

## Chapitre 1 : Mutations, patrimoine génétique et santé

### 1. Maladie génétique et calcul du risque génétique

**Rappel : un exemple de mutation par altération de l'ADN : le Xeroderma pigmentosum**

#### A. Des symptômes sévères

La prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) du Xeroderma pigmentosum varie de 1 à 4 cas pour 1 000 000 en Europe et aux Etats-Unis à 1 cas pour 100 000 au Japon, dans les pays du Maghreb ou au Moyen-Orient. Le XP affecte aussi bien les garçons que les filles, et touche toutes les populations avec une fréquence variable.

Le *Xeroderma pigmentosum* se traduit par des **anomalies de pigmentation de la peau**. Les premiers signes apparaissent très précocement, dès l'âge d'1 ou 2 ans. On observe d'abord une **hypersensibilité aux rayons UV** solaires (provoquant des érythèmes intenses), puis des altérations de la peau exposée (sécheresse cutanée, taches hyperpigmentées...)

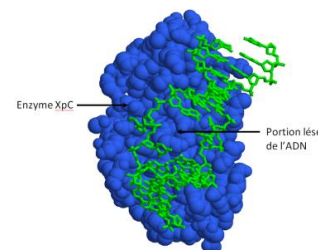
Des **inflammations de la cornée et de la conjonctive** apparaissent dès l'âge de 4 ans. Des **tumeurs cutanées et ophtalmiques** sont fréquentes dès l'âge de 8 ans, et la fréquence des cancers cutanés est multipliée par presque 5 000 chez les sujets de moins de 20 ans, par rapport à un groupe témoin. Environ 20 % des malades développent aussi des anomalies neurologiques, avec une perte progressive des neurones du cortex cérébral. L'espérance de vie des malades est réduite de 30 ans en moyenne par rapport à un groupe témoin.

#### B. Un système de réparation des lésions de l'ADN

L'ADN est une molécule sensible aux UV (*voir Thème 1-A Chapitre 4*). Mais les cellules disposent d'un équipement enzymatique qui permet de **vérifier les erreurs** sur l'ADN et de les **réparer**.

On peut reconnaître les étapes suivantes opérées par ces protéines-enzymes :

- **reconnaissance de la séquence nucléotidique lésée** (c'est le rôle des **protéine Xpa ou Xpc**)
- **ouverture de la double hélice**
- **excision** (= coupure) de la séquence reconnue comme défectueuse
- **mise en place des nucléotides manquants** en respectant la complémentarité et liaisons entre ces nucléotides.



Chez les malades atteints de XP, **les mécanismes de réparation de l'ADN sont inopérants** notamment les réparations des **dimères de thymine**. Plus précisément, ces patients sont déficients dans l'un des gènes codant les protéines participant au **mécanisme de réparation par excision de nucléotides**. Les mutations dues à l'environnement - surtout les ultraviolets - s'accumulent donc au cours des mitoses successives.

les sept types de XP classiques diffèrent légèrement par leurs symptômes et leur sévérité

<b>XPA</b>	Forme très sévère avec anomalies neurologiques importantes.
<b>XPB</b>	Très rare (moins de 10 cas dans le monde), recouvrement avec le syndrome de Cockayne.
<b>XPC</b>	Forme la plus fréquente, absence de problèmes neurologiques.
<b>XPD</b>	Très hétérogène, toujours accompagné d'anomalies neurologiques plus ou moins importantes.
<b>XPE</b>	Rare. Symptômes relativement légers sans troubles neurologiques.
<b>XPF</b>	Forme concernant presque exclusivement la population japonaise. La réparation de l'ADN est totale mais extrêmement lente.
<b>XPG</b>	Très rare, elle ne concerne que quelques personnes, recouvrement avec le syndrome de Cockayne.

Tableau 1

les sept types de XP classiques diffèrent légèrement par leurs symptômes et leur sévérité.  
(<http://asso.orpha.net/AXP/xeroderma.htm>)

Pour aller plus loin : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/XerodermaPigmentosum-FRfrPub3253v01.pdf>

La **protéine XpC** est l'une des **8 protéines connues** qui interviennent dans le mécanisme de réparation des lésions de l'ADN. C'est l'une des mutations les plus fréquentes, elle représente environ 25 % des cas. Le gène codant pour cette protéine est localisé sur la **paire de chromosomes n°3**. Son rôle est de **reconnaître la portion de l'ADN lésée**. Dans les cellules de l'individu atteint de cette **maladie génétique**, le *Xeroderma pigmentosum*, la réparation de l'ADN ne se fait pas correctement car la **mutation du gène** (une **substitution**) codant pour cette **enzyme** a entraîné un **changement dans sa séquence primaire**. Or la séquence primaire d'une protéine détermine **sa forme** et par conséquent **sa fonction**.

Un autre type de XP concerne le gène codant pour la **protéine XpA**, porté par la paire de chromosomes n°9. C'est une forme très sévère qui s'accompagne de **troubles neurologiques** importants.

### C. Pour conclure : Les différentes échelles du phénotype

Tableau comparant le gène de la protéine Xpc et ses conséquences sur les différentes échelles de phénotypes chez les individus sains et les individus atteints de Xeroderma.

Du génotype aux phénotypes	Génotype	Phénotype moléculaire	Phénotype cellulaire	Phénotype clinique
Sain	Allèle xpc normal (xpcNorm) - 2823 paires de nucléotides	Protéine XpcC de 940 acides aminés active	Réparation rapide et efficace des lésions de l'ADN (dimère de thymine)	Individu sain – protégé des U.V
Atteint de Xeroderma	Allèle xpc1* muté (xpc1) - 2452 <sup>e</sup> A remplacé par C	Protéine XpcC1 de 940 acides aminés inactive car LYS remplacé par GLN au codon 818	Réparations très réduites (voire inexistantes) des lésions de l'ADN (dimère de thymine)	<b>Hypersensibilité aux U.V.</b> Cancérisation de la peau, atteintes oculaires

**Rappel :** La **mutation du gène** (une **substitution**) codant pour l'**enzyme Xpc** a entraîné un **changement dans sa séquence primaire**. Or la séquence primaire d'une protéine détermine **sa forme** et par conséquent **sa fonction**.

**Pour information :** Pour le moment, il n'existe **aucun moyen curatif**, les seuls moyens sont préventifs : maintenir le patient à l'abri de toute lumière solaire : crèmes haute protection, lunettes solaires, chapeaux, masques, gants, vêtements protecteurs, filtres anti-UV sur les vitres de la maison, de la voiture, suivi régulier chez un dermatologue – chaque lésion suspecte est détruite ou enlevée chirurgicalement.

### D. Évaluation du risque en conseil génétique

Lorsque dans la généalogie d'une famille, on connaît des antécédents d'individus atteints d'une maladie génétique, les personnes de cette famille qui souhaitent avoir un enfant veulent estimer le risque que l'enfant à naître soit atteint ou non de cette maladie.

Dans ce cas, on peut estimer les risques lors d'un conseil génétique.

Pour cela il faut connaître différents aspects concernant le gène responsable de la maladie considérée.

Ainsi, il faut savoir si la maladie est :

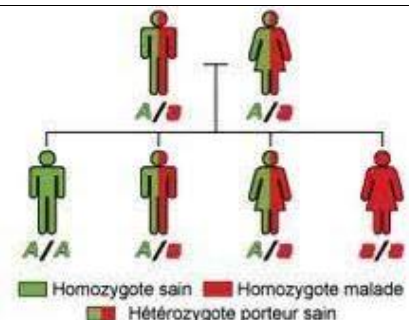
- liée à un seul gène, dans ce cas elle est dite **monogénique**. La mutation d'un seul gène est responsable des symptômes cliniques.
- **autosomale** : le gène muté est porté par un chromosome autre qu'un chromosome sexuel, dans ce cas elle touche les deux sexes.
- **récessive** : pour qu'un enfant soit atteint il doit avoir **les deux allèles mutés** ce qui suppose que les deux parents sont porteurs d'un gène muté mais ils ne sont pas malades (ce sont des porteurs sains).

#### VOCABULAIRE :

Lorsqu'un individu porte deux versions (= allèles) identiques pour un même gène on dit qu'il est **homozygote** ;  
L'individu est **hétérozygote** lorsque les deux versions de ce gène sont différentes.

Exemple ci-contre :

*A est un allèle dominant d'un gène ne causant pas de maladie  
a est un allèle récessif d'un gène responsable d'une maladie génétique*



#### a. Le calcul du risque

Le terme de « **risque génétique** » définit la **probabilité** pour un individu d'être porteur d'une mutation spécifique à l'origine d'une maladie génétique ou celle d'être atteint par cette maladie. L'évaluation de ce risque est un élément essentiel du **conseil génétique**.

➤ Le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint d'une **maladie récessive autosomique** est égal à :

$$\text{Probabilité que la mère porte l'allèle récessif} \times \text{Probabilité que le père porte l'allèle récessif} \times \text{probabilité que le fœtus soit homozygote récessif} = \text{Risque que la mère soit hétérozygote} \times \text{Risque que le père soit hétérozygote} \times \frac{1}{4}$$

Explication de «  $\frac{1}{4}$  » : Si la mère est hétérozygote, il y a un risque sur deux qu'elle transmette l'allèle muté ET si le père est hétérozygote il y a aussi un risque sur deux qu'il transmette l'allèle muté :  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ .

La probabilité qu'un individu soit **hétérozygote** pour une mutation dans un gène donné dépend de l'existence ou non d'un **antécédent familial**

#### Dans le cas de la mucoviscidose (cf. partie suivante)

**Cas 1 et 2 :** Lorsque l'individu est apparenté à un individu atteint d'une maladie récessive (homozygote récessif) ou hétérozygote, son risque d'être porteur d'une mutation à l'état hétérozygote dépend du lien de parenté avec l'individu atteint.

**Cas 3 :** En l'absence d'histoire familiale, on considère qu'un individu est représentatif de la population générale. La probabilité d'être hétérozygote pour une mutation dans un gène particulier peut être calculée à partir de la fréquence de la maladie en utilisant la loi de Hardy-Weinberg.

Soit **p** la fréquence d'un allèle **A** normal et **q** la fréquence d'un allèle **a** muté ; **p** et **q** étant inconnus.

Imaginons des individus hétérozygotes (**A/a**) : pour l'homme :  $p+q = 1$  ; pour la femme :  $p+q = 1$ .

Le couple veut avoir des enfants :  $(p+q) \times (p+q) = (p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$

**p<sup>2</sup>** représente les homozygotes sains – **2pq** : les hétérozygotes – **q<sup>2</sup>** = les homozygotes récessifs.

Probabilité pour un individu n'ayant aucun antécédent de mucoviscidose d'être hétérozygote

		Gamètes de la mère	
		A fréquence p	a fréquence q
Gamètes du père	A fréquence p	AA fréquence p <sup>2</sup>	Aa fréquence pq
	a fréquence q	aA fréquence pq	aa fréquence q <sup>2</sup>

**b. Étude d'un cas : la mucoviscidose**

**Activité 1 : la mucoviscidose**

<https://view.genial.ly/601eb92211728e0d19281939/horizontal-infographic-lists-1-spe-mucoviscidose>

Ce mot est composé de « mucus + viscosité ». Le corps de chacun d'entre nous produit du **mucus**. Cette substance fluide tapisse et humidifie les canaux de certains organes de notre corps. Dans le cas de la mucoviscidose, le **mucus est épais et collant**. Ce manque de fluidité va provoquer des difficultés au niveau des **voies respiratoires et digestives** ou des canaux déférents (*98% des hommes atteints sont stériles*). Ainsi les bronches peuvent elles s'encombrer et s'infecter provoquant toux et expectorations. Les voies et canaux digestifs (intestins, pancréas, foie) peuvent également être obstrués, provoquant des problèmes de digestion.

Tableau comparant le gène de la protéine CFTR et ses conséquences sur les différentes échelles de phénotypes chez les individus sains et les individus atteints de Mucoviscidose.

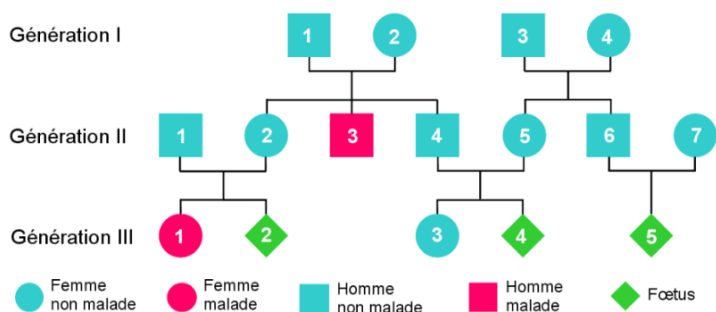
Du génotype aux phénotypes	Génotype	Phénotype moléculaire	Phénotype cellulaire	Phénotype clinique
Individu sain	Allèle normal sur le chromosome 7	Protéine membranaire CFTR normale de 1 480 acides aminés : c'est une protéine-canal	La protéine-canal permet la sortie des ions chlorure (Cl-) des cellules de l'épithélium → mucus fluide	Aucun symptôme
Individu atteint de mucoviscidose	Allèle muté : on connaît aujourd'hui près de 2 000 mutations différentes de ce gène. Ex. l'allèle CFTR-R553X ou l'allèle CFTR-DeltaF508	Protéine absente ou défectueuse	Les ions chlorures ne sortent pas au travers de la membrane plasmique → mucus épais	Difficultés respiratoires → infection, destruction du tissu pulmonaire. Problèmes digestifs : atteintes pancréatiques, hépatiques, intestinales → perte de poids.

En France, un nouveau-né sur 4900 est touché par la mucoviscidose (*en fait l'incidence est de 1/3 000 à 1/ 7 000 suivant les régions*). Cette maladie génétique est donc assez fréquente. Ainsi 2 millions de personnes sont porteuses de l'allèle et peuvent le transmettre à leur enfant. Environ 200 enfants naissent chaque année en France avec la mucoviscidose.

Fréquence de la mucoviscidose :  $q^2 = 1/4 900$  donc  $q = 1/70$ . Or, si on ne considère que deux allèles (maladie monogénique),  $p + q = 1$  donc  $p = 1 - q$  soit  $p = 1 - 1/70 = 1 - 0,0142857 = 0,985$  c'est à dire environ 1.

Fréquence des hétérozygotes :  $2 pq$  soit  $2 \times 1 \times 1/70 = 1/35$ . **Environ un Français sur 35 est donc porteur de l'allèle muté à sans être malade.**

**Arbre généalogique d'une famille touchée par la mucoviscidose**



**Cas 1 : l'enfant à naître III-2**

Probabilité pour que le père II-1 soit hétérozygote = 1  
 Probabilité pour la mère II-2 soit hétérozygote = 1  
 Risque pour que l'enfant soit atteint = 1/4

**Cas 2 : l'enfant à naître III-4**

Probabilité pour que le père II-4 soit hétérozygote = 2/3  
 Probabilité pour la mère II-5 soit hétérozygote = 1/35  
 Risque pour que l'enfant soit atteint =  $2/3 \times 1/35 \times 1/4 = 1/210$

**Cas 3 : l'enfant à naître III-5**

Probabilité pour que le père II-6 soit hétérozygote = 1/35  
 Probabilité pour la mère II-7 soit hétérozygote = 1/35  
 Risque pour que l'enfant soit atteint =  $1/35 \times 1/35 \times 1/4 = 1/4900$

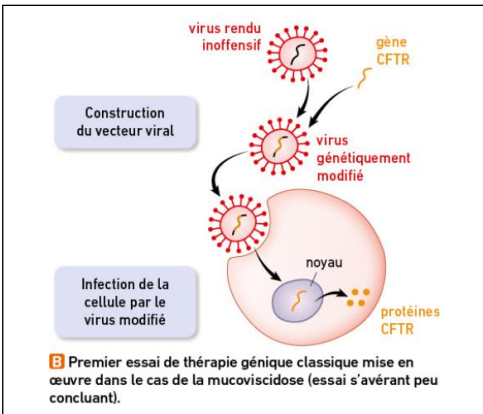
## 2. Du diagnostic prénatal à la thérapie génique

### A. Le dépistage post-natal

En France, le **dépistage systématique** de 5 maladies génétiques, dont la mucoviscidose, est pratiqué chez le nourrisson âgé de 3 ou 4 jours depuis 2002. On prélève **quelques gouttes de sang**, par exemple au talon, et on recherche la présence de **marqueurs caractéristiques** de chacune des maladies. Un résultat positif entraîne une prise en charge précoce du malade, ce qui améliore ses conditions de vie.

### B. La thérapie génique

Grâce aux travaux d'Alain Fisher, de l'hôpital Necker de Paris, qui annonce, en 2000, un premier succès mondial de la thérapie génique, chez une fillette de 4ans ayant une forme génétique de déficit immunitaire.



Les premières thérapies *in vivo* : intégration de l'allèle CFTR normal dans un « vecteur » (= un **virus inoffensif**) – le virus est introduit dans les poumons par inhalation. Les cellules ayant intégré l'allèle CFTR normal produisent une protéine fonctionnelle.

Des limites à cette thérapie : Les virus déclenchent une forte **réaction inflammatoire** préjudiciable à l'état respiratoire du patient. De plus, les cellules du patient se renouvellent très vite à partir des cellules souches possédant l'allèle muté et donc **il faut souvent recommencer** le processus.

De nouvelles pistes de recherches : On prélève des cellules souches de l'épithélium respiratoire du patient et on les infecte par un virus dans lequel on a intégré l'allèle normal puis on réimplante ces cellules modifiées dans son organisme.

**CI** : aujourd'hui, on ne guérit pas de la mucoviscidose mais par des traitements on peut améliorer la qualité de vie des malades : médicaments améliorant le fonctionnement de la protéine CFTR dans le cas de certaines mutations, kinésithérapie respiratoire pour évacuer le mucus, la nébulisation qui permet au patient d'inspirer de fines gouttelettes d'antibiotiques en suspension dans l'air ...et parfois la greffe de poumons.

Pour aller plus loin : <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>

## 3. Le diabète de type II : une maladie multifactorielle

Le 17 octobre 2016, Margaret Chan, directrice générale de l'O.M.S (Organisation Mondiale de la Santé) a déclaré : « *Le diabète constitue l'une des plus graves crises mondiales du XXIe siècle. L'OMS estime que le nombre d'adultes diabétiques a presque quadruplé entre 1980 et 2014, passant de 108 millions à 422 millions [...] Le diabète n'est plus seulement une maladie des pays riches, il sévit de plus en plus presque partout. Le nombre de cas de diabète augmente surtout dans les villes des pays à revenu faible ou intermédiaire.* ».

En 2017, la France comptait 3,5 millions de diabétiques

Il existe des gènes dont certains allèles rendent plus probables le développement d'une maladie sans pour autant le rendre certain, ce sont les **gènes** dits de **susceptibilité** ou **gènes de prédisposition**.

Les **mutations** observées sur des gènes dont les produits d'expression sont impliqués dans la régulation de la sécrétion d'insuline ou dans les effets cellulaires de l'insuline semblent être impliqués dans le déclenchement de la maladie sans qu'elles n'expliquent à elles seules la maladie

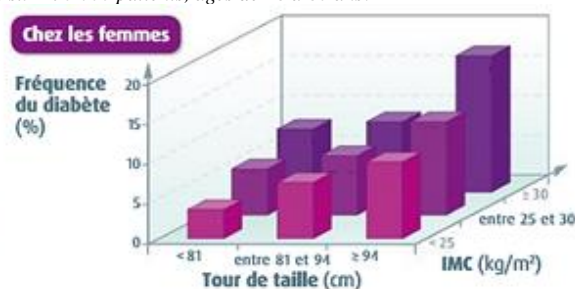
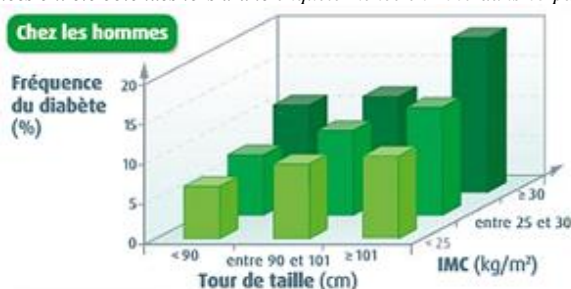
La part du génome dans le déclenchement du diabète de type II

Lien de parenté avec un sujet atteint de diabète de type II	Risque d'être soi-même atteint de diabète de type II
Jumeau vrai	90 à 100 %
Père <u>et</u> mère	50 %
Frère ou sœur	39 %
Père <u>ou</u> mère	30 %
Pas de diabète de type II connu dans la famille	2 à 4 %

En général, le **mode de vie** (hygiène alimentaire – sédentarité – stress ...) et le **milieu** (ex. la pollution) interviennent aussi et le développement d'une maladie dépend alors de l'**interaction complexe** entre les **facteurs héréditaires** et les **facteurs environnementaux** : on parle de **maladie multifactorielle**.

Fréquence du diabète en fonction de l'IMC et du tour de taille.

Ces données ont été obtenues lors d'une enquête menée en 2007 dans 63 pays sur 170 000 patients, âgés de 18 à 80 ans.



#### 4. Le cas des indiens PIMAS

##### TD : Un exemple de maladie multifactorielle : le diabète de type II.

On trouve des Indiens Pimas au Mexique et aux États-Unis. Ces deux populations partagent le même patrimoine génétique. Les Pimas des États-Unis détiennent le record mondial de la prévalence\* du diabète de type 2 (encore appelé **diabète non insulino-dépendant**). Chez les Pimas, **50% des individus sont diabétiques** alors que dans les années 1950, le diabète était inconnu dans cette population.

\*prévalence : Nombre de personnes malades, de cas d'une maladie dans une population déterminée (*nombre d'individus malades / population du pays*).

- Une étude épidémiologique\* a montré qu'ils avaient une **prédisposition** au diabète : des **gènes de susceptibilité** ont récemment été mis en évidence, en particulier des gènes qui expliqueraient la **résistance des cellules à l'insuline** (*L'insuline est l'une des hormones du pancréas qui a un effet hypoglycémiant*). De même, les patients ont généralement des **antécédents familiaux** de diabète, le plus souvent du côté de la mère ou de la grand-mère maternelle et quasiment tous ont un **surpoids** de plus de 20% (**obésité sévère**).
- En parallèle, on a pu mettre en évidence cette augmentation de la fréquence du diabète avec un **changement de leur mode de vie** : adoption d'un **mode de vie sédentaire** et **changements d'habitudes alimentaires** aujourd'hui riche en **sucres simples** et en **lipides** auquel on attribue leur **obésité** (*80% des diabétiques sont obèses*).

**Leur diabète résulte de l'interaction entre des gènes de prédisposition et le mode de vie.**

#### 5. Altération du génome et cancérisation

##### Activité 2 : Cancérisation

###### A. Une cellule cancéreuse se forme par mutation d'une cellule somatique

La mutation d'une cellule somatique est le plus souvent sans réelle conséquence, la cellule disparaissant parce qu'elle n'est pas viable ou qu'elle est éliminée par le système immunitaire. Toutefois, dans certains cas, la mutation donne un avantage à cette cellule qui peut alors se multiplier et être à l'origine d'un clone cellulaire porteur de la mutation.

Dans cette population de cellules mutantes, d'autres mutations peuvent intervenir et renforcer l'avantage initial. Ainsi, au fil des générations, s'opère une sélection des cellules anormales de plus en plus nombreuses. La **cellule cancéreuse** finale a perdu sa fonction originelle. Elle ne répond plus aux signaux qui régule le cycle cellulaire et **se multiplie de façon incontrôlée**. Elle devient **immortelle** car elle échappe aux cellules immunitaires, qui en précise, détruit les cellules anormales.

Le clone des cellules cancéreuses forme alors **une tumeur** qui va grossir et peut aussi essaimer (se disperser) dans l'organisme donnant des tumeurs secondaires appelées **des métastases**. Une tumeur trop grosse réduit considérablement la fonction de l'organe où elle est située et peut conduire à une perte de fonction responsable du décès du malade.

Certains gènes sont particulièrement impliqués.

Le **gène p53** est connu comme gouvernant plusieurs processus de suppression de cellules anormales : de fait, des mutations du gène p53 sont retrouvées dans environ la moitié des cellules cancéreuses.

###### B. Une origine plurifactorielle des cancers

Les études épidémiologiques ont montré **l'importance des facteurs mutagènes** dans la genèse des cancers. En effet, bien qu'étant un phénomène spontané, la survenue d'une mutation est facilitée par des **agents mutagènes** (tabac, UV, pollution chimique...) qui augmentent le risque de développer un cancer. Limiter l'exposition des individus à ces facteurs diminue donc le risque.

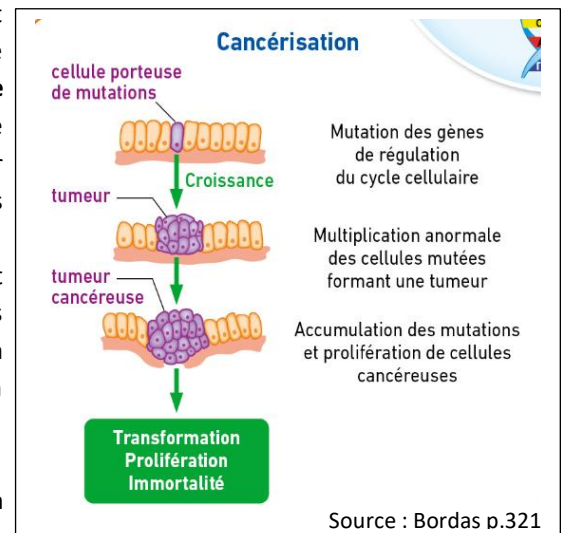
Un lien est aujourd'hui clairement établi entre des infections virales et le développement de certains cancers. C'est le cas du lien entre le papillomavirus et le cancer du col de l'utérus. Des dépistages réguliers de ces infections virales permettent de limiter le risque de développement de ce cancer.

En parallèle, des **campagnes de prévention** contre les infections (vaccinations, protection, conseils d'hygiène...) sont menées, ce qui a permis, depuis quelques années, une diminution importante du nombre de décès par cancer du col de l'utérus.

#### 6. Variation génétique et résistance aux antibiotiques

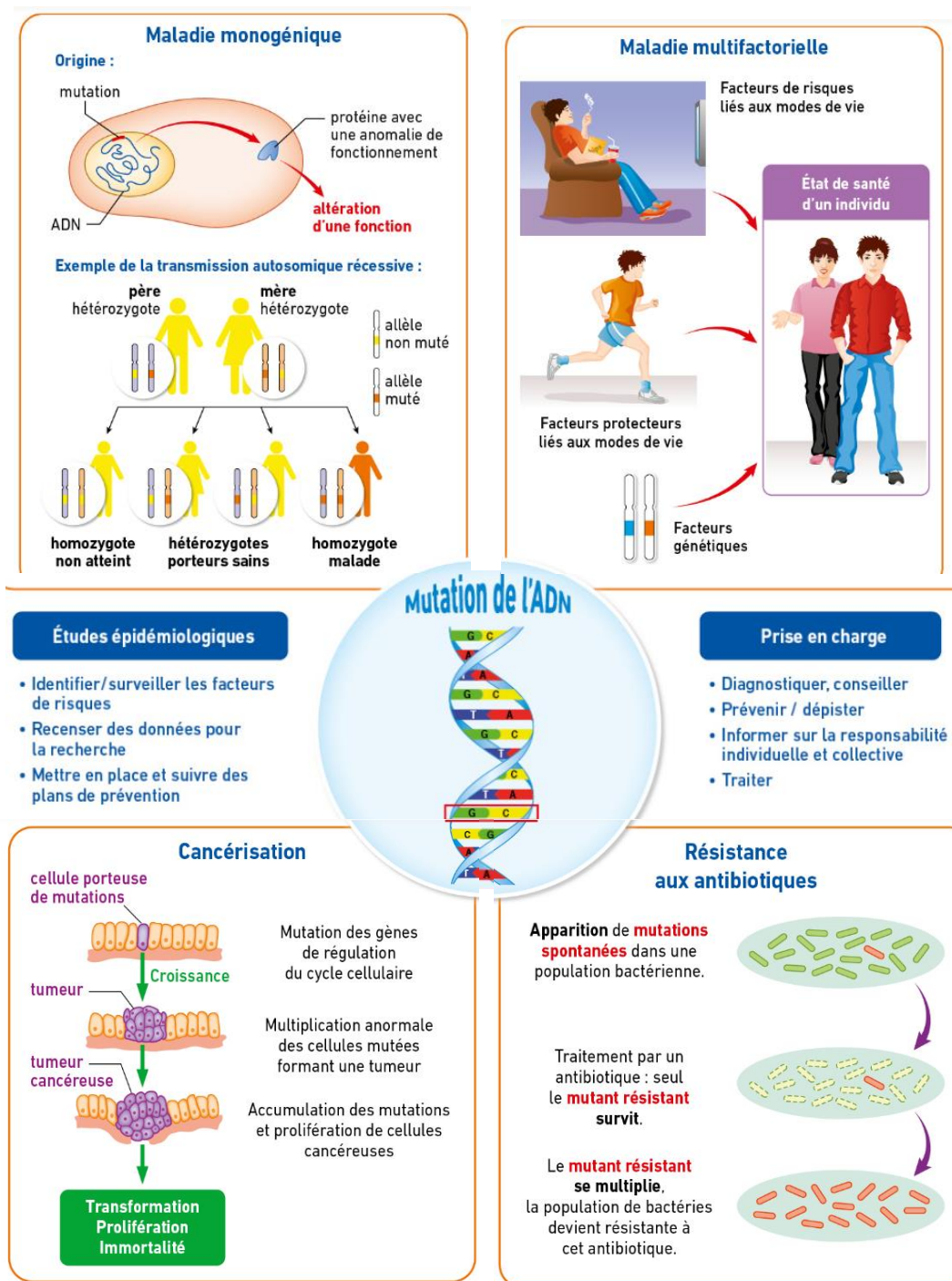
##### Activité 3 : l'antibiorésistance

Les **antibiotiques** sont des médicaments très efficaces pour lutter contre les infections bactériennes (et inoffensifs contre les virus). Mais comme tout être vivant, les bactéries peuvent subir des **mutations** qui, parfois, leur donnent une **résistance aux antibiotiques**. Les formes mutées sont initialement peu nombreuses. Mais si un antibiotique est massivement utilisé, il détruit les souches sensibles et **sélectionne** les souches porteuses de la mutation de résistance. Ces **formes résistantes** deviennent alors **de plus en plus nombreuses**.



L'utilisation massive des antibiotiques pour soigner les maladies humaines ou pour les animaux d'élevage a favorisé la sélection des bactéries résistantes. Certaines sont même devenues résistantes à la plupart des antibiotiques (**bactéries multirésistantes**). On commence même à voir se développer des bactéries contre lesquelles aucun antibiotique est efficace. C'est une **grave menace pour la santé publique** pour les années à venir. Il est donc primordial que des **pratiques plus responsables concernant l'utilisation des antibiotiques** se développent.

**Schéma bilan : Variation génétique et santé**



**Mots clés :**

- Antibiotiques** : molécules produites à l'origine par des micro-organismes, détruisant les bactéries ou limitant leur prolifération (multiplication).
- Cancer** : Maladie se caractérisant par la multiplication incontrôlée de cellules mutées, formant une tumeur maligne et parfois des métastases.
- Dépistage** : Recherche chez une personne ou dans une population d'indices de la présence d'une maladie encore non déclarée
- Étude épidémiologique** : étude statistique de la fréquence d'une maladie, de sa répartition, de ses facteurs de risques ainsi que des décès associés au sein d'une population
- Maladie génétique** : maladie causée au moins en partie par la présence d'un allèle déficient d'un gène.
- Maladie multifactorielle** : maladie qui a plusieurs causes.
- Prévention** : dans le domaine de la santé, ensemble des mesures visant à éviter ou à réduire le nombre et la gravité des maladies, des handicaps et des accidents.
- Thérapie génique** : technique qui consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules afin de soigner une maladie (maladie monogénique, cancers...)