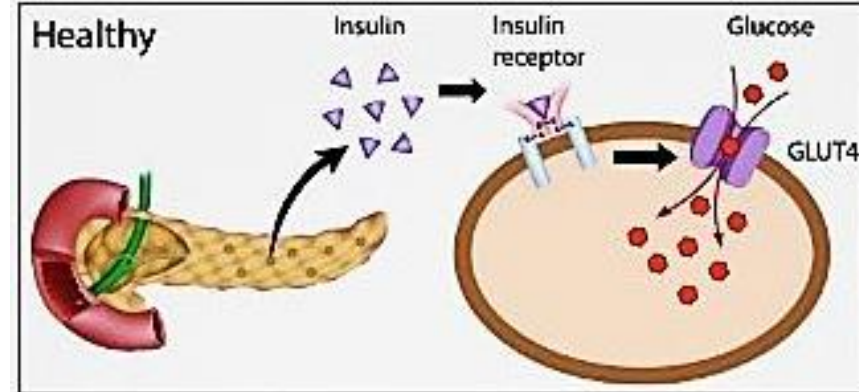
# Les 2 types de Diabète

## Diabète de type 1

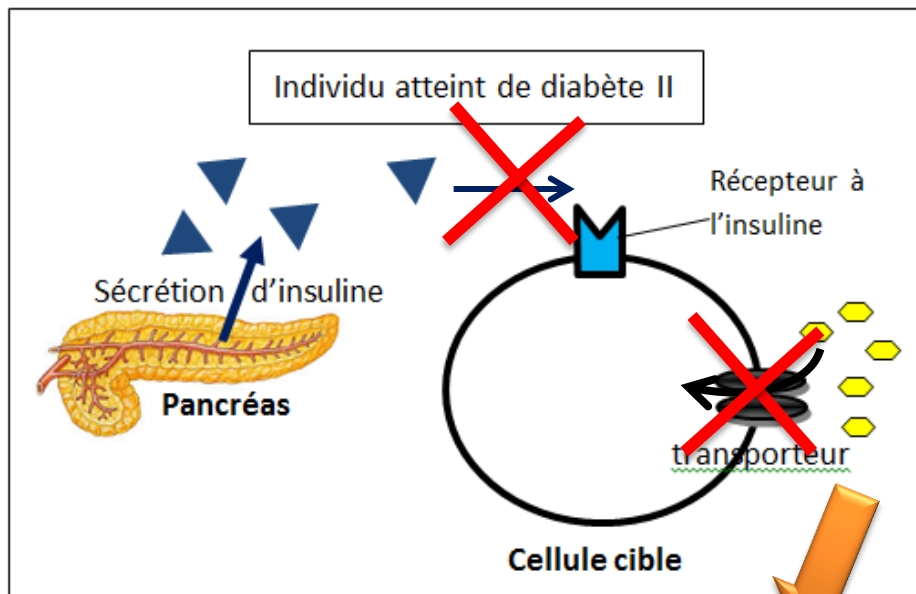
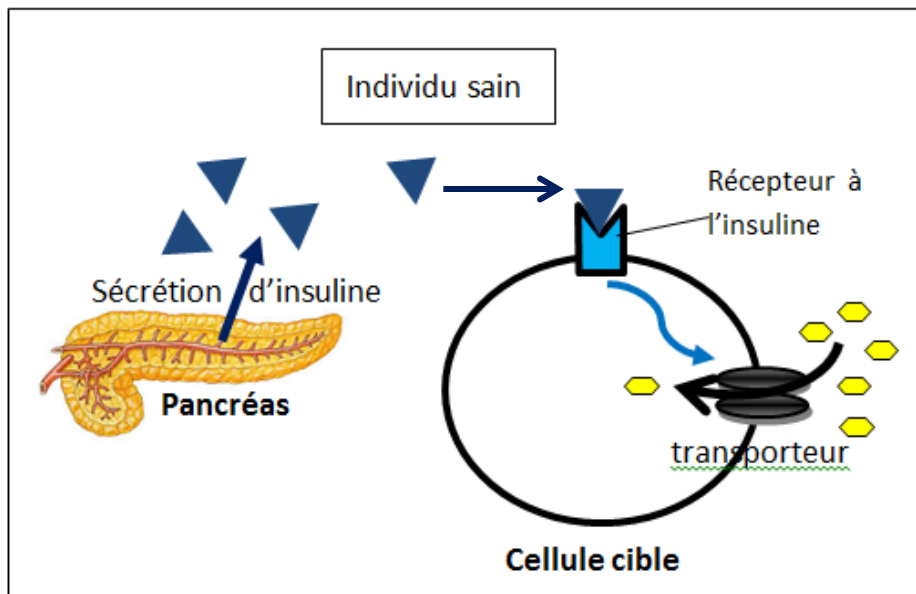
- ✓ Apparaît jeune
- ✓ Pas d'insuline par destruction des cellules pancréatiques
- ✓ Faible corpulence
- ✓ Symptomatique : somnolence, soif, urine beaucoup, amaigrissement

## Diabète de type 2

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



# La régulation de la glycémie



**HYPERGLYCEMIE**

# DM : le diabète de type II

2/



Fédération Française  
des Diabétiques

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

QU'EST-CE QUE LE DIABÈTE ?

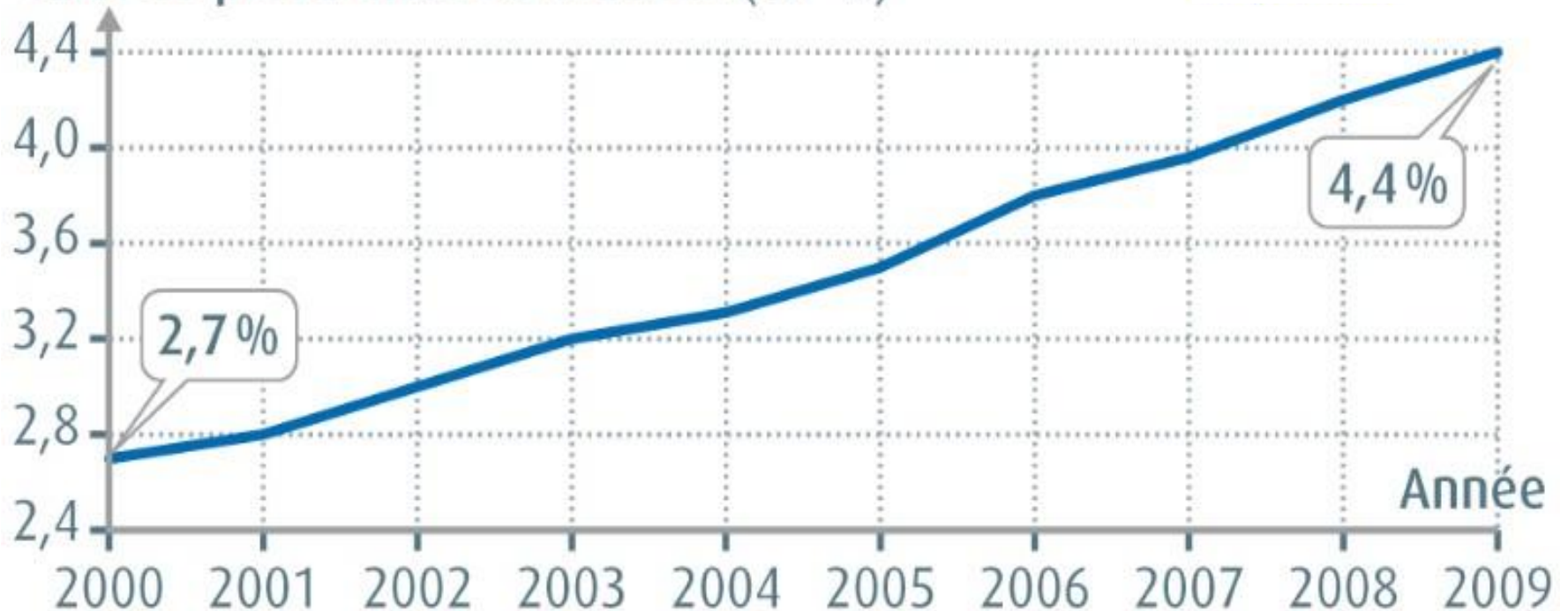
JE SUIS DIABÉTIQUE

DOSSIERS

LA RECHERCHE

L'ASSOCIATION AFD

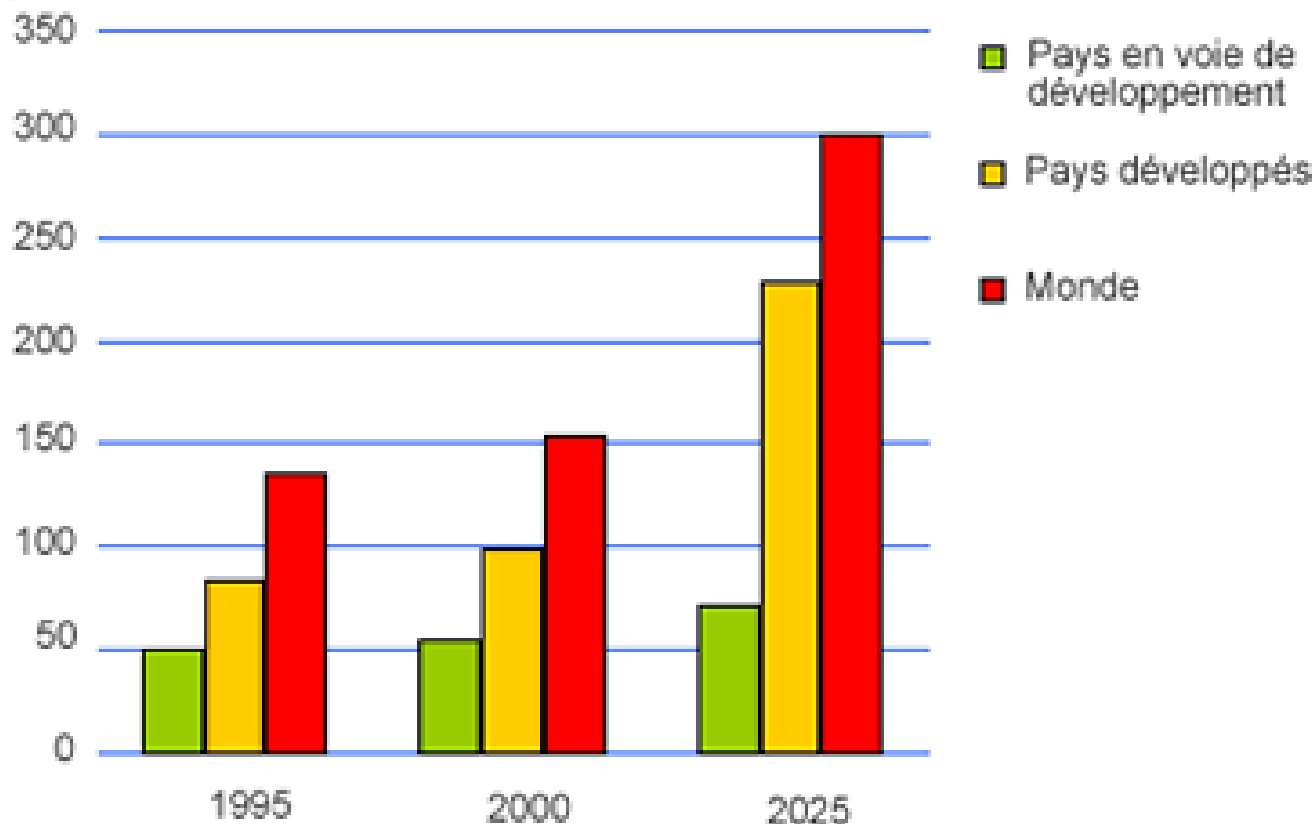
Taux de prévalence du diabète (en %)



# Le Diabète 2 dans le monde

Millions de  
diabétiques

Le diabète dans le monde



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.

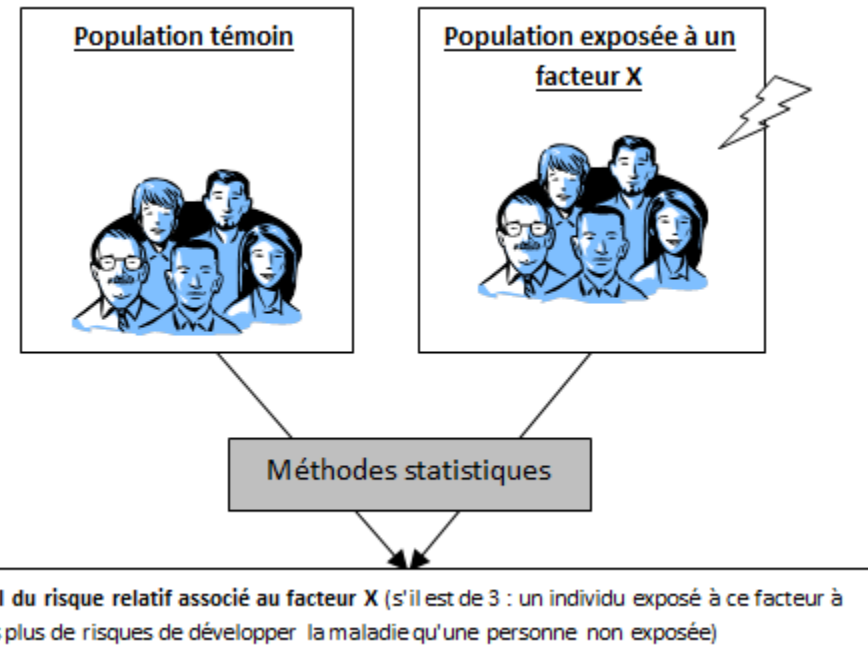
Les études épidémiologiques sont en général réparties en trois catégories, ou contiennent trois parties :

- 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

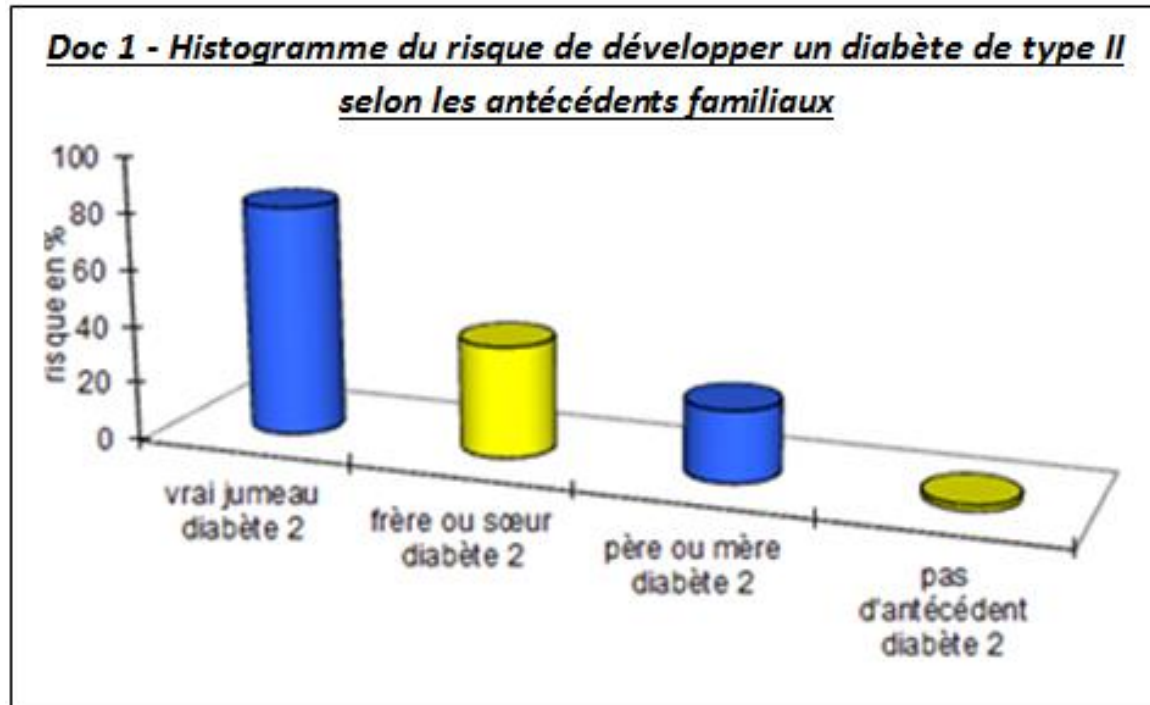


La présence de certains gènes augmente le risque de déclenchement du diabète.

DONC on parle de gènes de prédisposition.

# DM : Diabète de type II

3/



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

**DONC le diabète a une origine génétique.**

Gène 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

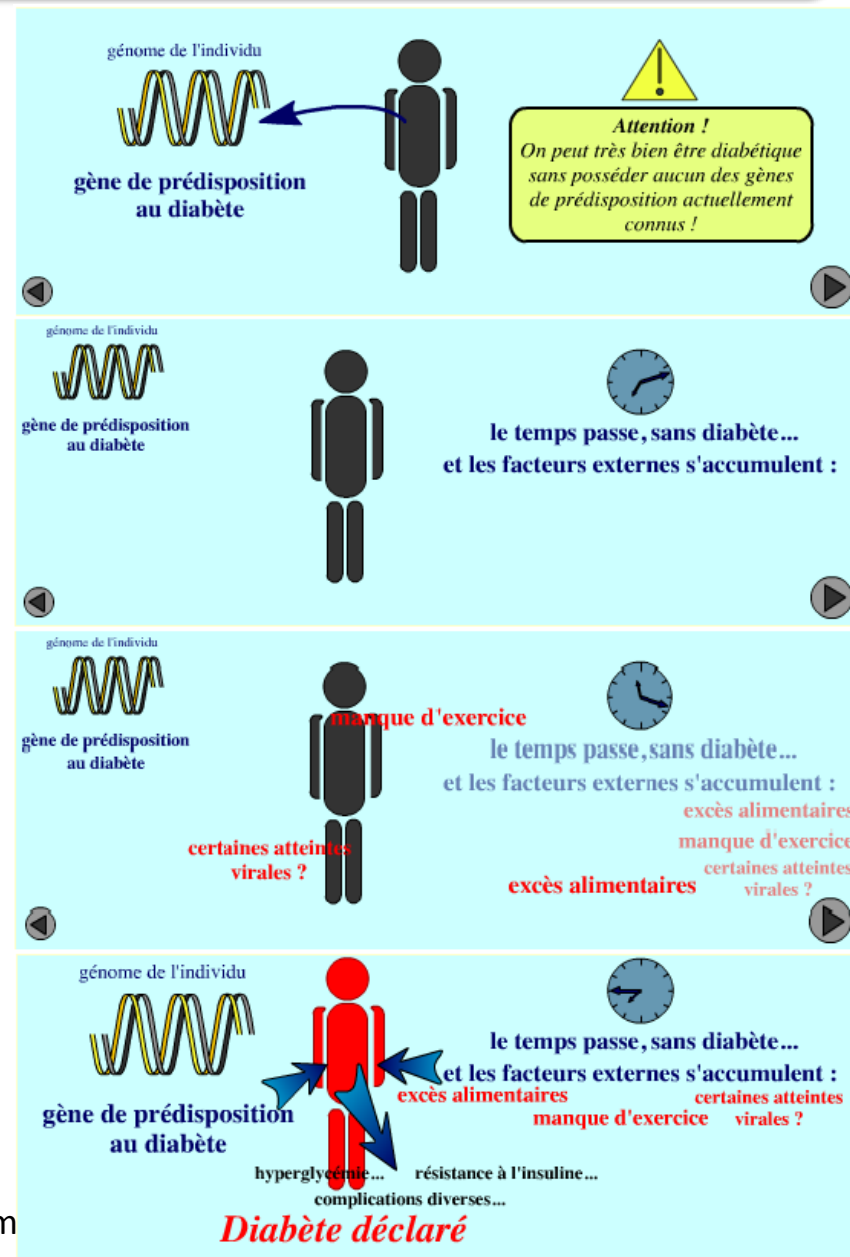
5/

gène de prédisposition :

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

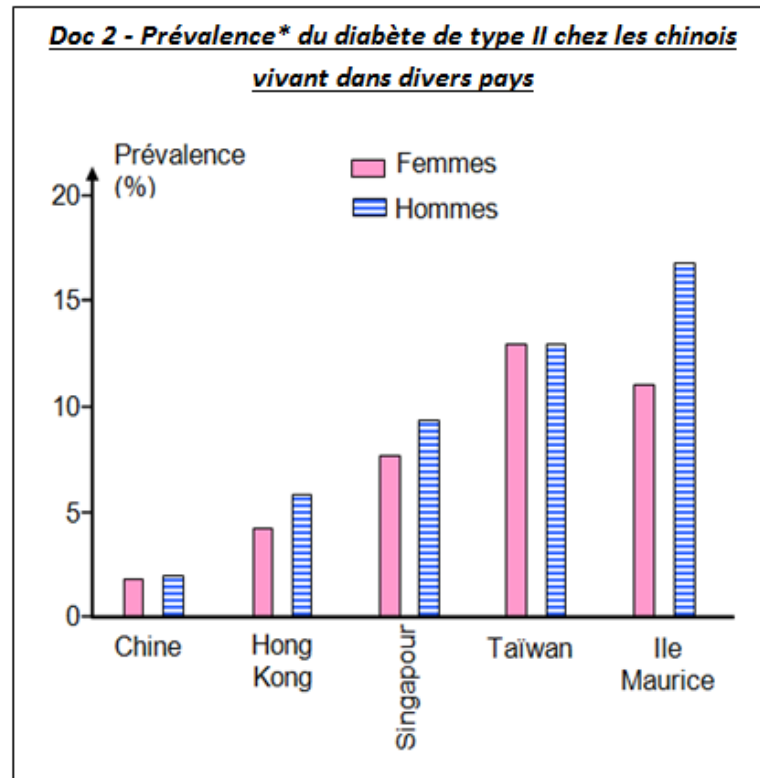
6/

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/



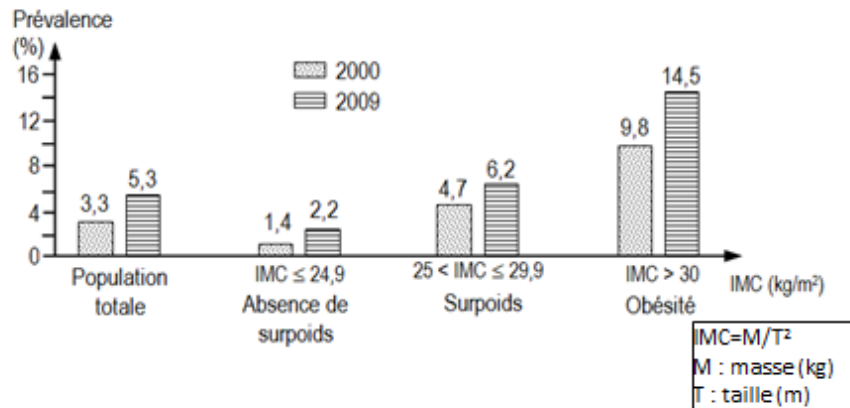
Le risque de développer un diabète est plus important chez un chinois habitant à Taiwan qu'en Chine.

DONC pour un même génome, le lieu de résidence influe sur l'apparition de la maladie. L'environnement agit donc.

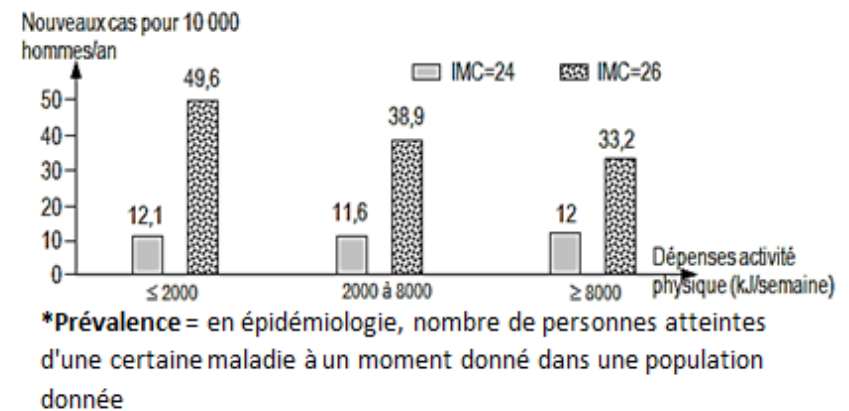
# DM : Diabète de type II

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**

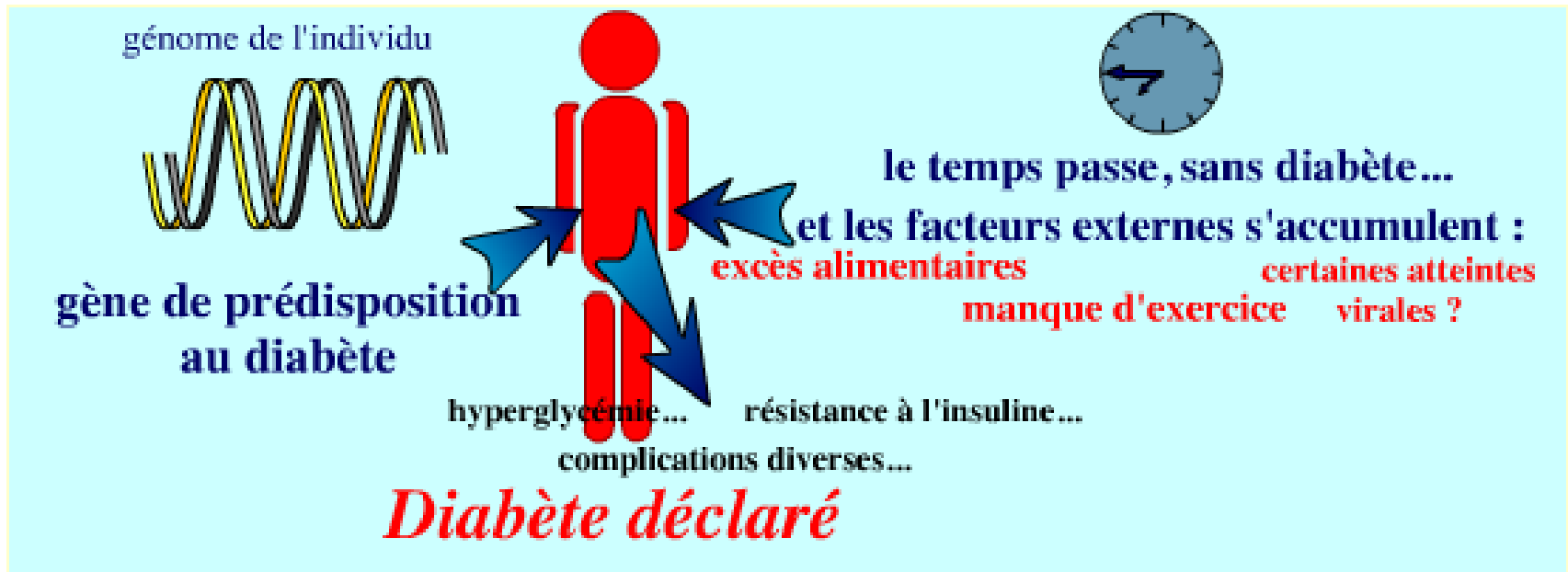


L'IMC élevé et l'absence d'activité physique augmentent la prévalence.

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**

## TP 8

# Comparaison de séquences de gènes bactériens codant pour la $\beta$ lactamase

Affichage des séquences

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110

SHV-1.Adn 0 ATGCGTTATATTCGCCTGTGTATTATCTCCCTGTTAGCCACCCTGCCGCTGGCGGTACACGCCAGCCCGCAGCCGCTTGAGCAAATTAAGCGAAAGCCAGCTGTCG

SHV-2.Adn 0 ATGCGTTATATTCGCCTGTGTATTATCTCCCTGTTAGCCACCCTGCCGCTGGCGGTACACGCCAGCCCGCAGCCGCTTGAGCAAATTAAGCGAAAGCCAGCTGTCG

SHV-1.Pro 0 MetArgTyrIleArgLeuCysIleIleSerLeuLeuAlaThrLeuProLeuAlaValHisAlaSerProGlnProLeuGluGlnIleLysLeuSerGluSerGlnLeuSer

SHV-2.Pro 0 MetArgTyrIleArgLeuCysIleIleSerLeuLeuAlaThrLeuProLeuAlaValHisAlaSerProGlnProLeuGluGlnIleLysLeuSerGluSerGlnLeuSer

Sélection : 0/4 lignes

Comparaison simple

630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740

Traitement 0

SHV-1.Adn 0 CGGGTCGCCGGACCGTTGATCCGCTCCGTGCTGCCGGCGGGCTGTTTATCGCCGATAAGACCGGAGCTGGCGAGCGGGGTGCGCGGGGATTGTCGCCCTGCTTGCCCCG

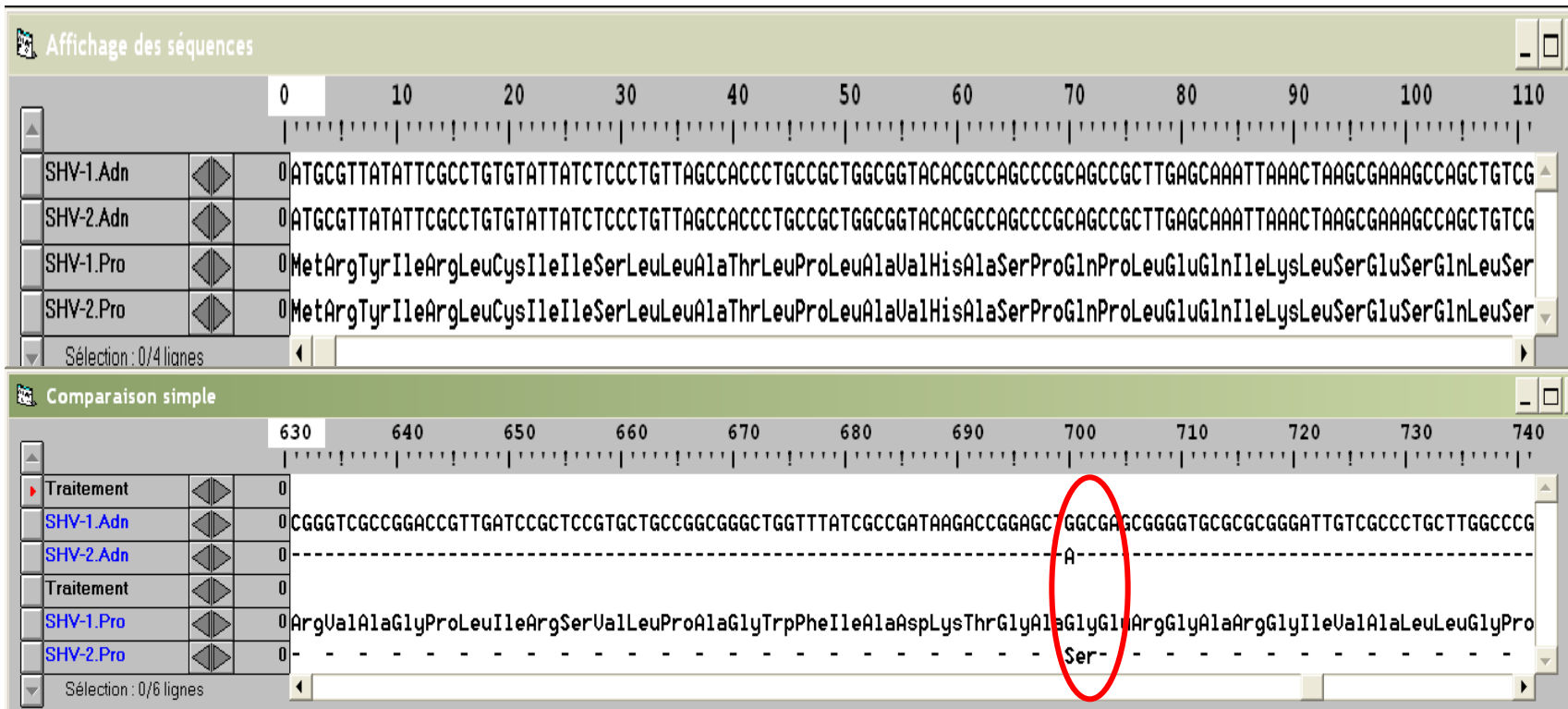
SHV-2.Adn 0

Traitement 0

SHV-1.Pro 0 ArgValAlaGlyProLeuIleArgSerValLeuProAlaGlyTrpPheIleAlaAspLysThrGlyAlaGlyGlnArgGlyAlaArgGlyIleValAlaLeuLeuGlyPro

SHV-2.Pro 0

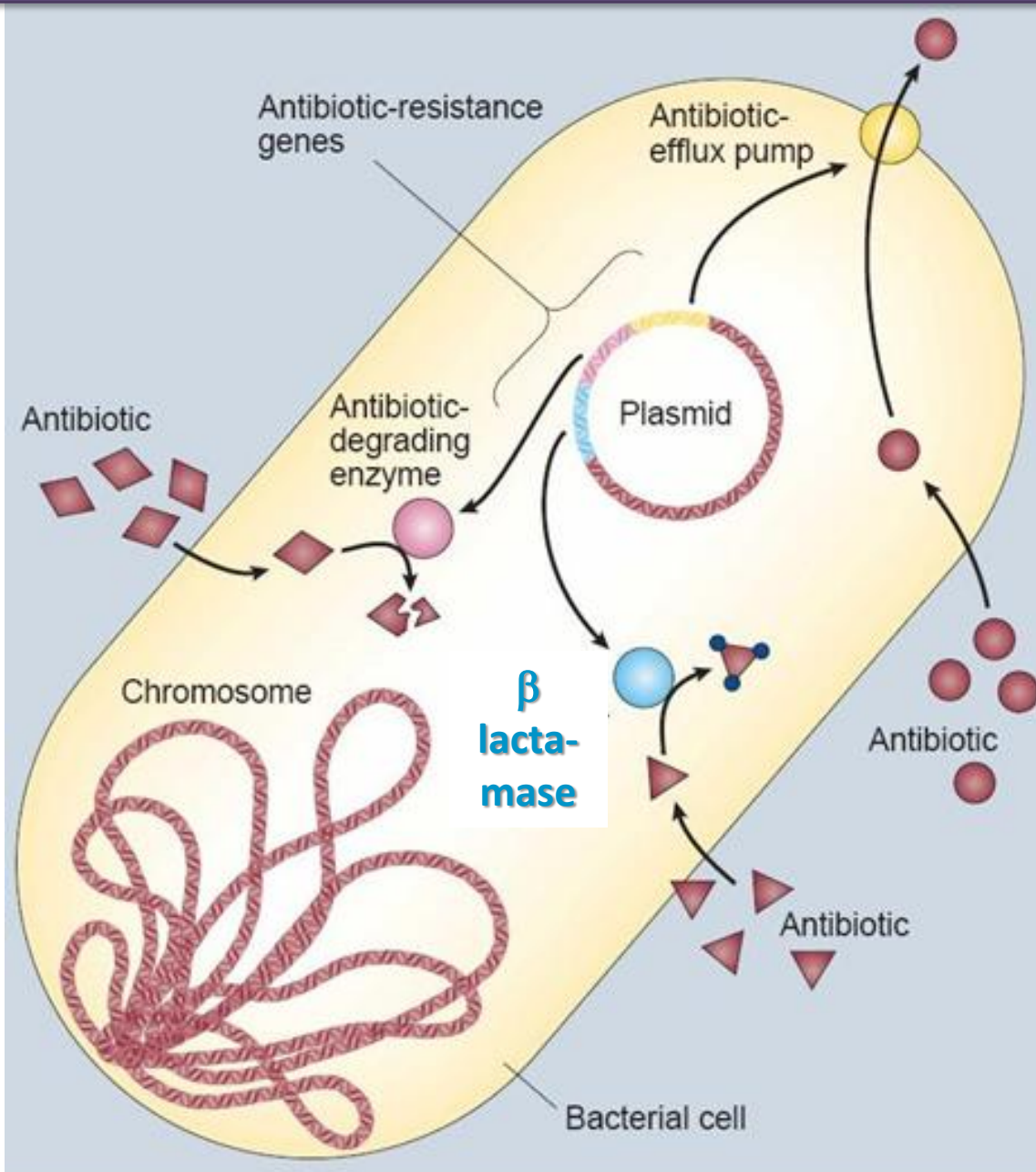
Sélection : 0/6 lignes



Les bactéries résistantes présentent toutes une mutation du gène codant pour la  $\beta$  lactamase.

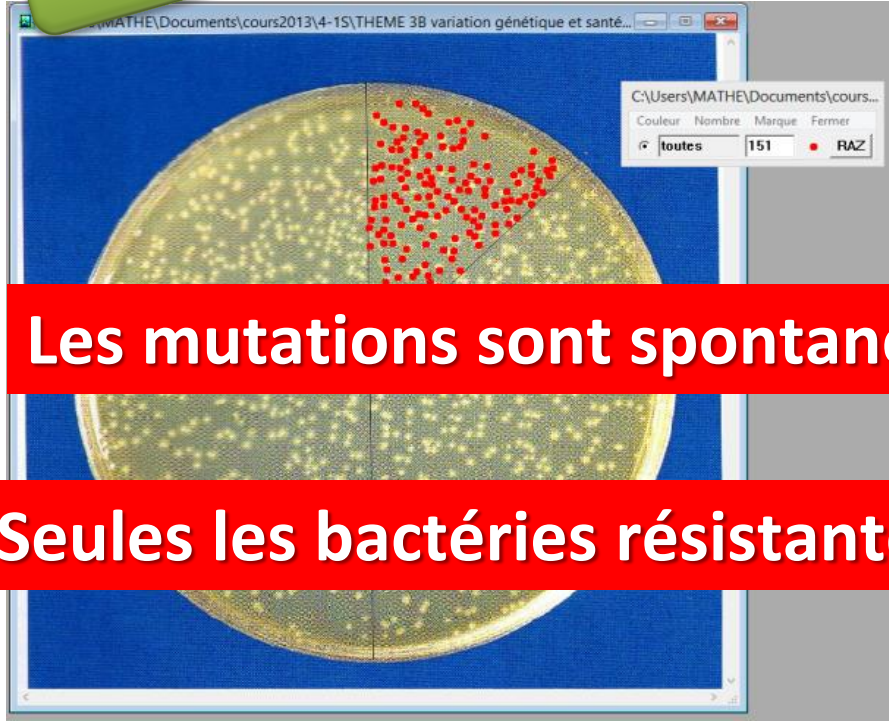
DONC la résistance a une origine génétique.

# Résistance bactérienne



## TP 8

# Comptage MESURIM



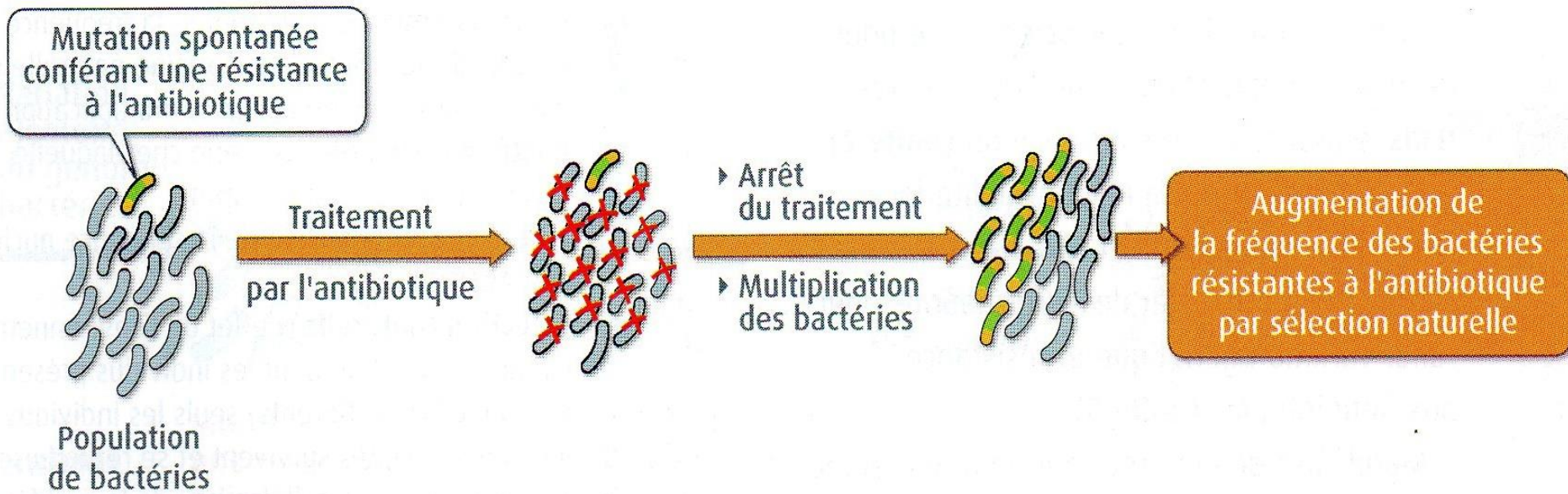
**Les mutations sont spontanées et aléatoires.**



**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

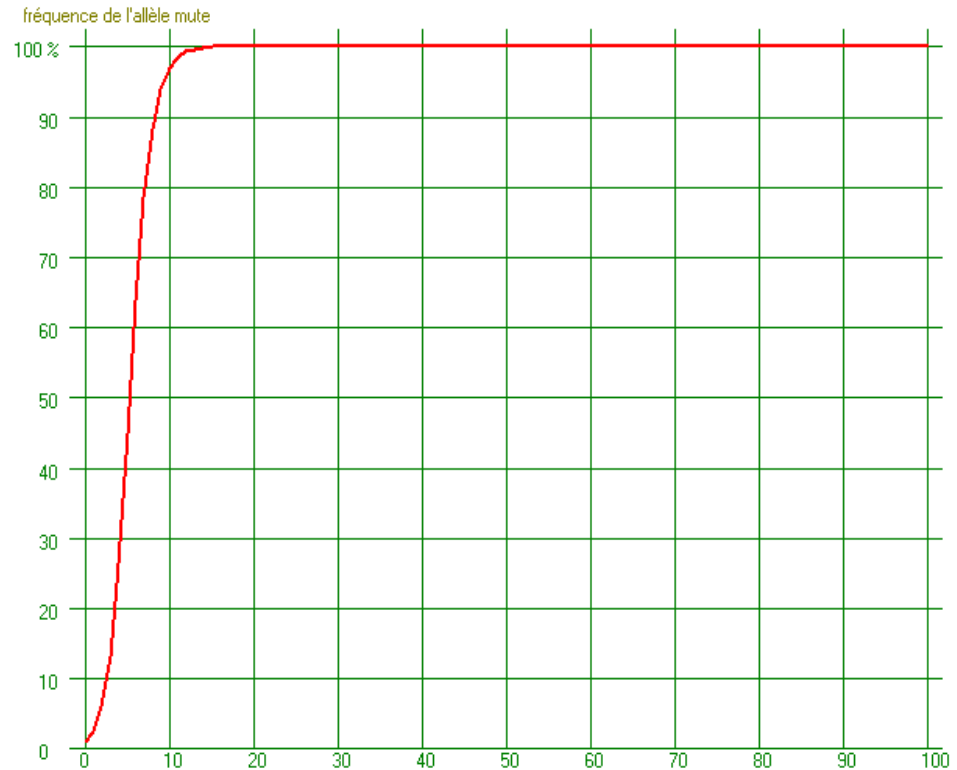


**L'évolution de la résistance à un antibiotique dans une population de bactéries.**

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 :

