

École Singelijn Second'air

**De quelle manière pourrions-nous
arrêter la progression d'une maladie
génétique de type génodermatose ?**

(Illustration par l'Epidermolyse Bulleuse)

Poty Matteo

2023

Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier mon grand père (papou) pour l'aide, l'encouragement et son implication tout au long de la rédaction de ce travail. A travers tes connaissances et ton intérêt pour la Science, tu m'as guidé et bien encouragé ! Tu as toujours été super disponible malgré tes soucis de santé actuels... merci beaucoup !

Je remercie l'ensemble des personnes qui ont relu le travail afin d'y corriger l'orthographe et la compréhension générale, ce qui était bien nécessaire. Je pense notamment à ma maman et à mes grands parents paternels.

Enfin, je tiens à remercier mon papa pour l'aide à la rédaction de certain points techniques plus complexes à comprendre et à reformuler.

Table des matières

<i>Remerciements</i>	2
1) Introduction	4
2) La génétique.....	5
1. Vulgarisation	5
2. Les acides nucléiques.....	6
3. Les gènes.....	7
4. Fonctionnement.....	8
3) Maladies génétiques	10
1. Transmission	11
2. Maladie de type génodermatoses	12
4) Diagnostic et traitement des génodermatoses	14
1. Diagnostic.....	14
I. Clinique	14
II. Histologie	14
III. Biologie moléculaire	14
2. Traitement.....	15
5) Problème éthique	17
6) Conclusion	18
<i>Annexe : Aspect socio-économique</i>	19
Bibliographie	21

1) Introduction

Dans ma famille, plusieurs d'entre nous, à travers déjà 5 générations souffrons d'une affection cutanée rare se traduisant par une hypersensibilité cutanée aux frottements renforcée par la chaleur et aboutissant à la formation de « cloches » douloureuses ou ulcérées (en médecine ont dit plutôt « bulles » ou « phlyctènes »).

Les consultations chez les dermatologues les plus réputés n'ont abouti à un diagnostic d'Epidermolyse Bulleuse seulement il y a une dizaine d'années ! Ce qui m'a non seulement intrigué mais soulagé de connaître mon diagnostic et dans une certaine mesure impliqué dans la compréhension de cette maladie.

Au quotidien, cela veut aussi dire réfléchir à tout et devoir prendre les devants pour ne pas trop souffrir... Un voyage scolaire ? Oui mais comment faire pour les déplacements à pieds ... Un camp scout ? Sans marche alors... Bref c'est trouver des alternatives, des méthodes pour soulager les plaies afin de vivre le plus normalement possible.

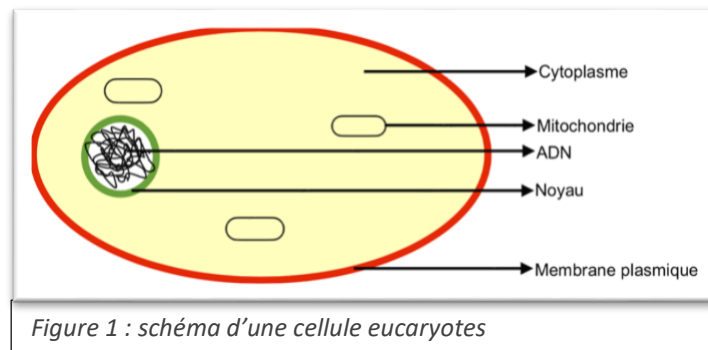
Voilà pourquoi j'ai choisi cette problématique des génodermatoses, en choisissant l'exemple vécu de l'Epidermolyse Bulleuse, maladie faisant partie des maladies cutanées à transmission génétique, les génodermatoses.

2) La génétique

Afin de répondre à la problématique, nous devons faire de la théorie et pauser les bases de la génétique à travers plusieurs points.

1. Vulgarisation

La génétique est une partie de la Biologie qui étudie l'information et la transmission des caractères des êtres vivants. Tous les êtres vivants présents sur Terre sont constitués de cellules.

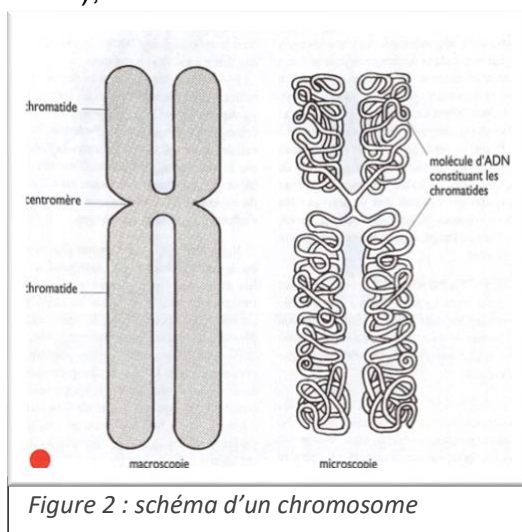


Il y a deux types de cellules : les **procaryotes** qui n'ont pas de noyau (bactéries) et les **eucaryotes** qui ont un noyau. Nous allons nous concentrer sur les eucaryotes qui sont les cellules qui nous composent.

Les cellules sont formées d'une membrane plasmique (contour), de cytoplasme (intérieur), d'un noyau et d'organites multiples (mitochondries, ribosome,...).

La membrane plasmique, membrane cellulaire ou membrane cytoplasmique est une membrane biologique qui sépare l'intérieur de la cellule de son environnement extérieur nommé l'extracellulaire.

Le cytoplasme est l'intérieur de la cellule. Il est contenu dans la membrane plasmique et entoure le noyau. Celui-ci est l'organite central et vital de toutes les cellules vivantes. Il est séparé du reste de la cellule par une membrane nommée nucléaire qui ne s'efface que pendant les mitoses (processus de la division cellulaire qui permet la division du noyau d'une cellule en 2 noyaux). (Alloprof, 2020),



Les informations génétiques (fonctionnement et construction des cellules) se trouvent dans le noyau sous forme de molécules nommées **ADN** (acide désoxyribonucléique). Celui-ci porte l'information génétique propre à chaque individu. L'**ADN** est présent dans le noyau et ne peut pas en sortir. Il forme une grosse quantité de filaments. L'**ADN** va se condenser pour former des bâtonnets nommés **chromosomes** au moment de la division cellulaire.

L'être Humain possède 46 chromosomes qui vont par paire et donc 23 paires. La 23^e paire est appelée chromosome sexuel et détermine le sexe : XX = une fille et XY = un garçon. Il y a 23 chromosomes qui viennent du père et 23 qui viennent de la mère.

Pour faciliter l'analyse morphologique des chromosomes, on les a triés et rangés par taille et forme dans ce qu'on appelle un **caryotype**. Il aide au dépistage des anomalies chromosomiques de nos cellules présentes depuis notre naissance. Les chromosomes sont composés de **gènes**.

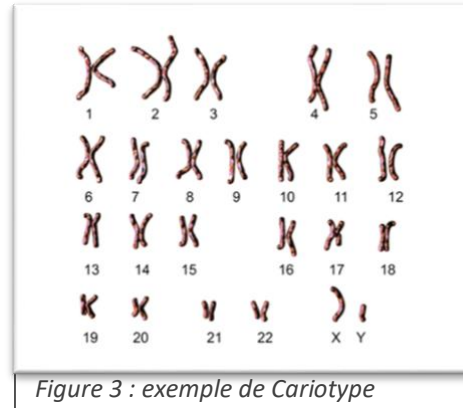


Figure 3 : exemple de Caryotype

Chaque gène contient « un code » (des instructions) pour fabriquer une protéine précise, comme une recette de cuisine. Notre corps ne peut pas fonctionner normalement sans la fabrication de ces protéines. Il est donc important que les gènes aient le bon « code » ou la bonne « recette » pour produire une bonne protéine. C'est donc ce code qui est problématique dans les maladies génétiques. (Larousse, date inconnue), (Le Figaro, date inconnue) et (S. H. Nguyen, 1998)

2. Les acides nucléiques

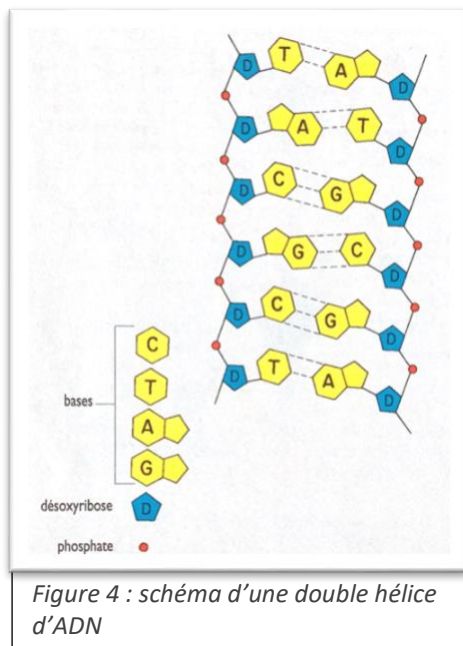
Ce sont des molécules qui permettent :

- De stocker l'information génétique ;
- La transmission de cette information génétique de générations en générations ;
- La transmission de cette information génétique d'une cellule à une autre.

Il existe deux types d'**acides nucléiques** :

- L'**ADN** (acide désoxyribonucléique) qui permet le stockage des informations génétiques dans le noyau de la cellule ;
- L'**ARN** (acide ribonucléique) qui permet le décodage de l'ADN en instruction et permet son exécution.

L'ADN et l'ARN sont tous les deux constitués de nucléotides qui sont l'unité des



acides nucléiques. Un nucléotide est constitué d'un phosphate, d'un sucre (ribose pour l'ARN ou désoxyribose pour l'ADN) et d'une **base** purique (A : adénine ou G : guanine ou pyrimidique (C : cytosine, T : thymine ou U : uracile). L'ADN est constitué des bases **C, T, A ou G** et l'ARN des bases **C, U, A ou G**.

Les bases sont des molécules qui ont entre elles une affinité propre qui se retrouve dans la **double hélice de l'ADN**.

Donc l'adénosine (A) se lie qu'à la thymine (T) ou à l'uracile (U) pour l'ARN et la guanine (G) se lie qu'à la cytosine (C). L'ADN est formé de deux chaînes de polynucléotides (un grand nombre de nucléotides liés entre eux). Ces

deux chaînes sont enroulées entre elles de manière à former une double hélice. Les deux chaînes sont complémentaires par leur base selon la règle ci-dessus. C'est l'ordre dans lequel les bases sont triées le long de la chaîne qui va permettre de fournir le bon « code » ou « la bonne recette » pour produire une bonne protéine.

L'ARN est une plus petite molécule qui peut entrer et sortir du noyau de la cellule, c'est pour cela qu'elle est utilisée pour le décodage de l'ADN. L'ARN est à l'inverse de l'ADN constitué que d'une seule chaîne de nucléotides et non d'une double hélice, dans laquelle la base pyrimidique T est remplacé par U. (S. H. Nguyen, 1998)

3. Les gènes

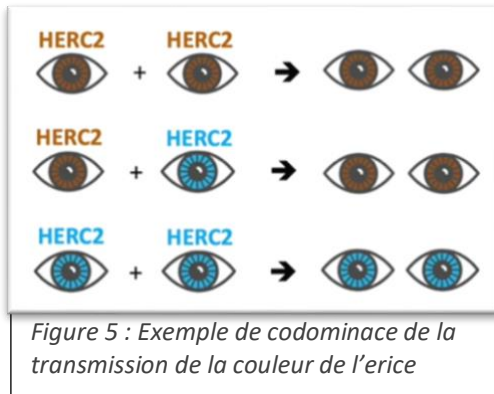
Notre problématique des génodermatose étant basée sur la transmission de gènes, il nous faut donc envisager la manière dont ceux-ci se transmettent.

Un **gène** est une portion de l'ADN polynucléotide qui détermine la structure d'une seule protéine. C'est l'unité qui contient l'information à l'origine d'un caractère.

Par exemple, dans le chromosome 15, nous avons un gène (**HERC2**) qui détermine la couleur de nos yeux. Il existe plusieurs versions de ce gène appelées **allèles**. Dans notre exemple, un allèle correspondant à des yeux bruns et un allèle correspondant à des yeux bleus.

Comme dit précédemment, nous avons un chromosome venant du père et un autre de la mère. Ils contiennent chacun un gène HERC2. Dans le cas où les parents ont le même allèle, l'enfant aura également le même. Toutefois, si les parents présentent un allèle différent, alors il existe un rapport de force entre eux.

Il y a des allèles « **dominants** » et d'autre « **récessifs** ». (Génétiques médical, 2016)

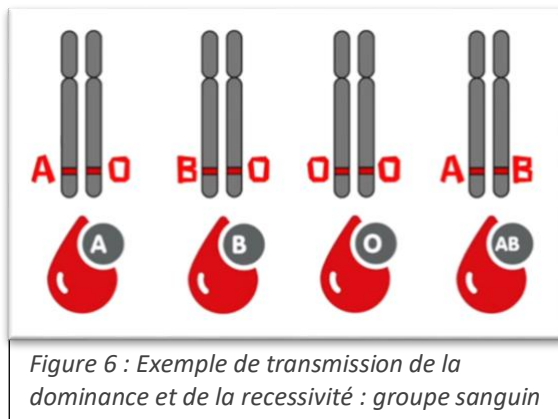


Si nous reprenons notre exemple, si le père a un allèle qui présente la version bleue et que la mère présente la version marron, l'enfant aura un allèle présentant la version marron. Le marron étant un allèle dominant et le bleu étant un allèle récessif, l'enfant aura donc bien les yeux marron.

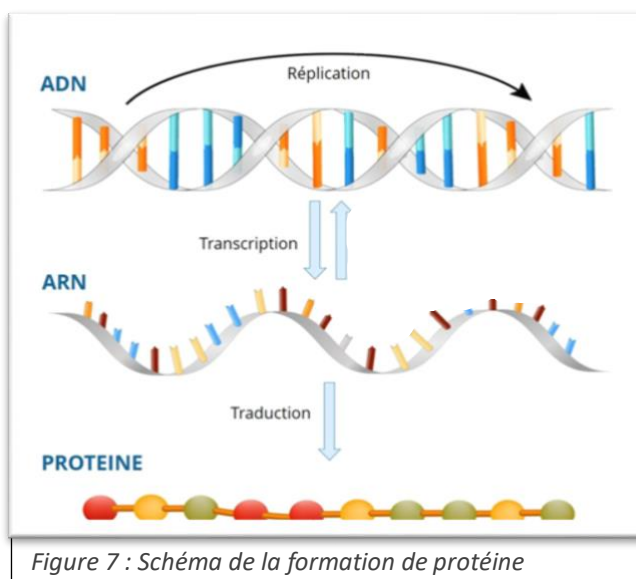
Autre exemple sur le chromosome 9 (gène correspondant au groupe sanguin) il y a 3 allèles : A, B et O. Dans ce cas, il y a deux gènes dominants (A et B), ils vont tous les deux s'exprimer, on appelle cela la **codominance**. (Chromosome walk, 2018) **LIVRE**

Le 3^e (O) est récessif et ne s'exprime pas en présence d'un gène dominant (A, O et B).

Comment les allèles dominants traduisent-ils leurs impacts sur notre biologie ? Nous allons en parler dans le point suivant.



4. Fonctionnement



(S. H. Nguyen, *manuel d'anatomie et de physiologie*, 1998)

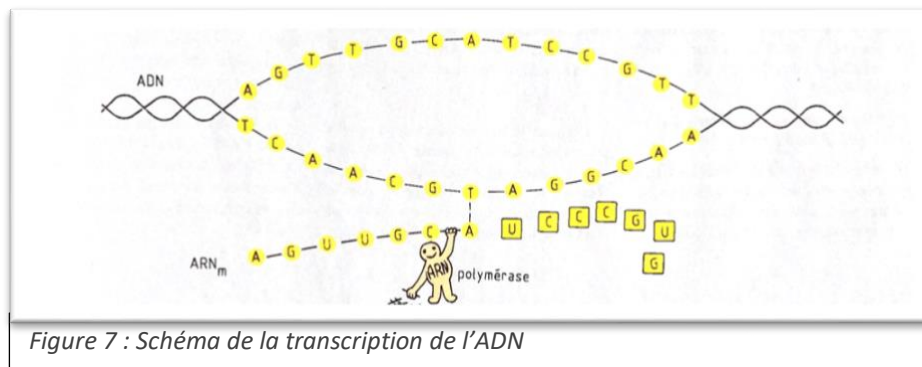
L'ADN est incapable de sortir du noyau mais il détient et transmet l'information génétique. Pour cela, il a besoin d'un intermédiaire (un messager) appelé ARN messager (**ARNm**). Celui-ci décode le message donné par l'ADN dans le noyau puis passe du noyau au cytoplasme, cette étape est la **transcription**. C'est dans ce cytoplasme que se produit la synthèse des protéines, cette étape est la **traduction**.

(S. H. Nguyen, *manuel d'anatomie*

- La transcription :

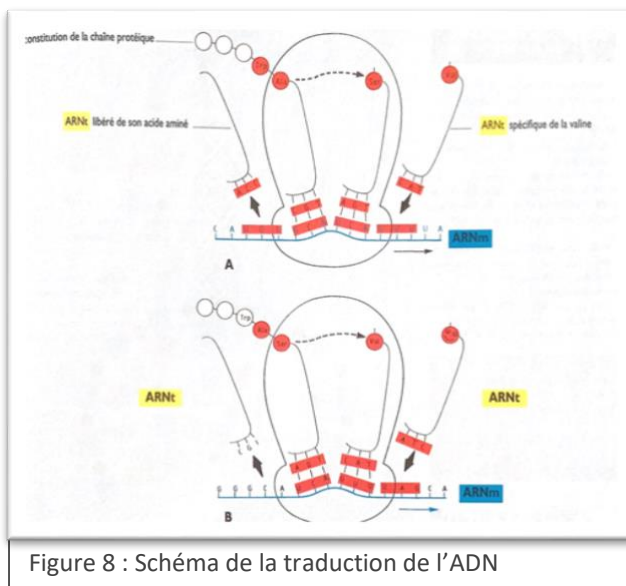
La transcription est effectuée grâce à une enzyme, l'**ARN polymérase**. Celui-ci va parcourir l'ADN au niveau d'un gène et va permettre la formation de l'ARNm. Cette étape commence par la séparation des deux chaînes de l'ADN à une certaine séquence spécifique de nucléotides appelés **promoteurs**. En effet, à ce moment-là l'ARNm n'est pas encore une molécule toute faite, elle se constitue selon l'ordre donné par les nucléotides de l'ADN.

Dans le noyau cellulaire, il y a des nucléotides libres de l'ARNm. L'ARN polymérase va assembler ces nucléotides libres avec les nucléotides de la chaîne d'ADN libérée.



Cette assemblage s'effectue par leur base toujours selon la même règle (A avec T ou U et C avec G). Ce codage par l'ARN polymérase va s'arrêter lorsqu'il reconnaît une séquence d'ADN spécifique nommé la **séquence terminale**. L'ARNm formé est alors libéré et pourra passer du noyau vers le cytoplasme. (S. H. Nguyen, *manuel d'anatomie et de physiologie*, 1998)

- La traduction :



L'ARNm étant sorti du noyau, arrive au niveau d'un **ribosome** dans le cytoplasme. Un ribosome est une petite structure globuleuse constituée d'ARN ribosomal et de protéines. Il est structuré en deux unités (une grande et une petite). Pour démarrer la traduction, le ribosome doit lire un codon « start ». Un **codon** est une séquence de trois nucléotides.

Le ribosome va lire un codon et va trouver un ARN de transfert (**ARNt**) qui dispose de l'anticodon complémentaire et qui est accroché à l'acide aminé qui correspond à ce codon. Le ribosome va répéter cette action sur le codon suivant en trouvant également un ARNt qui dispose de l'anticodon ainsi que de l'acide aminé correspondant. Le ribosome va lier les deux acides aminés ensemble, cette liaison s'appelle la **liaison peptidique**. Le ribosome ayant fini la liaison peptidique peut continuer à se déplacer le long de l'ARNm. Le premier ARNt est libéré de son acide aminé et peut quitter le ribosome. Il répète cette étape à plusieurs reprises et assemble des acides aminés correspondant pour former une longue chaîne d'acides aminés qu'on appelle un **polypeptide**. Lorsque le ribosome va arriver sur un codon « stop », alors la traduction se terminera et le ribosome se détachera. Cette chaîne polypeptidique est la base d'une protéine. (S. H. Nguyen, *manuel d'anatomie et de physiologie*, 1998)

3) Maladies génétiques

Il y a toutefois des légères variations dans une séquence génétique. Ces variations sont appelées des « **variants** ». C'est grâce à ces variants que nous sommes différents les uns des autres. Dans la majorité des cas, ces variants n'ont aucun impact sur notre santé car « la recette » pour fabriquer chaque protéine n'est pas assez modifiée pour empêcher le fonctionnement normal de nos gènes.

Il existe toutefois des variations accidentelles qui modifient trop « la recette » contenue dans l'ADN. Cette forte variation (mutation) modifiant nos gènes, en les empêchant de fonctionner normalement. Il y a entre 20 000 et 30 000 gènes chez l'homme. Lorsque, du fait du hasard, une anomalie génétique apparaît dans l'un de ces gènes, sa protéine sera modifiée ou ne sera tout simplement pas fabriquée. C'est pourtant indispensable au fonctionnement de notre organisme. On appelle cela des mutations. Nous parlons alors de mutations génétiques (maladie génétique).

Certaines mutations génétiques peuvent être transmises aux générations suivantes (enfants, petits enfants, ...). Ces maladies génétiques deviennent donc des maladies familiales. Ces maladies rares peuvent se manifester dès la naissance, in utero ou même plus tardivement. On estime qu'il y a 8 000 à 10 000 maladies génétiques.

Selon le CHU de Liège, environ 1 million de personnes sont atteintes en Belgique par une des maladies génétiques. (CHU Liège, 2019)

1. Transmission

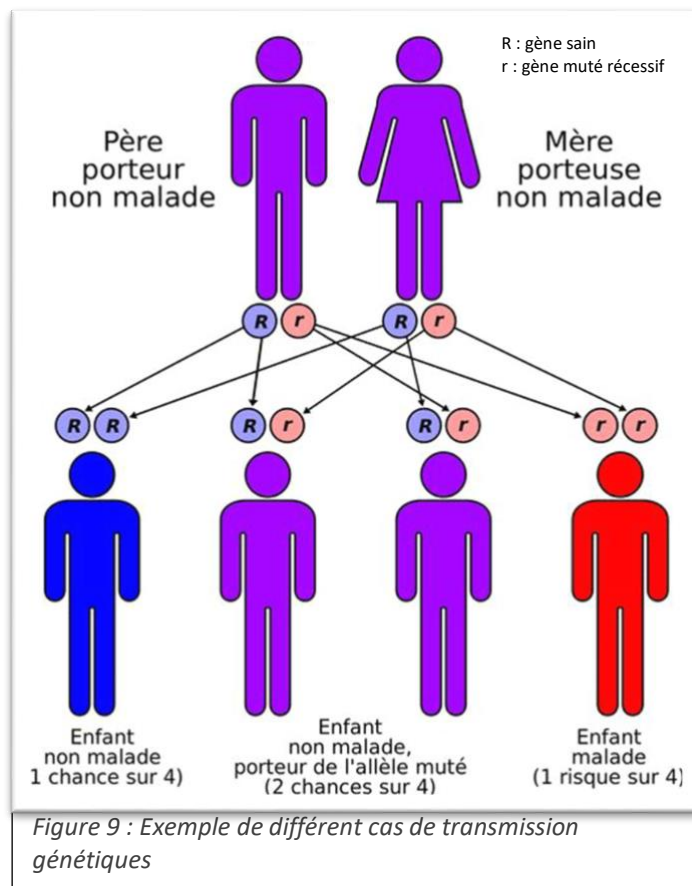
Notre problématique parle de la transmission des maladies génétiques de générations en générations. Comment cela fonctionne t-il ?

Pour rappel, les chromosomes sont présents en deux exemplaires dans nos cellules. Un provenant du père et l'autre de la mère.

Pour être malade, il faut donc que l'un des deux gènes (le gène muté) soit dominant sur l'autre gène (le gène sain).

Par exemple, dans le cas où le gène muté est dominant. Si l'homme transmet son gène muté et la femme son gène sain, l'enfant sera malade. En revanche, si l'homme transmet son gène sain et la femme aussi, l'enfant sera sain. La probabilité pour le couple d'avoir un enfant malade est donc de 50%.

Par contre si l'homme et la femme portent un gène muté récessif et donc qu'ils ne sont pas malades et que l'homme et la femme transmettent leurs



gènes mutés, alors l'enfant sera malade. Dans le cas où l'homme transmet son gène sain et la femme son gène muté ou que les deux parents transmettent leurs gènes sains alors l'enfant sera sain. Pour ce couple, la probabilité d'avoir un enfant malade est de 25%. (doctissimo, 2016) et (A. Stevens et J. Lowe, *Histologie Humaine*, 1997)

2. Maladie de type génodermatoses

Selon *Larousse en 2023*, la définition d'une maladie **génodermatose** est la suivante :

« *Toute affection cutanée caractérisée par un mode de transmission génétique précis.* »

Les génodermatoses forment donc un groupe de pathologies cutanées d'origine génétique.

Il y'a près de 400 maladies génétiques génodermatoses et sont quasiment toutes rares. Généralement, elles font leur apparition dès la naissance ou très tôt dans la vie. Elles touchent donc plus sévèrement les enfants. (Larousse, date inconnue)

3. Epidermolyse Bulleuse (EB)

- Définition :

L'**Epidermolyse Bulleuse** (EB) est une « maladie génétique » rare. C'est une maladie génétique, elle n'est donc pas contagieuse, elle est héréditaire. Ce sont les parents qui transmettent la maladie à l'enfant. Elle est due à une mutation trop importante au sein d'un gène spécifique.

Le mot Epidermolyse bulleuse se décompose :

- Épiderme qui signifie la peau,
- Lysis qui signifie détruire ou décoller
- Bulleuse qui est le nom scientifique donné aux bulles.

L'Epidermolyse Bulleuse est donc la destruction de l'épiderme marqué par la formation de bulles.

Il y a quatre principaux types d'Epidermolyse Bulleuse : L'EB **simple**, l'EB **jonctionnelle**, l'EB **dystrophique**, et le **syndrome de Kindler**. De nombreux sous-types peuvent encore être distingués au sein de ces quatre types majeurs. (UZ Leuven, 2012)

- Manifestation :

C'est une maladie cutanée qui peut se manifester à des degrés de sévérités différents.

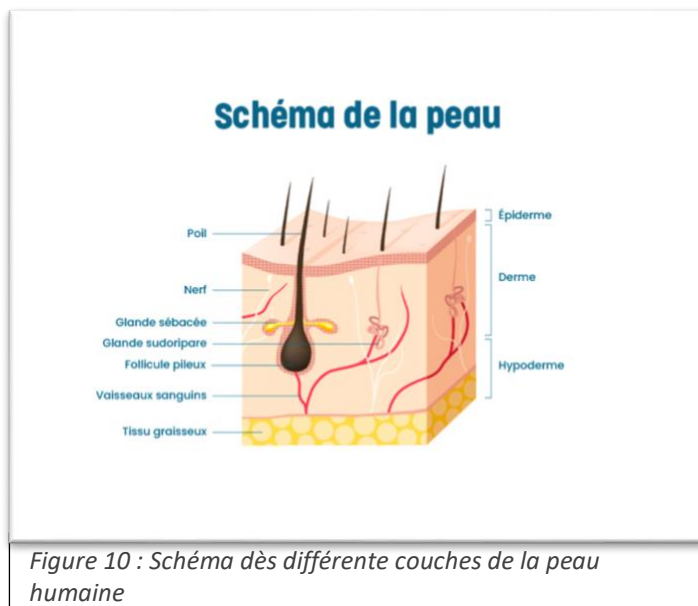
Pour les formes plus légères, les symptômes se résument à des bulles aux mains et/ou aux pieds, mais parfois même sur le corps entier. Il arrive d'en retrouver sur les muqueuses de la bouche ou encore dans le pharynx. Ces bulles guérissent sans laisser de cicatrices, mais elles peuvent être très douloureuses.

Pour les formes plus sévères, les bulles se manifestent sur le corps entier et laissent des cicatrices. Elles peuvent provoquer une fusion des doigts et des orteils. Ces formes peuvent également atteindre les muqueuses de la bouche et de l'œsophage et parfois même avoir une atteinte musculaire. (Encyclopédie Orphanet Grand Public, 2012), (Fine Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010), (Journal of the American Academy of Dermatology, 2014) et (Université Paris Descartes, 2019)

- Formation d'ampoules :

Lorsque notre peau est agressée, un mécanisme de défense se met en place et crée donc une/plusieurs ampoule(s).

La peau présente sur notre corps représente environ 15% du poids corporel et



représente environ 2m². Elle permet d'exécuter 4 fonctions essentielles : la protection, la sensibilité, une fonction métabolique et thermorégulateur.

Elle est constituée de trois couches principales : l'**hypoderme** (tissu graisseux), le **derme** (tissu conjonctif) et l'**épiderme** (couche supérieure/ visible à œil nu).

Figure 10 : Schéma des différentes couches de la peau humaine

Suite à des frottements répétitifs, l'épiderme va progressivement se détacher du derme remplissant l'espace entre celle-ci de **liquide séreux**¹.

Nous pourrions donc nous poser une question, pourquoi les patients atteints d'Epidermolyse Bulleuse font-ils autant d'ampoules ?

L'Epidermolyse Bulleuse résulte d'une anomalie sur un des gènes qui intervient dans la fabrication des protéines permettant la cohésion (assemblage) entre les différentes couches de notre peau. La peau se détache donc plus vite que les personnes qui ne portent pas la maladie. L'EB est donc un exemple parfait de génodermatose. (Le Manuel MSD, 2022), (Cicatryl, date inconnue), (Compagnie des sens, 2019), (Aqua portail, 2020) et (Allô Docteur, 2011)

¹ Fluide (liquide) corporel généralement de couleur jaune pâle transparent, il remplit les cavités corporelles comme une ampoule

4) Diagnostic et traitement des génodermatoses

1. Diagnostic

I. Clinique

La médecine, quelque soit la maladie concernée passe toujours par une phase de diagnostic suivie si possible d'un traitement curatif. Pour l'EB, l'observation clinique d'une fragilité cutanée bulleuse d'intensité variable mais excessive au sein de certaines familles a permis très tôt et bien avant le développement de biologies moléculaires de soupçonner le caractère génétiquement transmissible d'une infection.

II. Histologie

Selon *CNRTL* en 2012, l'histologie est :

« l'Étude de la structure microscopique des tissus animaux et végétaux et des cellules qui les composent »

Plus précisément, l'histologie des génodermatoses consiste à prendre un morceau de peau contenant une bulle et de la peau qui n'en contient pas. Cela permet de déterminer où se développe la bulle (dans l'épiderme, au niveau de la membrane basale, dans le derme, etc).

III. Biologie moléculaire

Ce sont les développements fulgurants (fin 20^e siècle) des techniques moléculaires qui ont permis de préciser les types de la maladie tels que connus actuellement. Le séquençage de l'ADN des cellules atteintes révèle le plus souvent la mutation génétique en cause et s'avère l'outil du diagnostic le plus précis et souvent le plus rapide.

La définition des techniques de biologie moléculaire selon *La Langue Française* en 2022 est :

« l'Étude de la structure, des propriétés fonctionnelles, de la dégradation et de la synthèse des molécules constituant les êtres vivants. »

a. PCR

PCR (polymerase chain réaction ou réaction polymérase en chaîne) est une technique de biologie moléculaire apparue en 1958. Elle permet d'amplifier *in vitro* (en milieu artificiel, en laboratoire) à partir d'un acide nucléique connu (ADN) et de longueur spécifique afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier, grâce à une sonde fabriquée pour reconnaître la structure normale du gène. (RNBio, 2017) et (Université de Strasbourg, 2015)

b. Séquençage

Le **séquençage** est la deuxième technique de biologie moléculaire la plus utilisée. Elle est apparue en 1970.

L'objectif du séquençage est d'identifier et d'établir l'ordre et la nature des nucléotides présent afin de détecter les anomalies. (STERPHONSAYS, date inconnue)

2. Traitement

Le problème des maladies génétiques cutanées est qu'il concerne un organe diffus (la peau) qui se régénère en permanence tout en conservant son anomalie génétique de départ. On doit donc considérer la maladie, comme très difficilement curable. Les actions curatives sont locales (soin des plaies, etc)

Les actions préventives sont variées (choix des chaussures, éviter les frottements, la chaleur, etc : adapter son mode de vie).

En terme préventif plus biologique, soit la correction du gène, soit la non transmission du gène pathologique aux générations futures sont les seuls moyens actuellement disponibles. Il s'agit donc d'une sélection d'embryons, ce qui ne se fait pas sans poser de problèmes, surtout d'un point de vue éthique comme vous le verrez dans les points suivants.

Il y a deux principales possibilités thérapeutiques : le diagnostic pré-implantatoire et la thérapie génique.

- Diagnostic pré-implantatoire (DPI).

Le **diagnostic pré-implantatoire** est une technique d'analyse de l'ADN embryonnaire (d'un embryon) in vitro grâce à un séquençage rapide qui a permis de dépister les embryons atteints par l'anomalie génétique et donc de sélectionner le ou les embryons atteints par l'anomalie et de l'implanter in utero avec un succès d'au moins 30%. Elle permet donc à des parents porteurs ou atteint d'une maladie génétique transmissible de concevoir un enfant indemne de la maladie. Elle épargne des souffrances à l'enfant mais également aux parents. (Inserm, 2018)

- La thérapie génique

Comme expliqué précédemment, les maladies génétiques sont dues à la non-formation ou à la malformation de certaines protéines.

La **thérapie génique** consiste à introduire un gène thérapeutique corrigé dans la cellule pour permettre à la protéine d'être correctement synthétisée.

Les chercheurs utilisent la caractéristique naturelle qu'ont les virus, celle de pénétrer une cellule cible et d'y déposer leur matériel génétique. Ainsi des virus auxquels on a retiré le caractère pathogène et ajouté des gènes « médicaments » constituent des transporteurs thérapeutiques. Le nouveau gène médicament introduit dans le noyau est utilisé par la cellule dans la production de protéines saines.

Pour l'EB, le succès de cette technique est actuellement anecdotique. Seul quelques cas raricimes sont rapportés dans la littérature et résultent d'une logistique internationale complexe entre plusieurs laboratoires spécialisés. (Inserm, 2018)

5) Problème éthique

Les possibilités thérapeutiques (DPI) existent mais créent un problème éthique dans la société actuelle. Il faut donc trouver un juste milieu entre ce que les techniques permettent de faire et ce que le droit, qui reflète l'éthique, autorise. La loi et pas le droit définit l'éthique mais la loi est influencée par un questionnement éthique.

La sélection d'embryon (DPI) révèle une forme d'eugénisme² qui peut conduire au désir d'un « enfant parfait » et un appauvrissement de la réserve de gènes humains suite à l'éradication de certaines maladies.

On peut également se poser des questions à propos du statut de l'embryon et de l'enfant à naître. L'embryon ou le fœtus n'a pas de statut juridique en particulier dans la recherche embryonnaire.

Finalement, qui décide de l'embryon à implanter ou supprimer ? Cette question donne lieu à des avis contradictoires variés notamment des grandes religions qui, en règle général, réfutent le choix personnel et défendent le droit « divin³ ».

Parallèlement à l'éthique, il faut tenir compte aussi d'un versant économique. Les frais liés à un DPI sont élevés et ne permettent pas à toutes les familles, financièrement d'y avoir accès. (Université Paris Descartes, 2019)

² Théorie cherchant à opérer une sélection sur les collectivités humaines à partir des lois de la génétique.

³ Qui est dû à Dieu, ou à un être assimilé à la divinité

6) Conclusion

En conclusion de cette thèse, je voudrais proposer une tentative actuelle de réponse à la problématique de départ. Pour rappel, la problématique est la suivante :

« De quelle manière pourrions-nous arrêter la progression d'une maladie génétique de type génodermatose ? »

Nous avons donc appris à travers ce travail que les gènes contenus dans le noyau de nos cellules sont composés d'ADN et contiennent notre information génétique (couleur de nos yeux, groupe sanguin, sexe,...).

L'ARN messenger va permettre à cette information génétique de passer du noyau au cytoplasme grâce à la transcription. Vient ensuite l'étape de la traduction qui va permettre de créer une longue chaîne d'acides aminés qu'on appelle un polypeptide pour ensuite former des protéines.

Les maladies génétiques, telles que les génodermatoses, sont dûes à la malformation d'une certaine protéine suite à un mauvais « code » stocké dans nos gènes. Ces protéines n'accomplissent donc pas correctement leur fonction et créent ces variants ou mutations génétiques.

Nous détectons la zone avec le mauvais « code » à l'aide du séquençage et du PCR qui sont des techniques de biologie moléculaire. Le problème est qui si les gènes sont dominants, les générations futures conserveront ces anomalies.

Actuellement des traitements existent mais sont coûteux et fort peu efficaces (thérapie génique).

Il existe le diagnostic pré-implantatoire (DPI) qui permet de réaliser une sélection embryonnaire pour choisir un embryon sain. Celui-ci se fait avant l'implantation de l'embryon.

La thérapie génique consiste à confectionner un gène thérapeutique et à l'introduire à l'intérieur de nos cellules grâce à des virus « transformés ».

Ceux-ci nécessitent la collaboration de laboratoires multiples, avec un succès actuellement faible. Certains versus utilisés sont parfois oncogènes.

Malgré le coût et la fiabilité de ces traitements, ils permettent d'arrêter la progression des maladies génétiques de type génodermatoses aux générations futures. Mais au-delà de la Science, ceux-ci révèlent des problèmes éthiques tels que l'eugénisme (le désir d'un enfant parfait), ou encore du point de vue du statut de l'embryon. Il faut donc confronter Humanisme à la Science.

Finalement, à mon estime, c'est aux parents de prendre librement et en toute connaissance de cause une décision pour leurs enfants à naître.

Annexe : Aspect socio-économique

En Europe une maladie est rare quand elle touche moins d'une personne sur 2000.

Les maladies rares se caractérisent par des symptômes et des troubles divers qui varient d'un individu atteint à l'autre.

Souvent (et c'est le cas pour l'EB) il en existe des sous types différents et des expressions individuelles visibles au sein du même sous type.

Beaucoup de patients vivent donc dans le « parcours du combattant » avant que l'on pose un nom sur leur maladie. Cette érrance peut durer toute une vie et ce fut le cas dans ma famille durant plusieurs générations.

Il y a 6 à 8 % de patients concernés en Europe par ces maladies rares. En Belgique 600.000 à 800.000 personnes seraient affectées par une maladie rare. 65% des maladies rares sont graves et invalidantes. Elles impliquent 35% des décès avant 1 an.

Presque toutes les maladies génétiques sont rares mais toutes les maladies rares ne sont pas génétiques (infection, Cancer,...).

On parle de maladie orpheline quand il n'existe aucun traitement efficace pour cette maladie.

Un médicament orphelin est donc destiné à une maladie rare. Son coût (recherche) est élevé et même quand il en existe il n'est pas toujours remboursé par l'assurance maladie.

Donc une maladie rare (telle l'EB) :

- Est difficile à diagnostiquer (rareté, forme différente). La plupart des médecins et même les Dermatologues n'en rencontrent jamais.
- Est difficile à traiter (CF mémoire) : de plus, d'éventuels médicaments orphelins sont difficiles à mettre au point (et c'est compliqué : il faut des groupes de patients et de témoins pour évaluer la toxicité, efficacité, effets secondaires à court et long terme avant d'être acceptés) (FDA, EMA).

C'est pourquoi des associations se regroupent pour tenter de faire progresser les problèmes : www.DEBRA-belgium.org

Aujourd'hui, fréquemment, les patients belges atteints ignorent la nature de leur maladie. Il s'agit d'une association non financée, bénévole à 100%.

Il existe une trentaine d'associations nationales similaires regroupées dans DEBRA International.

La liaison entre les associations est essentielle pour regrouper la communication et l'information entre malades, médecins, infirmières, chercheurs du monde entier. Elles organisent un congrès tous les 4 ans.

En Belgique le rôle de l'association est essentiel pour orienter le diagnostic et le traitement vers un centre de référence à ce jour « non officiel » mais efficace. A l'hôpital Gastenberg (Louvain) où le patient est diagnostiqué (dermatologie, génétique) avec un mécanisme de certitudes puis orienté vers des équipes thérapeutiques et infirmières formées qui peuvent secondairement former d'autres personnes à soigner ou prévenir les complications.

On estime le coût d'une maladie telle que l'EB en Belgique entre 20.000 et 100.000€ par an selon la gravité de la pathologie :

- Les médicaments sont rares et chers ;
- Le matériel spécial est lui aussi coûteux ;
- Les soins de kiné et d'infirmières s'accumulent.

En Belgique donc, l'ASBL Debra lutte pour un remboursement intégral ou en tout cas important des soins directs et indirects de la maladie. Ses progrès sont en cours mais loin d'être satisfaisants.

Pour tout renseignement pratique complémentaire :

Consultez :

- Internet : www.Debra-Belgium.org
- Instagram : [debra_belgium](https://www.instagram.com/debra_belgium)
- Facebook : [debra belgium vzw-asbl](https://www.facebook.com/debra.belgium.vzw.asbl)
- Youtube : [Debra Belgium](https://www.youtube.com/DebraBelgium)

Contactez :

- Ingrid Jageneau
Rue Piralewe,1
4600 Lanaye
Belgique

+32 (0)4 267 54 8

Info@debra-belgium.org

Pour un don au profit de Debra pour l'Epidermolyse Bulleuse :

- Iban : BE04 9793 2866 773

Bibliographie

Corps :

Consulté en ligne :

Debra-Belgium « voici à quoi ressemble la vie avec l'EB » *debra-belgium.org*
URL : <https://www.debra-belgium.org/fr/> (Page consultée le 6/10/2022)

Qu'est-ce qu'une maladie génétique? « Qu'est-ce qu'une maladie génétique? »
CHU de liège
URL: https://www.chuliege.be/jcms/c_16593918/fr/centre-des-maladies-rares/qu-est-ce-qu-une-maladie-genetique (Page consultée le 6/10/2022)

Thérapie génétique « thérapie génétique » *inserm*
URL : <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/> (Page consultée le 6/10/2022)

Epidermolyse bulleuse héréditaire « Epidermolyse bulleuse héréditaire »
science direct
URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1762569603000088> (Page consultée le 6/10/2022)

ADN, Chromosome et Gène “Les notions-clés de la génétique médicale”
génétique-médical.fr
URL: <https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-l-essentiel/les-notions-cles-de-la-genetique/article/les-notions-cles-de-la-genetique-medicale> (Page consultée le 10/11/2022)

Génodermatose « Génodermatose » *CHU de Liège*
URL : https://www.chuliege.be/jcms/c_16870262/fr/centre-des-maladies-rares/genodermatoses (Page consultée le 14/11/2022)

Noyau « noyau » *Larousse*
URL : <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/noyau/73973> (Page consultée le 20/2/2023)

Les phases de la mitose « les phases de la mitose » *alloprof*
URL : <https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/les-etapes-de-la-mitose-notions-avancees-s1530> (Page consultée le 20/2/2023)

Caryotype-qu'est-ce que c'est « caryotype – qu'est-ce que c'est » *LeFigaro*
URL : <https://sante.lefigaro.fr/sante/analyse/cariotype/quest-ce-que-cest> (Page consultée le 20/2/2023)

Qu'est-ce que c'est une maladie génétique ? « Qu'est-ce que c'est une maladie génétique » *CHUliège*
URL : https://www.chuliege.be/jcms/c_16593918/fr/centre-des-maladies-rares/qu-est-ce-qu-une-maladie-genetique (Page consultée le 20/2/2023)

Chromosome 15 « Chromosome 15 » *Chromosome Walk*

URL : <https://www.chromosomewalk.ch/chromosome/chromosome-15/> (Page consultée le 20/2/2023)

Maladie génétique « Les différents modes de transmission des maladies génétiques » *doctissimo*

URL : <https://www.doctissimo.fr/sante/genetique/heredite/maladies-genetiques-modes-de-transmission> (Page consultée le 23/2/2023)

Epidermolyse bulleuse « Epidermolyse bulleuse » *Le Manuel Msd*

URL : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/maladies-bulleuses/epidermolyse-bulleuse> (Page consultée le 23/2/2023)

Noyau-Larousse « noyau » *Larousse*

URL : <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/noyau/73973> (Page consultée le 20/2/2023)

Définition : génodermatose « génodermatose » *La Rousse*

URL : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/genodermatose/36590> (Page consultée le 31/3/2023)

Epidermolyse Bulleuse « Epidermolyse Bulleuse » *Le Manuel MSD*

URL : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/maladies-bulleuses/epidermolyse-bulleuse> (Page consultée le 1/4/2023)

Définition de biologie moléculaire « biologie moléculaire » *La Langue Française*

URL : <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/biologie-moleculaire> (Page consultée le 12/4/2023)

Histologie : Définition « histologie » *CNRTL*

URL : <https://www.cnrtl.fr/definition/histologie> (Page consultée le 3/4/2023)

Le rôle de la peau « quelle est le rôle de la peau ? » *Cicatryl*

URL : <https://www.cicatryl-gamme.fr/le-role-de-la-peau> (Page consultée le 3/4/2023)

PCR – généralité et animation « PCR : généralité et animation » *RNBio*

URL : https://rnbio.upmc.fr/bio-mol_pcr1 (Page consultée le 4/4/2023)

La PCR, qu'est-ce que c'est ? « La PCR, qu'est-ce que c'est ? » *Université de Strasbourg*

URL : <https://ed414-openlab.unistra.fr/les-tp/adn-et-genetique-2009-2012/pour-preparer-le-tp/la-pcr-quest-ce-que-cest/> (Page consultée le 4/4/2023)

Différence entre la PCR et le séquençage « différence entre la PCR et le séquençage » *STREPHONSAYS*

URL : <https://fr.strephonsays.com/pcr-and-vs-dna-sequencing-405#menu-1>
(Page consultée le 7/4/2023)

Les ampoules comment se forment elles ? « les ampoules, comment se forment elles ? » *Compagnie des sens*

URL : <https://www.compagnie-des-sens.fr/ampoules-definition/> (Page consultée le 9/4/2023)

Liquide séreux : définition « Liquide séreux » *Aqua Portail*

URL : <https://www.aquaportail.com/definition-13336-liquide-sereux.html> (Page consultée le 9/4/2023)

Epidermolyse Bulleuse « Epidermolyse Bulleuse : la peau a vif » *Allo Docteur*

URL : <https://www.allodocteurs.fr/maladies-maladies-rares-epidermolyse-bulleuse-la-peau-a-vif-3569.html> (Page consultée le 9/4/2023)

Thérapie génique « Thérapie génique » *Inserm*

URL : <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/> (Page consultée le 12/4/2023)

M. MORREN, M. FLOUR, M. GARMIJN « Epidermolyse Bulleuse héréditaire » *UZ Leuven*

URL : <https://www.debra-belgium.org/media/39182/derm-actu-epidermolysis-bullosa-fh-ff-fg-fr-022012-032012-3-.pdf> (Page consultée le 10/4/2023)

C. CHIAVERNI, J-P LACOUR « les Epidermolyse bulleuse hereditaires » *Encyclopédie Orphanet Grand Public*

URL : <http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/EpidermolyseBulleuseHereditaire-FRfrPub11387.pdf> (Page consultée le 10/4/2023)

J-D. FINE « Inherited epidermolysis bullosa » *Fine Orphanet Journal of Rare Diseases*

URL : <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-12> (Page consultée le 12/4/2023)

J-D. FINE et alii « Inherited epidermolysis bullosa » *Journal of the American Academy of Dermatology*

URL : [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(14\)01040-8/pdf](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(14)01040-8/pdf) (Page consultée le 13/4/2023)

S. IZEROS « Aspects éthiques et représentations de la sélection des embryons à travers le diagnostic pré-implantatoire » *université Paris Descartes*

URL : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02302525/document> (Page consultée le 15/4/2023)

Livre :

S. H. Nguyen, *manuel d'anatomie et de physiologie*, Paris, Editions Lamarre, 1998 (1995)

A. Stevens et J. Lowe, *Histologie Humaine*, Paris et Bruxelles, De Boeck, 1997 (1997)

Vidéo en ligne :

J. Gourmand et F. Courant (J. Gourmand) « maladie génétique », *C'est Pas Sorcier*, vidéo pédagogique, France 2, vidéo YouTube, 1998

Image et schéma (figures):

Livre :

Figure 2, figure 4, figure 7, figure 8 :

S. H. Nguyen, *manuel d'anatomie et de physiologie*, Paris, Editions Lamarre, 1998 (1995)

Consulté en ligne :

Figure 3 :

Caryotype-qu'est-ce que c'est « caryotype – qu'est-ce que c'est » *LeFigaro*

URL : <https://sante.lefigaro.fr/sante/analyse/cariotype/quest-ce-que-cest> (Page consultée le 20/2/2023)

Figure 5, figure 6 :

Chromosome « Chromosome» *Chromosome Walk*

URL : <https://www.chromosomewalk.ch> (Page consultée le 20/2/2023)

Figure 9 :

Maladie génétique « Les différents modes de transmission des maladies génétiques » *doctissimo*

URL : <https://www.doctissimo.fr/sante/genetique/heredite/maladies-genetiques-modes-de-transmission> (Page consultée le 23/2/2023)

Figure 10 :

Le rôle de la peau « quelle est le rôle de la peau ? » *Cicatryl*

URL : <https://www.cicatryl-gamme.fr/le-role-de-la-peau> (Page consultée le 3/4/2023)