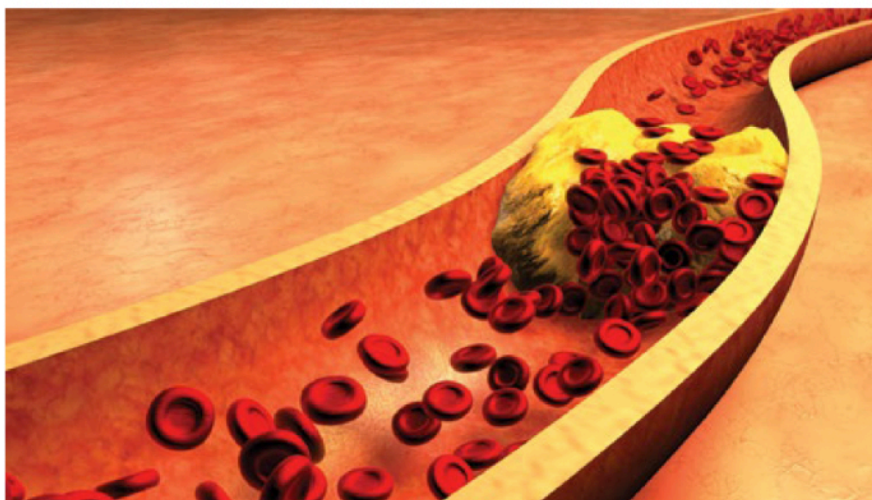




Mini-Laboratoire
Prédisposition génétique -
Hypercholestérolémie
Guide de l'élève

Cat# M3051TAE

Version 092023-FR



Nous remercions tout particulièrement Crystal McDowell pour sa contribution qui a rendu ce MiniLab possible.

Table des matières

Sécurité en laboratoire	2
Introduction - Les premiers signes	3
Questions d'analyse - Obtenir, évaluer et communiquer des informations sur l'affaire	4
Les premiers résultats	5
Questions d'analyse - Analyser et interpréter les données du cas sur le patient	6
Diagnostic potentiel - Pronostic inattendu	6
Questions d'analyse - Analyser et interpréter les données sur les patients à partir de l'étude de cas	7
Protocole d'électrophorèse	9
Analyse post-laboratoire	13
Questions d'analyse	16
Annexe A - Compléments	22
Annexe B - Références	23
Annexe C - Qu'est-ce que l'électrophorèse sur gel ?	24

La version numérique en couleur de la feuille de travail de l'élève est disponible à l'adresse suivante

www.theminione.eu

Ce mini-laboratoire permet aux étudiants d'analyser l'hérédité des gènes impliqués dans l'hypercholestérolémie familiale (HF). Ce MiniLab contient suffisamment de produits pour **10 groupes** pour réaliser des expériences

Sécurité au laboratoire

1. Portez des blouses, des gants et des lunettes de protection conformément au protocole du district.
2. Soyez prudent avec tous les équipements électriques tels que les machines PCR et les unités d'électrophorèse.
3. Chauffer et verser l'agarose fondu présente un risque d'éclaboussures. Soyez prudent lorsque vous manipulez des liquides chauds. Porter des lunettes de protection et des gants pour éviter les brûlures.
4. Lavez-vous soigneusement les mains après avoir manipulé du matériel biologique et des produits chimiques.

Introduction - Les premiers signes

"Bonjour ! Désolé de vous avoir fait attendre, Mme Thomas. Et voici Amber. Je m'appelle Dr Patel, mais vous pouvez m'appeler Dr P. Alors, qu'est-ce qui t'amène aujourd'hui, Amber ?" dit le docteur Patel en souriant à l'enfant de sept ans.

"J'ai ces bosses sur le dos de mon pied, Dr. P, et des taches jaunes sur mes coudes et mes genoux. Elles ne me font pas vraiment mal, mais elles peuvent me démanger", a déclaré Amber en tapant du poing sur la table du Dr Patel.

"Regardons de plus près. Hmm. Je vois ce que vous voulez dire. Les points sont-ils sensibles aussi ? Lorsque je les touche, la sensation est-elle différente ou fait-elle un peu mal ?" demande le Dr Patel.

"Oui, je suppose", dit Amber.

"Je peux aussi regarder dans vos yeux, Amber ?

demande le Dr Patel. "Bien sûr, Dr. P !" Amber sourit.

Le docteur Patel a regardé attentivement les yeux d'Amber. Elle a vu exactement ce à quoi elle s'attendait, les prémices d'un arc cornéen, un dépôt blanc-gris autour de la cornée. Le Dr Patel a de nouveau examiné le tendon d'Achille d'Amber et a constaté une légère hypertrophie bilatérale des deux tendons.

"Amber, pourquoi n'irais-tu pas avec l'infirmière Emily choisir quelque chose dans la boîte à prix pour avoir été une si bonne patiente et je vais parler avec ta mère pendant quelques instants ? Ensuite, nous pourrions faire quelques tests pour vérifier vos tâches, d'accord ?" demande le Dr Patel.

"Bien sûr", dit Amber avec enthousiasme. Amber et l'infirmière Emily sortent de la pièce. "Est-ce quelque chose de grave, Dr Patel ? Vous avez l'air préoccupé". demande Mme Thomas (Jada).

"Mme Thomas, les taches jaunâtres sur les coudes et les genoux d'Amber sont probablement ce que nous appelons des xanthomes cutanés. Ces lésions cutanées résultent souvent de dépôts de lipides, notamment de cholestérol, dans les tissus. Cela pourrait également expliquer les nodules sur les tendons d'Achille, connus sous le nom de xanthomes tendineux. Les dépôts lipidiques peuvent en effet s'enrouler autour du tendon et devenir sous-cutanés. Le dépôt blanc-gris le long de la circonférence de la cornée indique également des dépôts de cholestérol. Bien que ces dépôts ne semblent pas dangereux pour le moment, ils pourraient indiquer une cause sous-jacente qui pourrait être problématique pour Amber. Un taux élevé de cholestérol LDL peut être causé par un certain nombre de facteurs".

"Mais Dr Patel, Amber a sept ans. Comment pourrait-elle avoir un taux de cholestérol élevé ?" Jada l'interrompt. "N'est-elle pas trop jeune pour cela ?"

"En général, oui, mais certaines conditions augmentent le taux de cholestérol LDL chez les individus comme le diabète, l'hypothyroïdie lorsque la glande thyroïde ne produit pas assez d'hormones, les conditions métaboliques et, bien que rare, une forme d'hypercholestérolémie familiale. Prenons les choses étape par étape et commençons par faire des analyses de sang pour confirmer le taux de cholestérol LDL d'Amber. J'aimerais également prélever un échantillon de tissu pour confirmer la présence de xanthomes. Cela vous convient-il ?" demande le Dr Patel.

"Oui, je pense. Je veux absolument découvrir s'il y a une maladie sous-jacente que nous ne connaissons pas", a déclaré Jada.

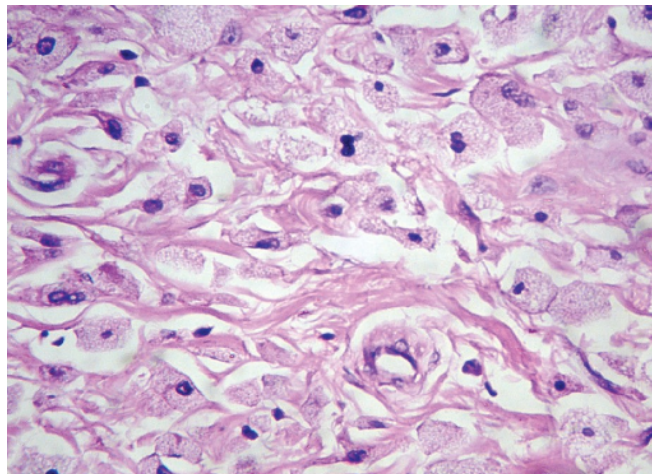
Questions d'analyse - Obtenir, évaluer et communiquer des informations sur l'affaire

1. Expliquez ce que signifie le terme "bilatéral" utilisé par le Dr Patel pour désigner le tendon d'Achille hypertrophié.
2. Décrivez pourquoi les lésions sont dites "cutanées" ? Identifiez la structure anatomique touchée par les lésions.
3. Expliquez pourquoi les dépôts lipidiques potentiels qui pourraient s'entrelacer avec le tendon sont appelés "sous-cutanés". Quel est le lien entre l'emplacement de ces structures et ce terme ?
4. Qu'est-ce qui peut amener une personne diabétique à avoir un taux élevé de cholestérol LDL (effet) ? Quels sont les autres symptômes (effets) auxquels vous pouvez vous attendre ?
5. Que signifie le préfixe "hypo" pour l'hypothyroïdie ?
6. Quel type de fonction vitale les hormones thyroïdiennes contrôlent-elles ? Pourquoi un manque de production de ces hormones peut-il entraîner une accumulation de cholestérol LDL ? Recherchez l'hypothyroïdie. Quels sont les autres symptômes (effets) auxquels vous pouvez vous attendre ?
7. Prédire si l'hypercholestérolémie familiale est une maladie héréditaire ou si elle est induite par le régime alimentaire ? Que signifie le préfixe "hyper" ?

Les premiers résultats

Test	Résultats d'Amber	Plage normale	Faible, normal ou élevé
Taux de glucose sanguin	110 mg/dl	80-140 mg/dl	Normal
Cholestérol LDL	532 mg/dl	Acceptable : moins de 110 mg/dl La valeur limite est de 110-129 mg/dl.	Extrêmement élevé
Hormone thyroïdienne stimulante (TSH)	2,1 mIU/L	1,7-3,0 mIU/L	Normal
T4 libre	1,26 ng/dl	1,12-1,35 ng/dl	Normal
T3 libre (femme)	3,9 pg/ml	3,6-4,3 pg/ml	Normal

Résultats histopathologiques



Les échantillons de tissus prélevés sur le xanthome présentait les macrophages spumeux caractéristiques avec des vacuoles contenant des gouttelettes lipidiques dans le derme. Source de l'image : https://www.jcasonline.com/viewimage.asp?img=JCutanAesthetSurg_2012_5_3_204_101384_u4.jpg

Le Dr Patel a examiné les résultats des analyses des lipides sanguins et des taux d'hormones, ainsi que le rapport histopathologique. Le diagnostic était assez évident, mais le Dr Patel n'avait jamais vu de cas chez un enfant aussi jeune. Elle savait que c'était rare mais possible.

Questions d'analyse - Analyser et interpréter les données du patient à partir du cas

1. Faites des **affirmations** sur les pathologies que vous pouvez éliminer en tant que diagnostics possibles. **Citez des preuves** pour expliquer pourquoi vous êtes parvenu à cette conclusion pour chaque pathologie.
2. **Affirmez** que le diagnostic le plus approprié est probablement celui de l'affection en cause. **Citez des preuves** à l'appui de cette affirmation. Pourquoi ce diagnostic est-il alarmant ?

Diagnostic potentiel - Pronostic inattendu

"Mais qu'est-ce que vous voulez dire ? Comment ma fille de sept ans pourrait-elle risquer une crise cardiaque ? Elle est trop jeune. Je ne comprends pas." Jada est bouleversée et en état de choc. Elle et son mari, Jared, avaient rendez-vous avec le Dr Patel pour discuter des résultats des tests d'Amber.

"Permettez-moi de commencer par le commencement. Parlons d'abord du cholestérol. L'organisme a besoin d'un certain niveau de cholestérol car c'est un composant important des membranes cellulaires, de certaines hormones et de la vitamine.

D. Le cholestérol est produit par le foie et nous pouvons obtenir la quantité dont nous avons besoin grâce à ce processus de synthèse, mais nous obtenons également du cholestérol à partir des aliments que nous mangeons, d'où l'importance du régime alimentaire. Le foie joue également un rôle important en absorbant le cholestérol dans la circulation sanguine pour l'éliminer de l'organisme. Le cholestérol circule dans le sang sous forme de lipoprotéines, dont il existe deux types. Le HDL est ce que beaucoup appellent le "bon cholestérol". Cette lipoprotéine de haute densité aide en fait l'organisme à se débarrasser du cholestérol LDL, connu sous le nom de "mauvais cholestérol". Le HDL contribue également à empêcher le cholestérol de s'accumuler dans les artères. Les LDL sont plus susceptibles de former des plaques de cholestérol dans les artères, ce qui entraîne l'athérosclérose (qui signifie durcissement des artères) et les maladies cardiaques, explique le Dr Patel.

"Mais Amber est un enfant relativement sain. Elle a une taille et un poids normaux pour son âge. Son régime alimentaire pourrait probablement être amélioré, mais il n'est pas complètement malsain. Pourquoi son taux de LDL dans le sang est-il si élevé ?", demande Jared, le père d'Amber.

"C'est une excellente question et c'est pourquoi il est vraiment important que vous soyez tous les deux ici aujourd'hui. Il existe une maladie génétique connue sous le nom d'hypercholestérolémie familiale. Elle est en fait assez courante sous sa forme hétérozygote (HFHe). Une personne sur 250 est atteinte de cette forme de la maladie héréditaire. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, ce qui signifie que si vous possédez un seul des variants/allèles mutés de l'un des gènes, vous serez atteint d'hypercholestérolémie. Au niveau biochimique, cependant, elle peut être décrite comme une dominance incomplète ou avoir un impact différent sur le patient en raison du dosage de la protéine affectée, selon que l'individu

possède une copie du gène muté et est hétérozygote ou deux copies du gène muté et homozygote. Nous pensons qu'Amber pourrait être atteinte d'une forme rare de HF connue sous le nom d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), ce qui signifierait qu'elle a hérité de deux copies de l'allèle muté du gène, une de chacun d'entre vous.

Cette forme de la maladie ne concerne qu'une personne sur 250 000. Si notre diagnostic est correct, il est très important de procéder à ce que l'on appelle un dépistage en cascade pour votre famille". Le Dr Patel a marqué une pause pour permettre à cette information d'être assimilée.

Jada et Jared étaient stupéfaits. Ils savaient tous deux qu'il y avait des antécédents familiaux de maladies cardiaques, mais ils n'avaient aucune idée que cela pouvait être lié à une maladie génétique dans leur famille. Ils pensaient qu'il s'agissait uniquement d'une question d'alimentation.

"Alors, que pouvons-nous faire pour en avoir le cœur net ? Existe-t-il un test génétique ? C'est ce que vous entendez par dépistage ? Et que pouvons-nous faire pour prévenir ou réduire les risques de maladie cardiaque ?" demande Jada.

"Rappelez-vous, Mme Thomas, que j'ai dit que nous allions procéder étape par étape. Je sais que vous avez beaucoup de questions et nous allons vous fournir des informations et des conseils pendant que nous cherchons à comprendre la cause du taux élevé de LDL d'Amber. Voici ma prochaine suggestion. J'aimerais que vous preniez rendez-vous avec un conseiller en génétique. Il existe un test de dépistage génétique et le conseiller pourra vous expliquer plus en détail comment cette maladie est héritée. Elle organisera également le test de dépistage génétique pour vous, votre mari et Amber. Avez-vous d'autres enfants ? demande le Dr Patel.

"Nous avons un fils de 10 ans, Aaron, et nous sommes les tuteurs de notre neveu, Cameron, qui a quatre ans", a déclaré Jared.

"Avec votre accord, nous allons tester tous les membres de votre famille immédiate pour l'instant et nous discuterons ensuite d'un dépistage en cascade en fonction des résultats", a expliqué le Dr Patel.

"Oui, je vous en prie. Nous voulons savoir si l'un d'entre nous pourrait être concerné et si c'est cette maladie qui est à l'origine du taux élevé de LDL d'Amber", a répondu Jared.

Questions d'analyse - Obtenir, évaluer et communiquer des informations sur l'affaire

1. Si Jada et Jared sont atteints de HFHe, quel serait leur génotype si nous utilisons la lettre "F" ? Rappelez-vous qu'un génotype est constitué de deux lettres qui représentent les versions d'un gène qu'une personne a hérité de chacun de ses parents. Hétérozygote signifie que Jada et Jared ont hérité d'une copie mutée du gène ou de la variante d'ADN et d'une copie normale du gène. Leur génotype serait-il FF, Ff ou ff ?
2. Si Amber est atteinte de la maladie de von Willebrand, quel serait son génotype ?

3. Qu'est-ce qui fait qu'un taux élevé de LDL est plus nocif qu'un taux de HDL ?

4. En règle générale, un dépistage génétique n'est effectué que sur l'individu présentant des symptômes/critères cliniques, avant de tester les autres membres de la famille. Pourquoi cette approche serait-elle meilleure ?

5. Pourquoi Jared et Jada ont-ils fait le lien entre les maladies cardiaques de leur famille (effet) et le régime alimentaire (cause) ?

Dépistage génétique dans le laboratoire de biotechnologie

En tant que technicien en génétique moléculaire, vous effectuerez aujourd'hui le test de dépistage génétique pour Jared, Jada, Amber, Aaron et Cameron. Vous trouverez ci-dessous les protocoles utilisés par ce laboratoire. Comme vous êtes nouveau à votre poste, suivez les instructions ci-dessous à la lettre et écoutez les instructions supplémentaires fournies par votre superviseur.

Partie I: Electrophorèse

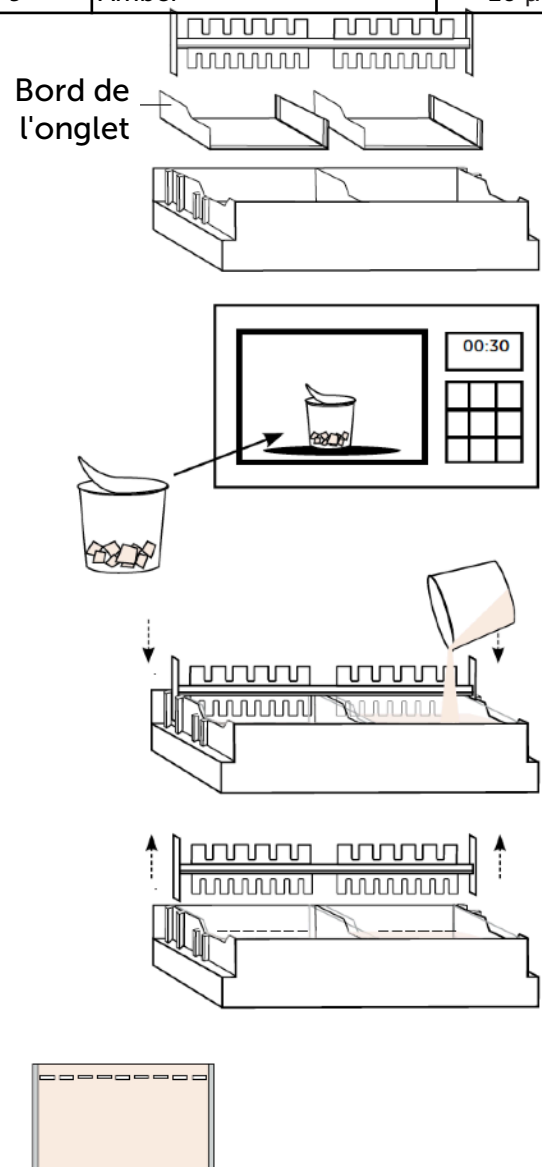
Materials

- 1 Système de coulage MiniOne®
- 1 Système d'électrophorèse MiniOne®
- 1 Coupelle agarose GreenGel™ (0.8%)
- 9 aliquotes d'échantillons d'ADN
- Le tampon de migration TAE (135 mL)
- 1 micropipette (2-20µL)
- 10 Embouts de micropipettes

Bien	Nom de l'échantillon	Volume de chargement
1	Marqueur d'ADN universel MiniOne®	10 µL
2	HF Normal (ff) Contrôle	10 µL
3	Porteurs HF (HFHe Ff) Contrôle	10 µL
4	Patient HF (HFHo, FF) Contrôle	10 µL
5	Cameron	10 µL
6	Jada	10 µL
7	Aaron	10 µL
8	Jared	10 µL
9	Amber	10 µL

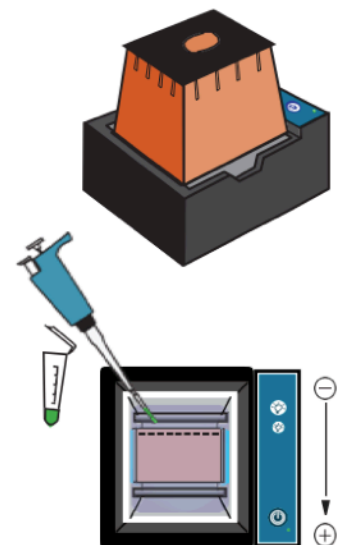
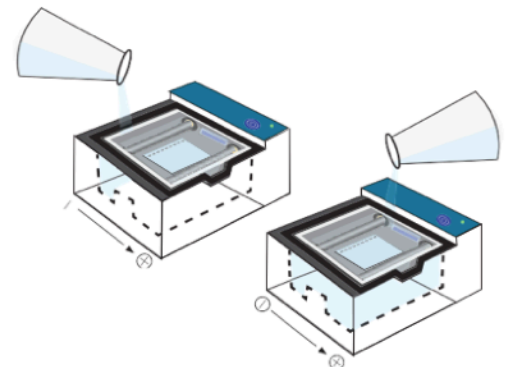
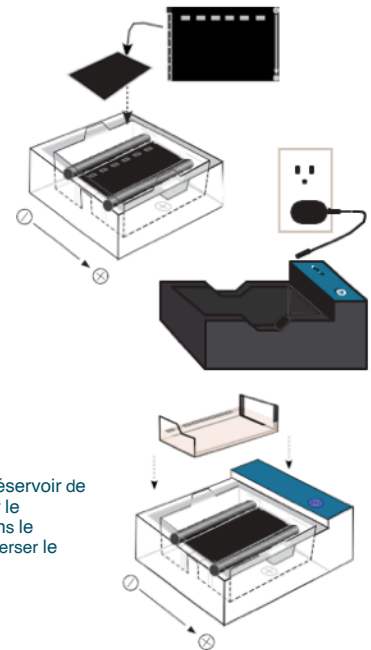
Coulage du gel

- Placez le support de coulage de gel MiniOne® sur une surface plane et placez des plateaux de gel dans les deux cavités. Pour une orientation correcte du plateau, placez le bord de la languette du plateau sur le côté gauche. Insérez le peigne dans les fentes en haut du support de coulage avec le côté 9 puits vers le bas.
- Découlez partiellement le film d'une coupelle avec le GelGreen™ et le mettre au micro-ondes pendant 20 secondes. Laissez refroidir pendant 15 secondes. **NE PAS** mettre plus de 2 coupelles de gel au micro-ondes à la fois.
- Exigence de sécurité** : La surveillance d'un adulte est requise si les élèves manipulent seuls des coupelles de gel!
- Une coupelle de gel sert à fabriquer un gel d'agarose** Versez lentement la solution d'agarose chaude dans un moule. Assurez-vous qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la solution d'agarose. Laissez le gel d'agarose se solidifier pendant 10 minutes ou jusqu'à ce qu'il soit opaque. **NE PAS** remuer le gel ou faire vibrer le support avant que le temps soit écoulé.
- Retirez soigneusement le peigne lorsque le gel est prêt. Retirez le plateau de gel avec le gel solidifié du support de coulage et essuyez tout excès d'agarose du fond du plateau.




Comment charger un gel

1. Assurez-vous que la plate-forme d'observation noire se trouve dans le réservoir de gel. Assurez-vous que les puits sont alignés avec les marques de la plate-forme sur l'extrémité négative.
2. Branchez l'alimentation électrique au secteur et insérez soigneusement l'autre extrémité à l'arrière du générateur MiniOne®.
3. Placez la cuve d'électrophorèse dans le générateur de manière à ce que les électrodes de carbone touchent les rivets dorés et que la cuve soit au niveau du chariot.
4. Placez le plateau avec le gel dans la cuve de gel.
5. Le réservoir de gel ne doit pas contenir de tampon lorsque vous placez le plateau de gel avec le gel dans celui-ci.
6. Allumez la LED bleue de faible intensité en appuyant sur le  bouton du générateur.
7. Mesurez 135 ml de tampon migration TAE et le verser dans un côté de la cuve. Regardez l'air sortir entre le plateau de gel et la plate-forme d'observation. Une fois que l'air a été retiré du dessous du plateau de gel, versez le tampon restant dans l'autre côté de la cuve.
8. Placez le filtre orange sur le générateur.
9. Appuyez sur le bouton marche qui devrait maintenant être un feu vert fixe. Si le voyant vert est allumé, éteignez l'appareil et passez au chargement des gels. Si le voyant vert **clignote**, consultez le guide de dépannage.
10. Assurez-vous que la lumière bleue de faible intensité est allumée. Déposez dans chaque puits les échantillons de volume appropriés à votre activité. Les MiniLabs sont conçus pour utiliser 10 μL par puits. N'oubliez pas de changer les embouts de pipette pour chaque échantillon. **Notez le nom de chaque échantillon correspondant aux puits adéquat pour faciliter l'analyse ultérieure**

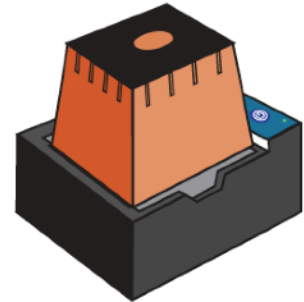


Migration et résultats


1. Une fois que le gel est chargé, ne le déplacez pas. Assurez-vous que l'alimentation électrique est branchée et placez le filtre orange sur le générateur. Allumez l'appareil en appuyant sur le  bouton.

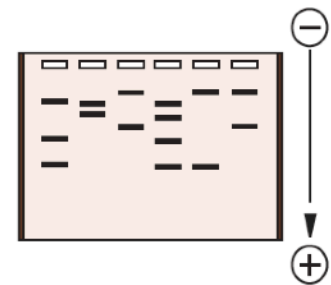
Le voyant vert à côté du bouton s'allume.

- Le voyant vert ne s'allume pas si :
- La cuve n'est pas correctement placée à l'intérieur du générateur.
- Il n'y a pas de tampon dans la cuve.
- Le tampon est trop dilué.
- Le filtre orange n'est pas sur le générateur. Il y a trop peu de tampon de migration.
- L'alimentation électrique n'est pas branchée. Vérifiez en allumant les LED bleues.



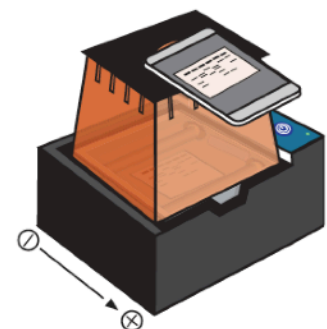
2. Demandez aux élèves de vérifier périodiquement la migration des bandes (toutes les cinq minutes).

3. Laissez le gel migrer pendant **25 minutes** ou jusqu'à ce que la séparation de l'ADN soit suffisante. N'oubliez pas que les petits échantillons d'ADN migrent plus vite, il est donc important de vérifier périodiquement où se trouvent vos bandes. Une fois votre analyse terminée, coupez l'alimentation en appuyant sur le  bouton. Utilisez la basse intensité pour le visionnage pendant la migration. La lumière affaiblit le signal fluorescent de l'ADN.



4. **Archivez vos résultats.**

Si nécessaire, **essuyez la condensation à l'intérieur du filtre orange avec un chiffon doux**, puis remettez la filtre orange sur le générateur. Allumez la lumière à haute intensité. Placez votre téléphone portable ou votre appareil photo directement sur le filtre orange pour prendre une photo de la migration de l'ADN. Ne pas zoomer, ni de flash car les photos seraient alors floues. (Le filtre orange photo est déjà à la distance focale optimale pour un smart phone.)












Nettoyage

Note d'instruction : Tous les réactifs de ce laboratoire peuvent être éliminés comme des déchets non dangereux.

1. Après avoir recueilli les données et documenté les résultats, retirez la hotte photo et débranchez l'alimentation électrique de la prise et de l'arrière du chariot MiniOne®. Retirez le réservoir transparent du chariot et retirez le gel et le plateau du réservoir.
2. Versez le tampon utilisé dans l'évier ou dans un béccher à déchets. Jetez le gel. Rincez le réservoir en plastique transparent, le plateau à gel, le peigne et le système de coulage avec de l'eau déminéralisée ou distillée. Laissez les cuves sécher à l'air libre avant de les ranger.
3. Utilisez une serviette en papier ou un kimwipe pour essuyer délicatement les rivets dorés du chariot (où les électrodes sont connectées) afin de vous assurer que toute l'humidité a été éliminée. Essuyez tout tampon qui aurait pu se répandre dans le chariot noir. Suivez toutes les instructions supplémentaires données par l'instructeur pour le nettoyage et le stockage.

Partie II: Résultats

A quoi ressemble votre gel ? Enregistrez des images du gel.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
								

Voie 1: _____

Voie 2: _____

Voie 3: _____

Voie 4: _____

Voie 5: _____

Voie 6: _____

Voie 7: _____

Voie 8: _____

Voie 9: _____

Analyse post-laboratoire

1. L'ADN utilisé pour les tests génétiques est généralement obtenu à partir d'un échantillon de sang, d'un prélèvement de joue ou d'un échantillon de salive. **Expliquez** pourquoi ces échantillons seraient utilisés comme source d'ADN pour un test génétique.
2. Les globules rouges perdent généralement leur noyau au fur et à mesure de leur maturation. Quel type de cellule devrait donc être utilisé pour obtenir l'ADN à partir de l'échantillon de sang ?
3. L'échantillon d'ADN obtenu à partir de l'échantillon de sang, de la joue ou de la salive ne contiendra qu'une petite quantité d'ADN et nous n'avons besoin que de copies d'un gène spécifique. Quel procédé pourrions-nous utiliser pour produire de nombreuses copies d'un gène donné ?
4. Comment l'électrophorèse sur gel sépare-t-elle les fragments d'ADN ?
 - a. Qu'est-ce qui fait que l'ADN est coupé en fragments ?
 - b. Quelle est la charge de l'ADN et pourquoi cette charge et la chambre à gel/source d'énergie entraînent-elles le déplacement de l'ADN ?
 - c. Comment les petits fragments se déplacent-ils par rapport aux grands fragments ?
 - d. À quoi sert la solution tampon dans la chambre ?

Rencontre avec le conseiller génétique

"M. et Mme Thomas, je suis le Dr Hughes. Je suis ici pour vous aider à comprendre les résultats du dépistage génétique que nous avons effectué. Discutons d'abord de l'hérédité et de la probabilité de la HF.

Puisqu'il a été confirmé que vous êtes tous les deux atteints de la maladie de Crohn, nous allons réaliser un carré de Punnett pour vous montrer la probabilité que vous transmettiez la maladie à vos enfants".

Développez un modèle mathématique (c'est-à-dire un carré de Punnett) pour la descendance possible de Jada et Jared. Indiquez la probabilité que le couple ait un enfant sans HF. Quelle est la probabilité qu'ils aient un enfant atteint de HFHe ? Quelle est la probabilité qu'ils aient un enfant atteint de la maladie de HFHo ?

"Il y a trois gènes qui sont généralement utilisés pour le dépistage génétique de la maladie de von Willebrand. Il s'agit des gènes *LDLR*, *APOB* et *PCSK9*. L'une des variantes ou mutations de l'ADN semble être présente dans votre famille, en particulier pour la protéine réceptrice des lipoprotéines de basse densité codée par le gène *LDLR*. La variante du gène que vous possédez se traduit soit par un nombre insuffisant de ces récepteurs protéiques, soit par des protéines qui ne fonctionnent pas correctement. Ces récepteurs sont censés aider à absorber la lipoprotéine LDL dans le foie afin qu'elle puisse être éliminée de la circulation sanguine. Comme nous l'avons mentionné lors de la consultation précédant le dépistage génétique, un test négatif n'exclut pas complètement un éventuel diagnostic de HF. Nous sommes encore en train d'apprendre d'autres causes génétiques et le test peut présenter des limites techniques. Pour ces raisons, il est important de surveiller les niveaux de cholestérol LDL chez tous les individus, même ceux qui ne possèdent pas les mutations/variants du gène".

"Je n'arrive pas à décrire à quel point cette expérience a été bouleversante, mais nous apprécions toutes les informations et les conseils que vous nous fournissez. Maintenant que nous avons les résultats, quelles sont les options qui s'offrent à nous ? Les autres membres de notre famille devraient-ils également être testés ?" a demandé Jada.

"Je vais vous donner quelques statistiques de l'Organisation nationale pour les maladies rares (National Organization for Rare Disorders). Je ne veux pas vous alarmer, mais je veux que vous compreniez la gravité de la maladie. La bonne nouvelle, c'est qu'il existe des mesures préventives et des traitements. Êtes-vous prêts à discuter de ces informations ? demande le Dr Hughes.

Jada a hoché la tête et Jared a acquiescé : "Oui".

Selon l'Organisation nationale pour les maladies rares, "[le fait d'être] atteint de la HF augmente considérablement le risque de durcissement des artères (athérosclérose), ce qui peut entraîner

des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux et d'autres affections vasculaires ". Les personnes atteintes de HF non traitées ont un risque 20 fois plus élevé de maladie coronarienne. Les hommes non traités ont un risque de 50 % de subir une crise cardiaque non fatale ou fatale (obstruction des artères coronaires) avant l'âge de 50 ans ; les femmes non traitées ont un risque de 30 % avant l'âge de 60 ans. Si un ou plusieurs autres facteurs de risque de maladie coronarienne sont présents, en particulier le tabagisme ou le diabète sucré, le risque de développer une maladie coronarienne symptomatique est encore plus élevé.

Bien que ces statistiques semblent très effrayantes, il est possible de prendre des mesures préventives. La bonne nouvelle, c'est que vous avez détecté la maladie. Pour beaucoup, cette affection passe inaperçue jusqu'à ce que la maladie coronarienne ait déjà progressé. Grâce à des médicaments connus sous le nom de statines, à d'autres médicaments potentiels et à des changements de mode de vie en matière d'alimentation et d'exercice physique, vous pouvez traiter votre maladie et réduire le risque de maladie cardiovasculaire. Il est important que vous discutiez d'un plan avec un spécialiste des maladies cardiovasculaires. Les changements de mode de vie ne suffisent généralement pas à traiter cette maladie génétique", explique le Dr Hughes.

"Cela nous concerne, mais qu'en est-il d'Amber ? demande Jared.

"Comme Amber est atteinte de la maladie de HFHo, son traitement devra être beaucoup plus agressif. Sans traitement, elle peut développer une maladie coronarienne et une sténose aortique, c'est-à-dire un rétrécissement de l'ouverture de la valve aortique qui permet au sang oxygéné d'être pompé du ventricule gauche vers l'aorte et le reste du corps. En l'absence d'un traitement agressif, la probabilité qu'une personne atteinte de HFHo meure avant l'âge de 30 ans est élevée. Il existe des médicaments spécifiques à la HFHo et même un processus appelé apherèse des LDL qui permet d'éliminer les LDL du plasma sanguin à l'aide d'une machine. Amber a également 100 % de chances de transmettre la version mutée du gène à ses enfants, même si son mari n'est pas atteint. Ils seraient au moins atteints de l'hypercholestérolémie familiale", explique le Dr Hughes.

"Et qu'en est-il du reste de notre famille, comme l'a demandé Jada tout à l'heure ?" dit Jared.

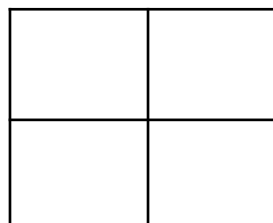
"Maintenant que nous disposons de ces résultats, il est important que vous informiez les autres membres de votre famille. Il existe une option connue sous le nom de dépistage en cascade ou de dépistage familial. Il peut s'agir d'un test ADN ou d'un test de cholestérol LDL. Il s'agit en fait de tester les proches parents de manière progressive. Nous pouvons ensuite procéder à une analyse généalogique de votre famille. Ces tests pourraient permettre de découvrir d'autres membres de la famille qui sont à risque, afin qu'ils puissent eux aussi bénéficier d'un traitement.

Jada et Jared se sont regardés. Ils avaient vécu des émotions en dents de scie au cours des dernières semaines en apprenant de plus en plus de choses sur la HF, mais ils étaient prêts à y faire face et à rencontrer le spécialiste des maladies cardiovasculaires pour élaborer un plan de traitement pour eux-mêmes et pour Amber.

"Nous sommes prêts pour la prochaine étape", a déclaré Jada.

Questions d'analyse :

1. Si vous étiez Jada ou Jared, quelles **questions** spécifiques (au moins 2) **poseriez-vous** au conseiller en génétique ?
2. Pourquoi la variante d'ADN du gène LDLR **entraîne-t-elle des** taux plus élevés de cholestérol LDL dans la circulation sanguine (**effet**) ? Pourquoi les taux de cholestérol LDL sont-ils encore plus élevés (**effet**) chez les personnes possédant deux copies du gène défectueux (**cause**) ?
3. Pourquoi l'augmentation du cholestérol LDL dans la circulation sanguine (**cause**) augmente-t-elle le risque de maladie coronarienne et d'infarctus du myocarde (crise cardiaque) (**effet**) ?
4. Quels sont les autres effets de la HF sur le corps humain qui pourraient mettre en danger la vie de la personne touchée ?
5. Jared est curieux de savoir pourquoi il faut prendre des médicaments. Présentez les statines à Jared et Jada et expliquez leur comment elles agissent pour réduire le taux de cholestérol LDL dans la circulation sanguine.
6. Imaginez que vous êtes un spécialiste des maladies cardiovasculaires et que vous allez aider Jada et Jared à élaborer un plan de traitement pour eux et pour Amber. Créez un tableau répertoriant les traitements que vous conseilleriez et les raisons pour lesquelles ces traitements sont nécessaires. Votre plan doit inclure des médicaments, des changements de mode de vie (par ex, régime alimentaire, exercice physique) et d'autres traitements possibles. Gardez à l'esprit que le traitement de l'HFHe et de l'HFHo ne sera pas exactement le même.
7. Le conseiller génétique a déclaré qu'Amber avait 100 % de chances de transmettre l'allèle/la variante défectueux(se) du gène LDLR. Complétez un **modèle mathématique** (par exemple, un carré de Punnett) qui fournit des **preuves** de cette **affirmation**.



8. Qu'est-ce qui peut **amener** une personne atteinte de HFHo à avoir besoin d'une greffe de foie ? Les risques associés à une transplantation hépatique l'emportent-ils sur les risques associés à la HFHo ?

Transplantation hépatique en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote [Yasushi Ishigaki](#)¹, [Naoki Kawagishi](#)², [Yutaka Hasegawa](#)¹, [Shojiro Sawada](#)³, [Hideki Katagiri](#)³, [Susumu Satomi](#)⁴ et [Shinichi Oikawa](#)⁵

Annexe A - Compléments

1. Recherche sur les mécanismes du métabolisme, de la synthèse et de l'homéostasie du cholestérol.
2. Recherche sur une voie de transduction du signal liée à l'utilisation et à l'absorption du cholestérol dans la cellule pour des niveaux et un fonctionnement normaux: trouvez une voie qui montre comment ces niveaux peuvent être affectés par la HF.
3. Recherches plus approfondies sur la génétique de la HF.
4. Chercher à comprendre pourquoi l'incidence de la HF est plus élevée dans certaines sous populations à travers le monde, comme les chrétiens libanais, les Afrikaners d'Afrique du Sud, les Canadiens français et les juifs ashkénazes originaires de Lituanie.
5. Il existe des preuves que l'incidence de la HF chez les juifs ashkénazes originaires de Lituanie est de 1 sur 67 en raison d'un effet fondateur. Des goulots d'étranglement peuvent également être à l'origine de ce phénomène. Recherchez ces formes de dérive génétique et essayez de déterminer pourquoi ces mécanismes d'évolution ont pu entraîner une incidence plus élevée. Quelle pourrait être la cause de ces événements d'un point de vue historique et quel en a été l'impact sur les générations suivantes ?

Annexe B - Références

Les informations provenant des sources suivantes ont été utilisées pour rédiger cette étude de cas.

[NORD - Base de données sur les maladies rares :](#)

[Hypercholestérolémie familiale Healthline : Qu'est-ce que le xanthome ?](#)

[Science Direct : Xanthome](#)

[National Library of Medicine : Arc cornéen et xanthomes dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote : Premier rapport de Chine](#)

[Bibliothèque nationale de médecine : Test génétique de population des effets fondateurs et implications pour les maladies des juifs ashkénazes](#)

[Bibliothèque nationale de médecine : Xanthome tendineux avec hypercholestérolémie familiale](#)

[Cas cliniques en orthopédie : Un cas rare de xanthomes bilatéraux du tendon d'Achille chez un adolescent, traité avec succès par une technique d'épargne du tendon.](#)

[Surveillance de la glycémie](#)

[Centre médical de l'Université de Rochester : Cholestérol, LDL, HDL et triglycérides chez les enfants et les adolescents](#)

[Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery : Xanthomes tubéreux géants dans un cas d'hypercholestérolémie de type IIA](#)

[UC San Diego Health : LDL Aphérèse](#)

[American Heart Association : Hypercholestérolémie familiale \(HF\)](#)

[CDC : Tests génétiques pour l'hypercholestérolémie familiale](#)

Annexe C - Qu'est-ce que l'électrophorèse sur gel ?

L'électrophorèse sur gel est une technique utilisée dans de nombreux domaines scientifiques pour analyser les composants de mélanges chimiques complexes. Les mélanges d'ADN, d'ARN, de protéines ou de colorants peuvent être séparés en leurs composants individuels sur la base de la taille moléculaire et de la charge électrique en utilisant une matrice de séparation dans un champ électrique.

Le gel utilisé dans l'électrophorèse sur gel est un enchevêtrement de polymères formant une matrice tridimensionnelle avec des pores remplis d'eau à travers lesquels les molécules migrent. Une densité plus élevée de polymères crée des pores plus petits. Comme les trous d'un tamis ou d'une passoire, la taille des pores doit être adaptée à la taille des molécules à séparer. Les gels peuvent être fabriqués à partir de différentes substances selon l'application. L'un des matériaux les plus couramment utilisés et les plus efficaces est l'agarose, un polymère extrait d'algues marines. Les gels d'agarose sont formés (ou coulés) en versant de l'agarose fondu dans un plateau où il se solidifie en refroidissant pour prendre la forme souhaitée. Un peigne est placé pendant que l'agarose est fondu, puis retiré après sa solidification pour créer des puits où les échantillons sont chargés.

Après solidification du gel, celui-ci est placé dans un tampon électriquement conducteur entre des électrodes parallèles positives ((+) anode) et négatives ((-) cathode) Une tension est appliquée entre les électrodes, ce qui crée un champ électrique uniforme dans le gel. Les molécules dans les puits commencent à se déplacer sous l'influence du champ électrique : les molécules chargées positivement migrent vers la cathode (-) et les molécules chargées négativement migrent vers l'anode (+).

La vitesse de déplacement d'une molécule dans un champ électrique est déterminée par la force de sa charge électrique par rapport à son poids moléculaire. Cette force est quantifiée comme le rapport entre la charge et la masse. La vitesse de mouvement à l'intérieur d'un gel est également influencée par la taille de la molécule par rapport aux pores du gel. Les polymères dans le gel sont comme une course d'obstacles : les petites molécules se déplacent facilement à travers les pores, voyageant plus vite et plus loin que les grosses molécules volumineuses. Cependant, une grosse molécule peut se déplacer plus rapidement dans un gel qu'une petite molécule lorsque la force de sa charge par rapport à sa masse est nettement plus élevée. La forme peut également affecter la façon dont une molécule se déplace à travers le gel. Les longues molécules de type spaghetti se déplacent plus lentement que les molécules compactes, qui se glissent facilement à travers les pores. Les molécules de même taille, de même forme et de même charge se déplacent ensemble et forment une bande distincte. Si plusieurs types ou tailles de molécules sont présents dans l'échantillon, ils se sépareront les uns des autres et chacun d'eux formera une bande distincte.



 theminione.eu

 +32 475 36 68 34

 info@theminione.eu

FastTaq, GreenGel et PrepOne sont des marques commerciales d'Embi Tec. GelGreen est une marque de commerce de Biotium. MiniOne est une marque déposée de C.C. IMEX.

Brevets délivrés : US 10 641 731 B2, US 20110253541 A1.