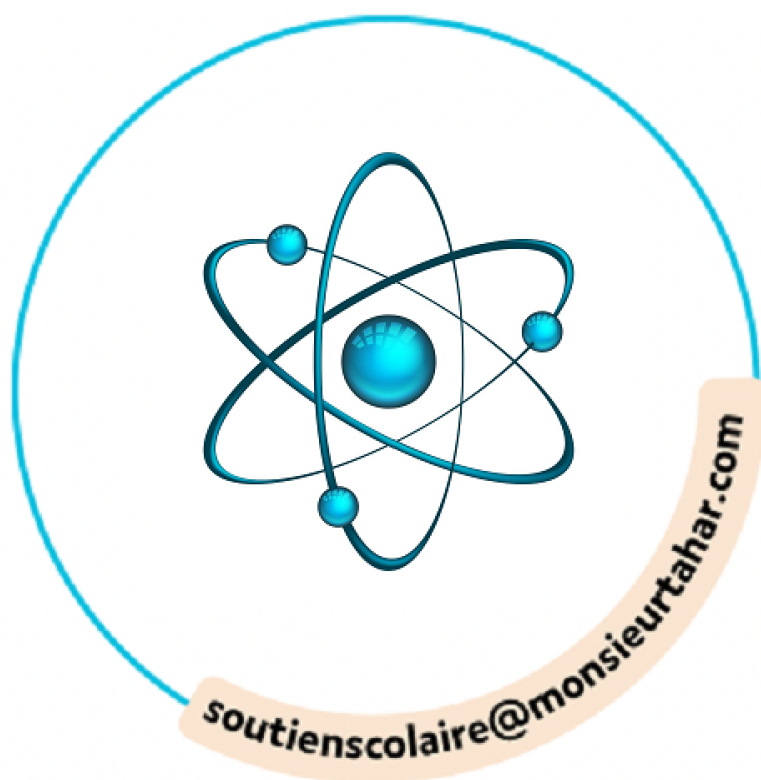


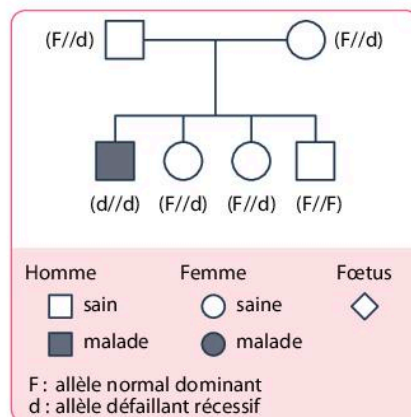
CHAPITRE 12



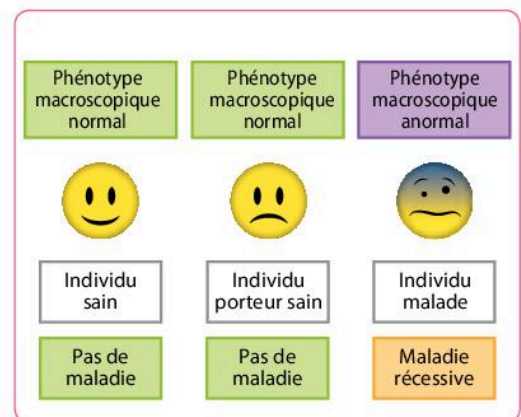
Mutations, patrimoine génétique et santé

1 Mutations et maladies monogéniques

- Certaines mutations affectent l'expression des protéines ou modifient la structure de celles-ci, au point qu'elles ne sont plus fonctionnelles, ce qui peut engendrer une maladie. Une maladie est dite **monogénique** quand elle est due à la mutation d'un seul gène.
- Les **maladies autosomiques récessives** sont les maladies pour lesquelles le gène responsable est porté par un autosome (chromosome non sexuel) et l'allèle muté est récessif. Dans ce cas, seuls les homozygotes pour l'allèle muté sont atteints. Les hétérozygotes, qui ont un allèle muté et un allèle sain, sont des porteurs sains.
- Les modalités de transmission et la détermination du **risque génétique** d'une maladie génétique s'étudient grâce à des **arbres généalogiques**.



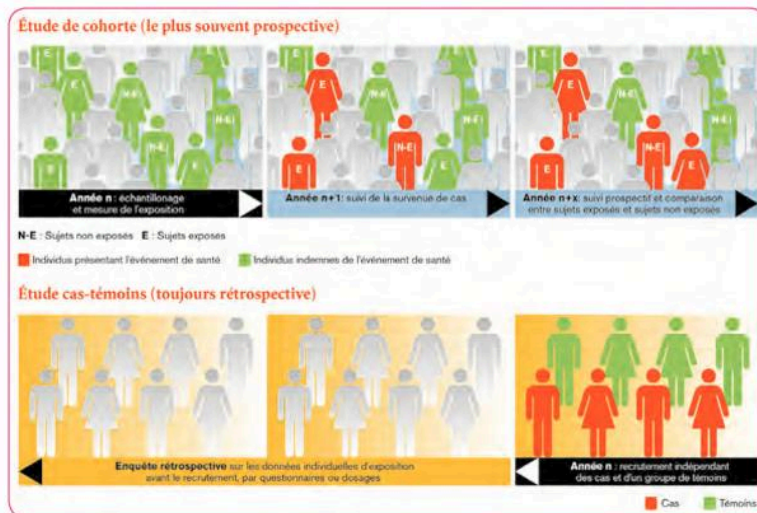
a. Exemple d'arbre généalogique d'une famille avec une maladie monogénique



b. Cas d'une maladie autosomique récessive : du génotype au phénotype

2 Études épidémiologiques et maladies multifactorielles

- Une maladie est dite **multifactorielle** quand son apparition est liée à divers facteurs génétiques et environnementaux. C'est le cas de la plupart des pathologies courantes. Pour pouvoir limiter l'exposition aux facteurs en cause dans la survenue d'une maladie, il faut d'abord les identifier : c'est le but de l'épidémiologie. L'**épidémiologie descriptive** détermine la fréquence d'une maladie au sein des populations en fonction de caractéristiques humaines (âge, sexe, etc.), spatiales (lieu de vie, etc.) et/ou temporelles. L'**épidémiologie analytique** a pour but d'étudier le lien entre l'exposition à certains facteurs (environnementaux, alimentaires, etc.) et la survenue de la maladie.
- Les études épidémiologiques sont de plusieurs types et on distingue en particulier les études cas-témoins et les études de cohortes. Les études cas-témoins, les moins coûteuses, consistent à recruter des personnes présentant la maladie étudiée (les cas) et d'autres personnes ne l'ayant pas (les témoins), puis à comparer (à l'aide de questionnaires par exemple) leur niveau d'exposition passé à un ou plusieurs facteurs de risque suspectés. Les études de cohortes consistent à recruter un ensemble de personnes non atteintes de la maladie, puis à suivre cette population pendant plusieurs années pour mesurer la survenue de la maladie et enregistrer l'exposition individuelle à d'éventuels facteurs de risque.



Aucune étude épidémiologique ne peut démontrer seule qu'il y a un lien de cause à effet entre un facteur de risque et la survenue d'une pathologie. Seules d'autres études (en général longues et difficiles à mener) peuvent prouver que le facteur de risque est bien un facteur causal.

3 Limiter les effets d'une maladie génétique

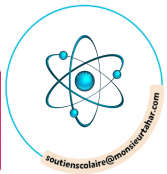
- Pour limiter les effets de certaines maladies génétiques évolutives, on peut apporter artificiellement une molécule manquante, ou tenter de limiter l'accumulation d'une molécule toxique en changeant les habitudes alimentaires ou par un suivi médical rapproché.
- Pour que ces techniques portent leurs fruits, l'accent est mis sur le dépistage précoce : le diagnostic prénatal, qui permet de s'assurer qu'un enfant à naître n'est pas malade. Le diagnostic néonatal permet d'identifier dès la naissance des maladies génétiques et d'en limiter les effets morbides en agissant très tôt.

4 La thérapie génique

- Depuis les années 2000, les **thérapies géniques** ont fait leur apparition. Il s'agit d'apporter artificiellement au génotype de l'individu malade la version fonctionnelle du gène. Pour cela, on a d'abord eu recours à des virus modifiés, rendus non virulents et contenant l'allèle fonctionnel : ils jouent le rôle de vecteurs. Cette thérapie génique a donné de bons résultats pour certaines maladies (adrénoleucodystrophie par exemple).
- De nouvelles techniques (l'outil CRISPR-CAS9 par exemple) pourraient permettre, à moindre coût, de remplacer l'allèle défectueux par une version fonctionnelle.

5 Adapter son comportement à un risque de santé

- Pour certaines maladies, grâce aux études épidémiologiques, des facteurs de risque ont été clairement identifiés. Ainsi, chacun peut exercer sa responsabilité en adaptant son mode de vie et ses habitudes. De plus, un citoyen responsable doit appréhender, de manière critique, les conditions de validité d'affirmations lues ou entendues (réseaux sociaux, sites Internet, télévision, publicité, etc.). En s'assurant de la fiabilité des sources d'information, il doit être en mesure d'évaluer si un gène ou un facteur environnemental est responsable ou non du développement d'une maladie.



Mutations, patrimoine génétique et santé

- Quand une mutation d'un gène entraîne l'absence d'une protéine ou son altération, cela conduit à une **maladie monogénique**. S'il est porté par un chromosome non sexuel, on parle de transmission autosomique. Si un individu hétérozygote, en possession d'un seul allèle défaillant, est porteur sain, alors la maladie est **récessive**, sinon elle est dominante.
- Dans certains cas, un dépistage précoce et un suivi dès la naissance permettent d'atténuer les effets délétères de la maladie. De plus, les progrès de la génomique permettent d'envisager la **thérapie génique** pour certaines maladies génétiques dont le gène est clairement identifié. L'idée est d'introduire dans les cellules des malades l'allèle fonctionnel qui leur fait défaut, grâce à des virus modifiés jouant le rôle de vecteurs. De nouvelles techniques permettent même à présent de supprimer l'allèle défaillant et de le remplacer par l'allèle fonctionnel.
- La plupart des maladies d'origine génétique sont dues à l'interaction de nombreux gènes. Et souvent, le mode de vie et les conditions du milieu interviennent dans la probabilité d'apparition de ces maladies. Ce sont les **maladies multifactorielles**. Les **études épidémiologiques** permettent d'identifier des facteurs de **risque**. Ainsi, chacun peut faire des choix individuels éclairés.

... en texte

MOTS-CLÉS

thérapie génique maladie récessive arbre généalogique
prévalence étude épidémiologique risque génétique
maladie génétique monogénique maladie polygénique
maladie multifactorielle