

# **CHAPITRE VII : Les maladies génétiques**

## **Leçon 17 : Les maladies monogéniques**



# Quel est le mode de transmission d'une maladie génétique ?

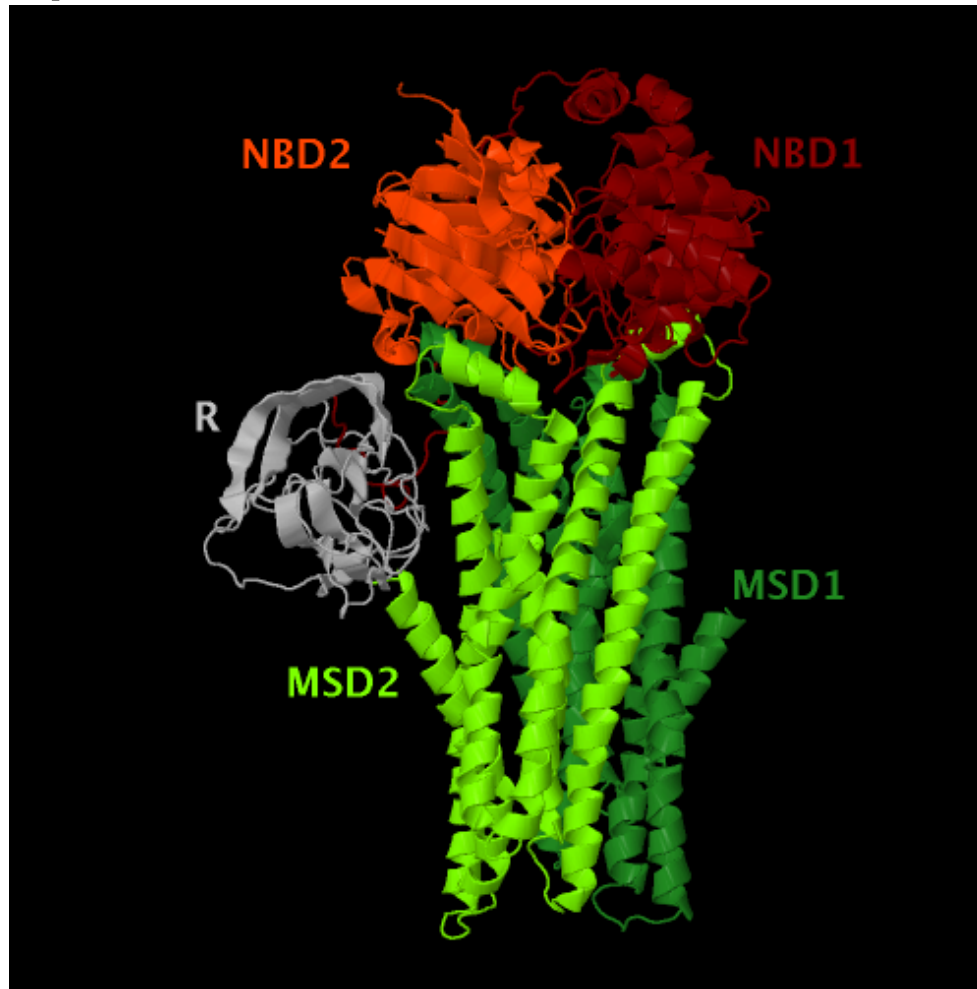
- Il faut répondre à 3 questions :
  - 1 seul ou plusieurs gènes impliqués ?
    - Monogénique ou polygénique
  - Expression de l'allèle défectueux (pathogène) ?
    - Récessif ou dominant
  - Lié au sexe ou non ?
    - Gonosomique ou autosomique

Un caryotype humain  
masculin



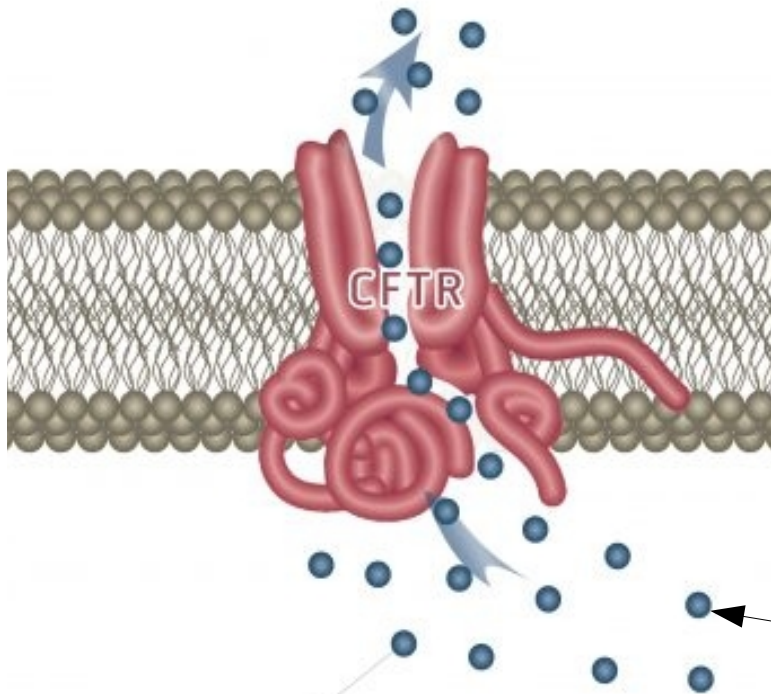
# Exemple de la mucoviscidose

- Gène *CFTR* (chrom. 7) => protéine CFTR
- Canal ionique transmembranaire à chlorures

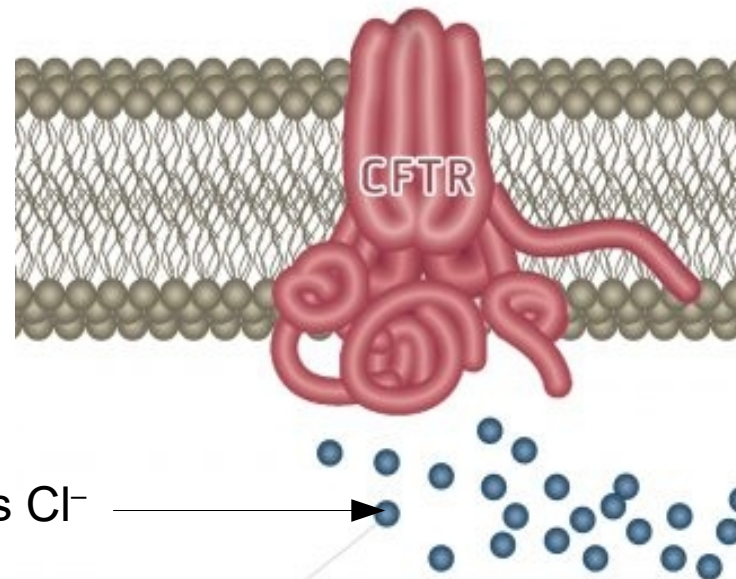


# Mutation de *CFTR*

- Mutation la plus courante =  $\Delta F508$
- Une personne sur 25 est porteuse en Europe
- Délétion ( $\Delta$ ) de 3 nucléotides consécutifs
- Suppression de la phénylalanine (F) n°508



Phénotype moléculaire d'un individu sain

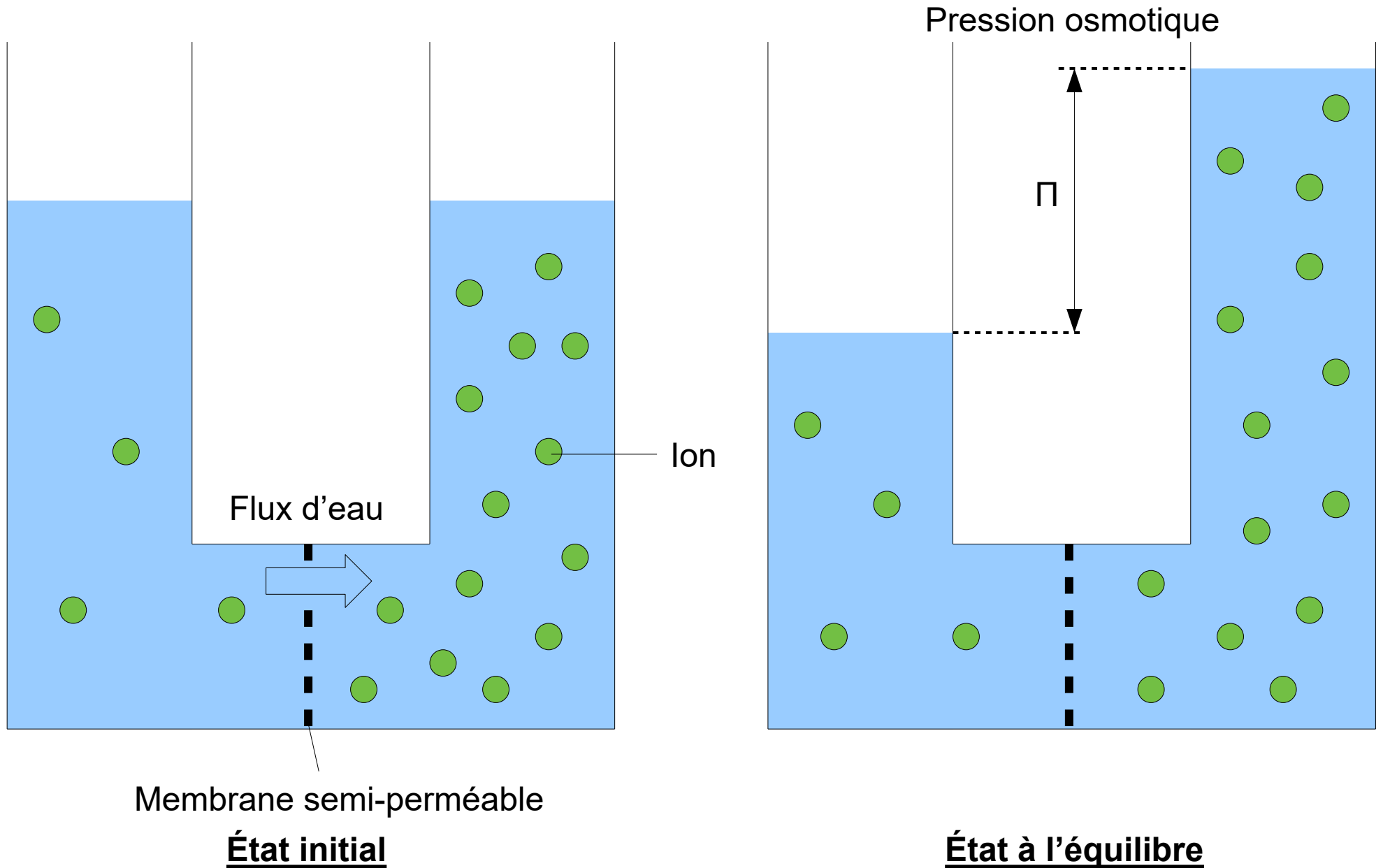


Phénotype moléculaire d'un individu malade

Ions  $\text{Cl}^-$

# Principe de l'osmose

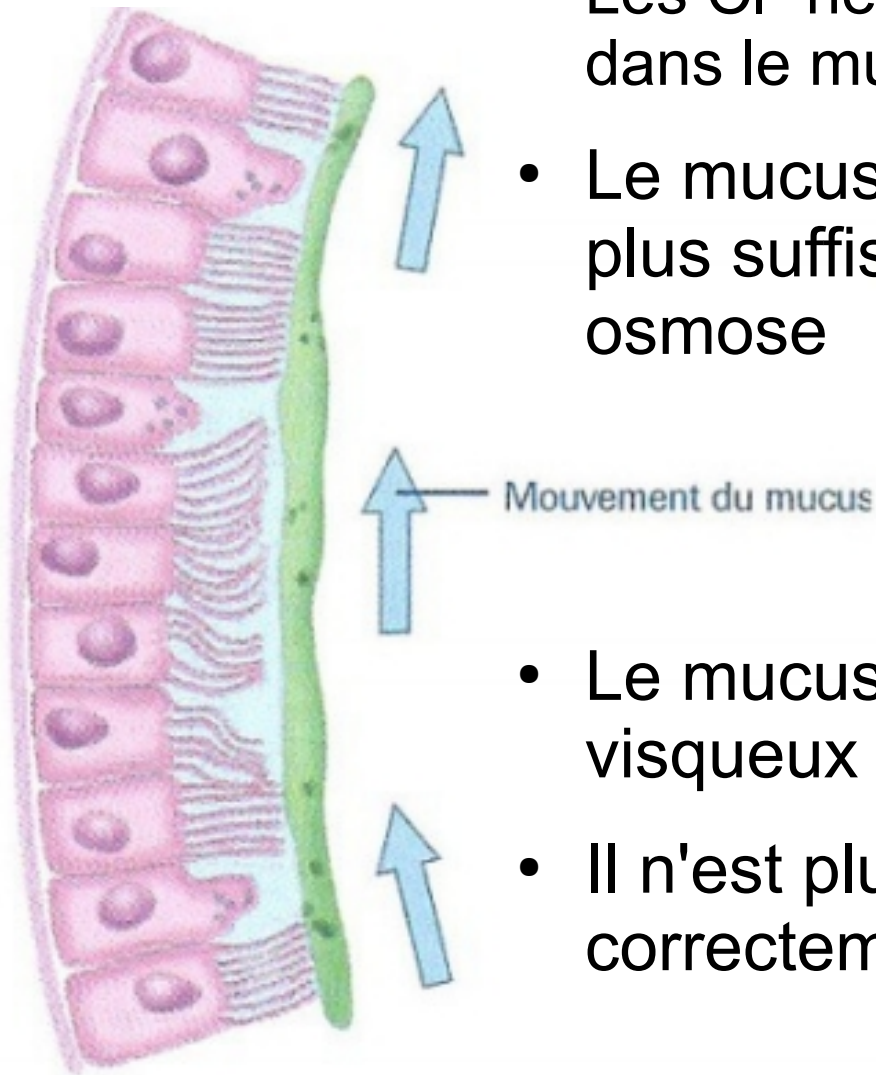
- Deux compartiments sont séparés par une membrane semi-perméable (comme celle séparant une cellule de son environnement)
- Une partie de l'eau se déplace vers le compartiment ayant la plus grande concentration en solutés





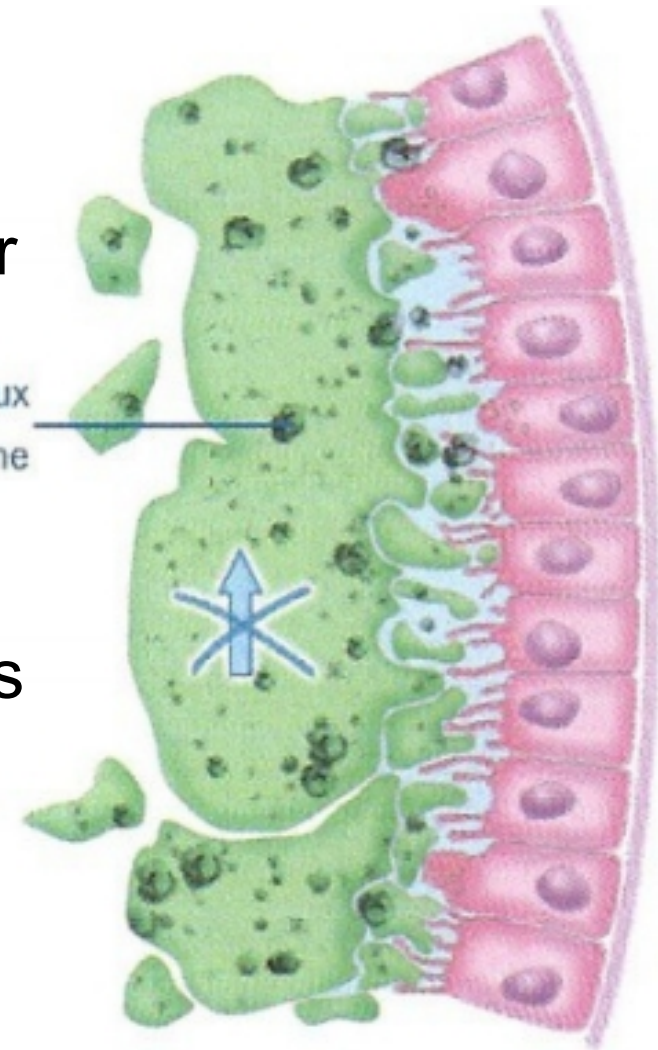
# La difficile évacuation du mucus déshydraté (phénotype cellulaire)

- Les  $\text{Cl}^-$  ne peuvent plus aller dans le mucus
- Le mucus peu salé n'attire plus suffisamment l'eau par osmose



- Le mucus devient alors très visqueux
- Il n'est plus évacué correctement et s'épaissit

Mucus épais et visqueux  
Prolifération bactérienne



# Symptômes du malade (phénotype macroscopique)

**Peau**  
Sueur très salée

## **Voies respiratoires**

- obstruction des bronches
- destruction du tissu pulmonaire par infections bactériennes chroniques

## **Foie**

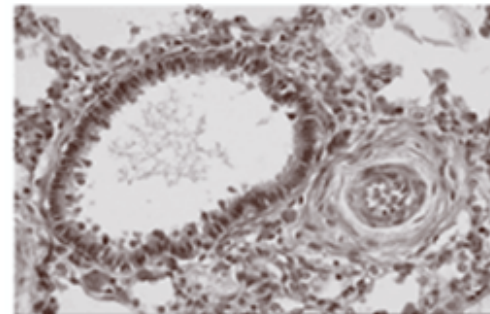
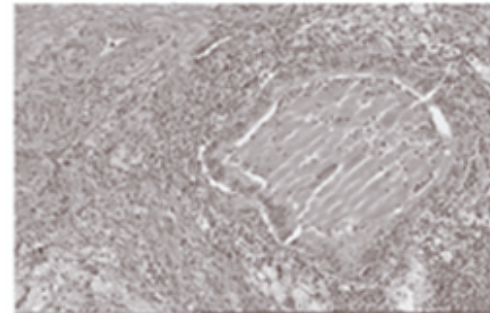
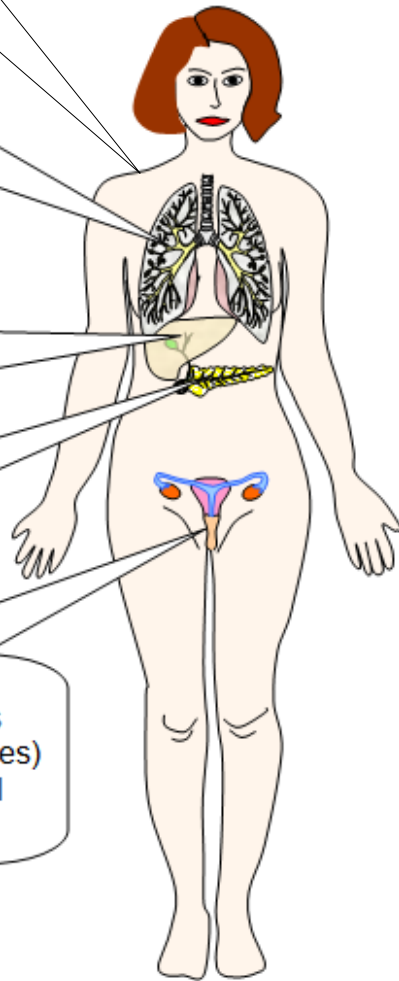
Anomalie de la sécrétion de la bile (digestion des lipides) 5% des malades-

## **Pancréas**

Anomalie de la sécrétion des enzymes digestives – 85% des malades-

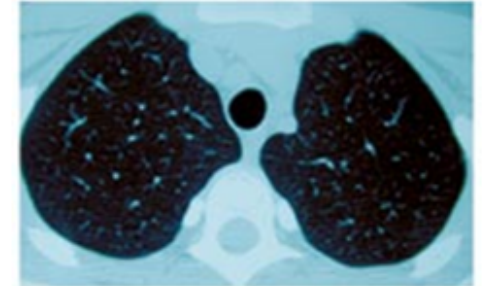
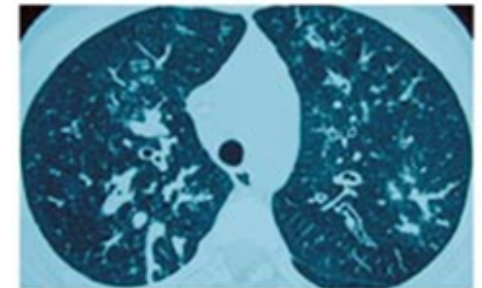
## **Tractus génital**

- absence de canaux déférents chez l'homme (95% des hommes)
- bouchon muqueux dans le col utérin (certaines femmes)



Coupes de bronche, grossissement 200  
coloration HES

*En haut, mucoviscidose (bronche obstruée par un mucus épais) ; à comparer avec une bronche normale (en bas). (Service de pédiatrie, pneumologie-allergologie mucoviscidose de Lyon)*



## **Scanners thoraciques**

*En haut, mucoviscidose (bronches dilatées, plus ou moins obstruées par les sécrétions (anneaux et taches blanches) ; à comparer avec un scanner normal (en bas) où ne sont visibles que quelques ombres vasculaires. (Service de pédiatrie, pneumologie allergologie-mucoviscidose de Lyon)*

# Traitements palliatifs

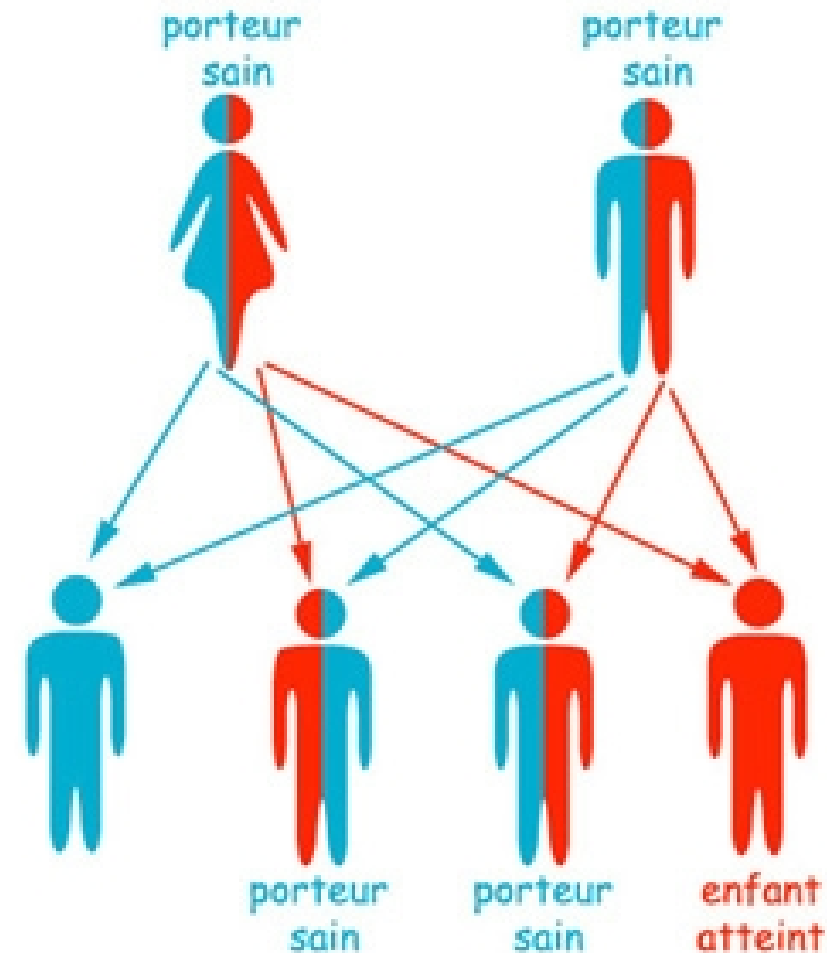
- Médicaments :
  - Fluidifiants
  - Bronchodilatateurs
  - Antibiotiques
  - Kaftrio (depuis 2021)
- Compléments alimentaires (vitamines, enzymes)
- Kinésithérapie, oxygénothérapie
- Pratique sportive adaptée
- Greffes pulmonaires (médiane de survie  $\approx$  10 ans)





# Transmission et conseil génétique

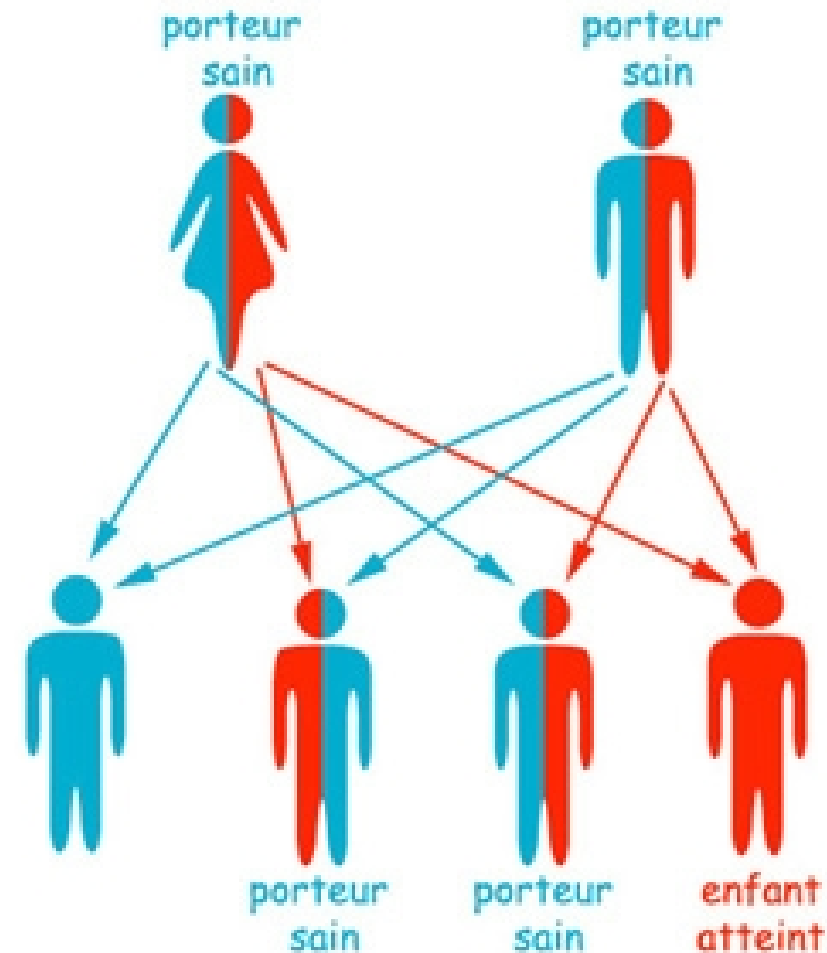
- Un couple a un enfant malade (muco), il ont un projet de 2<sup>e</sup> enfant, quel est le risque qu'il soit malade aussi ?



# Transmission et conseil génétique

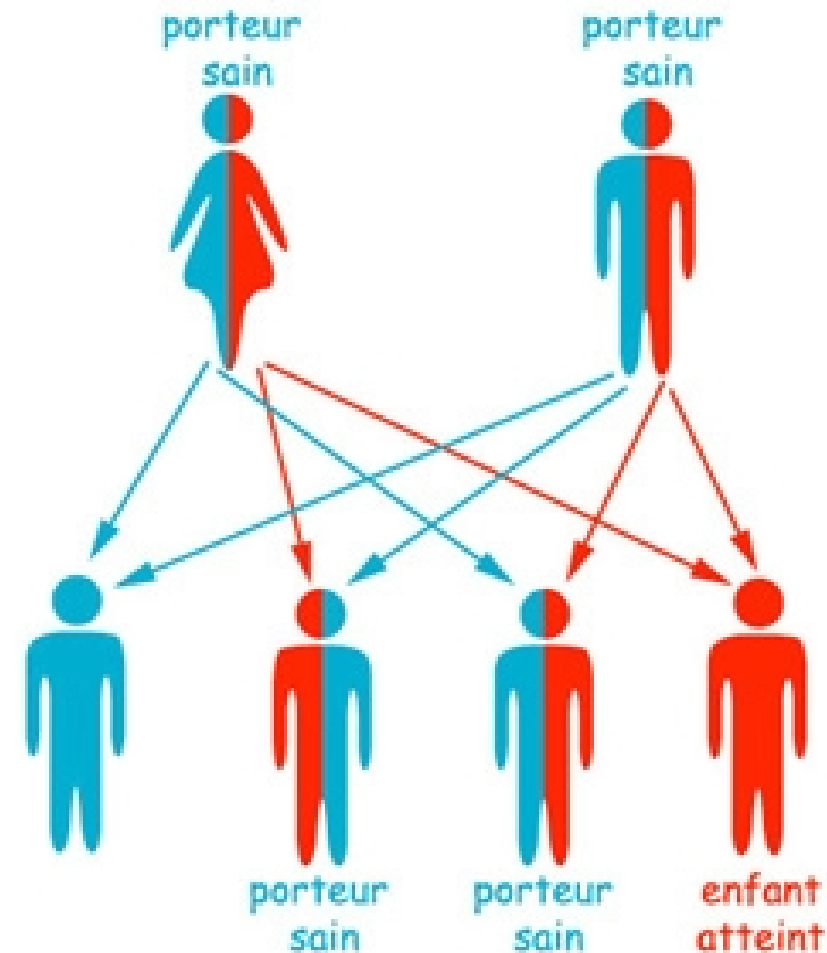
- Un couple a un enfant malade (muco), il ont un projet de 2<sup>e</sup> enfant, quel est le risque qu'il soit malade aussi ?
- Sachant que le mode de transmission est monogénique autosomique récessif et que les deux parents ne sont pas malades alors qu'ils ont un enfant malade, on en déduit que celui-ci porte nécessairement deux allèles pathogènes. Les deux parents sont donc des porteurs sains. Pour un deuxième enfant ils ont chacun 1/2 chance de transmettre l'allèle pathogène, donc la probabilité d'avoir un deuxième enfant malade est

$$P = 1/2 * 1/2 = 1/4.$$



# Transmission et conseil génétique

- Un enfant malade (muco) a un germain (= frère ou soeur) non malade, quel est le risque que ce dernier soit porteur sain ?

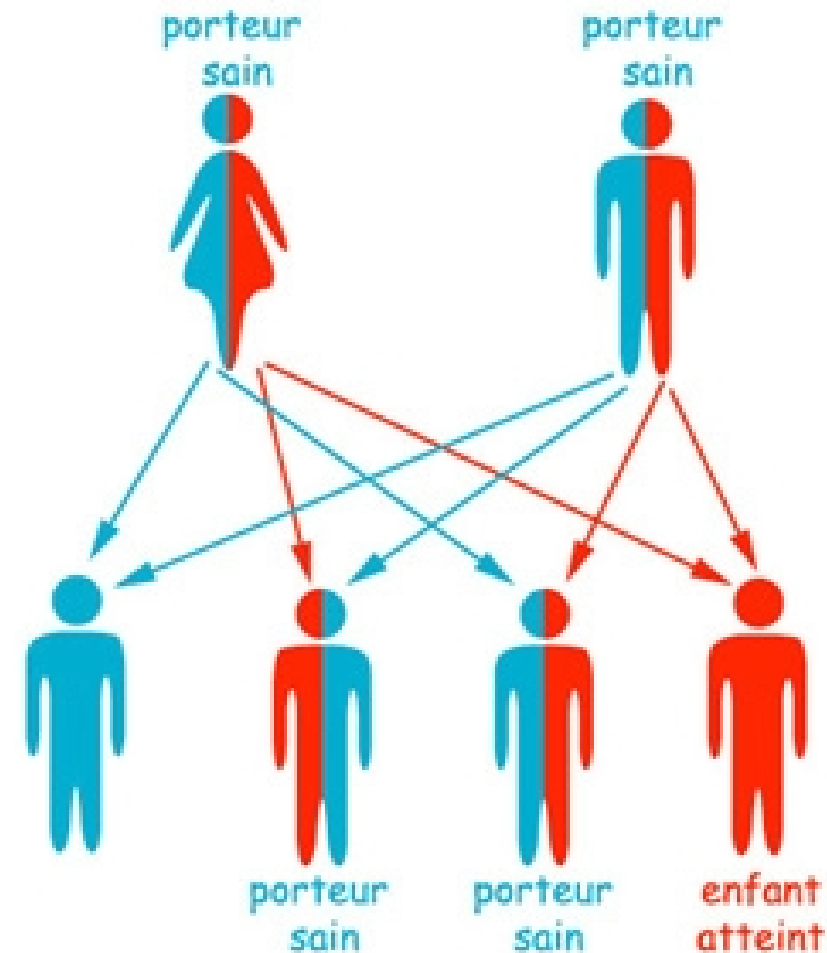


# Transmission et conseil génétique

- Un enfant malade (muco) a un germain (= frère ou soeur) non malade, quel est le risque que ce dernier soit porteur sain ?
- Selon le même raisonnement que précédemment les parents ont chacun 1/2 chance de transmettre l'allèle pathogène, il y a donc une probabilité  
P1 = 1/4 que le germain soit malade
- P2 = 1/2 que le germain soit porteur sain
- P3 = 1/4 que le germain soit sain non porteur

Mais on sait que le germain n'est pas malade, ce qui élimine le cas n°1 (P1 = 0). La probabilité que le germain soit porteur sain est donc :

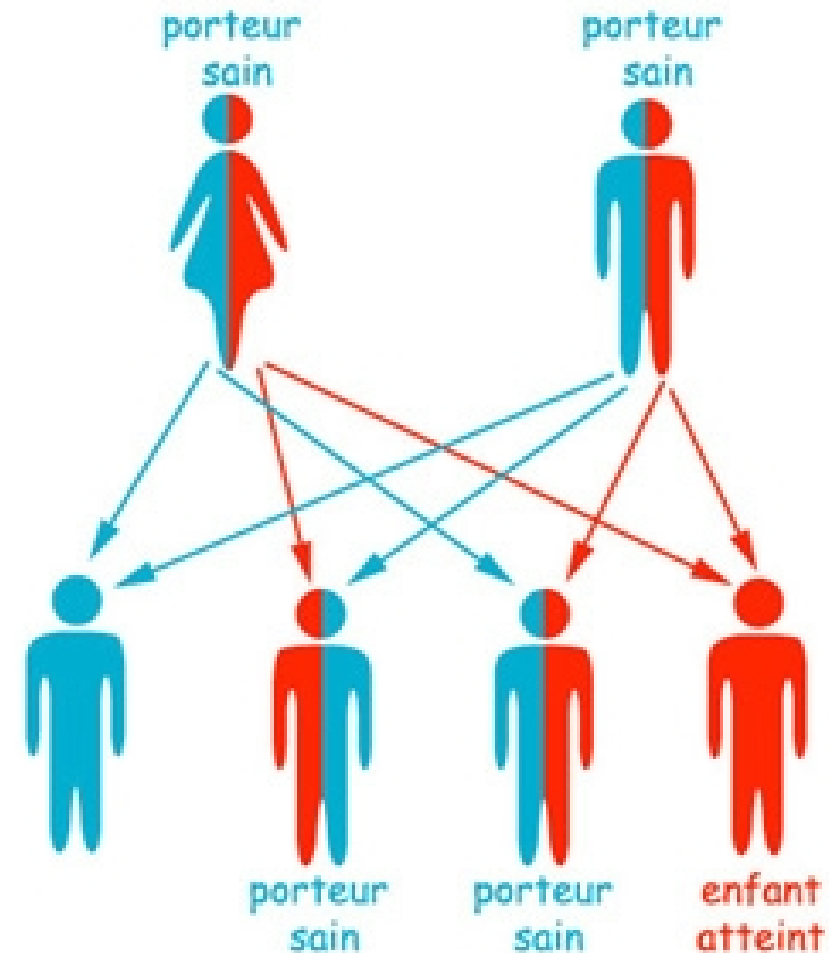
$$P = P2 / (P1 + P2 + P3) = (1/2) / (0 + 1/2 + 1/4) = 2/3$$





# Transmission et conseil génétique

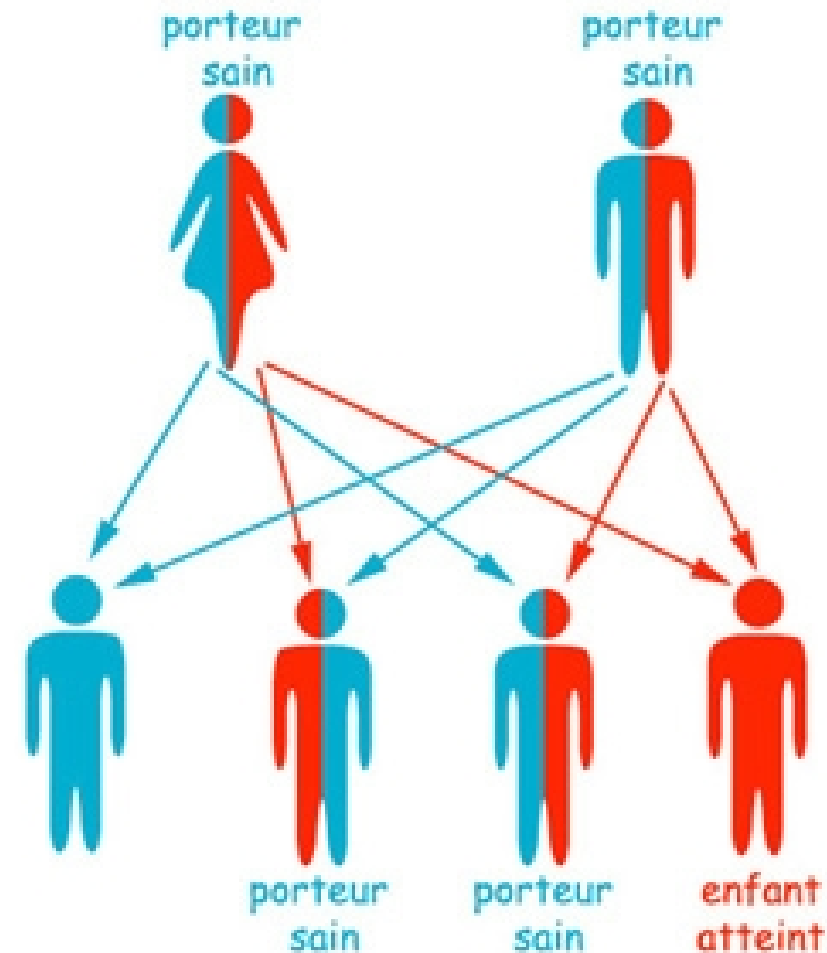
- Un porteur sain (muco) veut faire un enfant avec une personne saine (on ne sait pas si elle est porteuse), quel est le risque que l'enfant soit malade ?



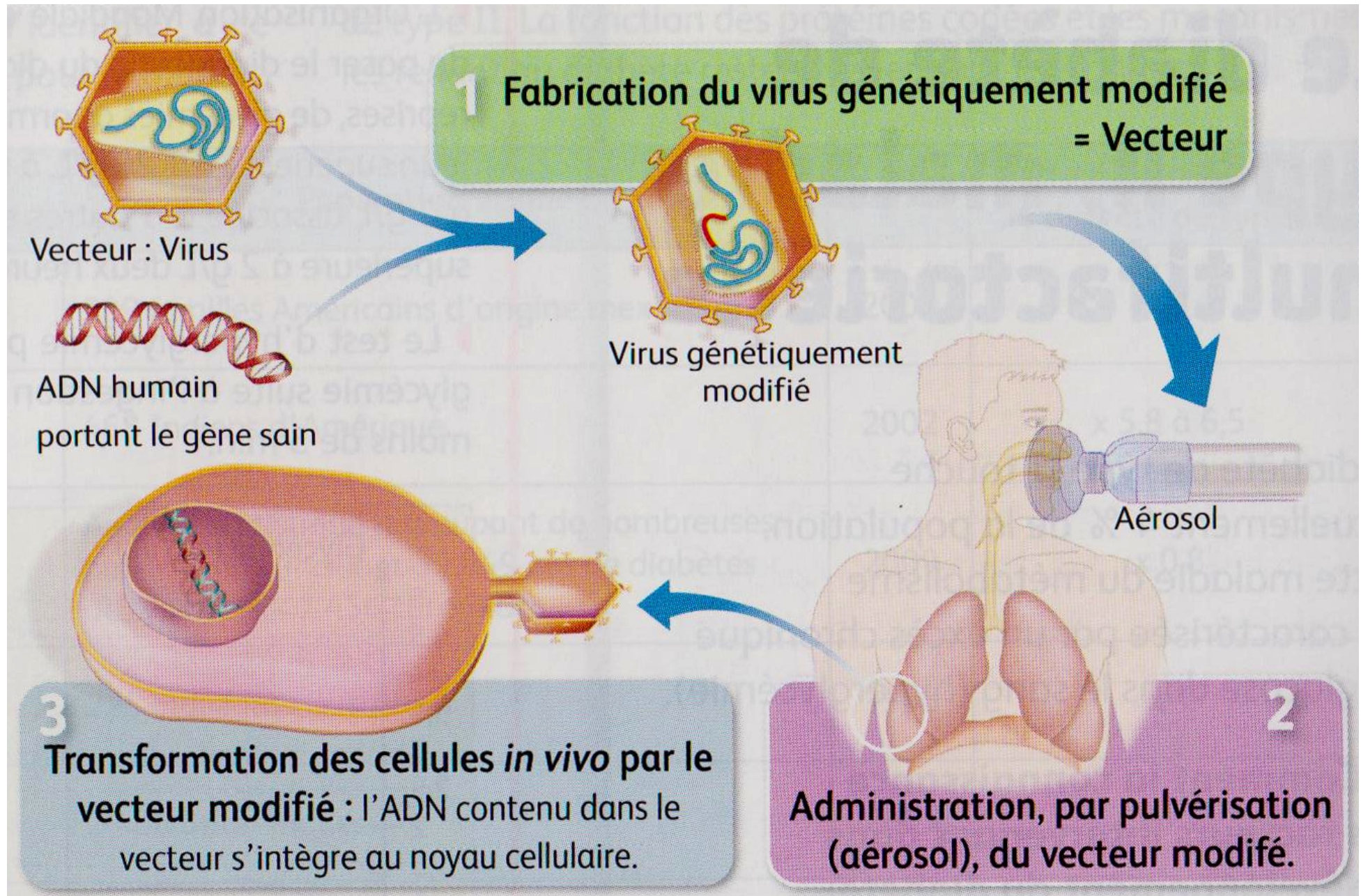
# Transmission et conseil génétique

- Un porteur sain (muco) veut faire un enfant avec une personne saine (on ne sait pas si elle est porteuse), quel est le risque que l'enfant soit malade ?
- Le porteur sain a 1/2 chance de transmettre l'allèle pathogène, son partenaire a 1/25 d'être porteur et 1/2 chance de transmettre l'allèle pathogène dans ce cas, la probabilité que l'enfant soit malade est donc :

$$P = 1/2 * 1/25 * 1/2 = 1/100$$



# Traitements curatifs ?





# Traitements curatifs ?

## LES DEUX VOIES DE LA THÉRAPIE GÉNÉNIQUE

