

## Chapitre 8 - Variation génétique et santé

### Introduction : Epidémiologie et facteurs de risque

L'**épidémiologie** (science étudiant les troubles de la **santé** dans la population humaine) permet, par une **approche statistique**, d'identifier les facteurs de **risque d'une maladie** (facteurs augmentant la probabilité de développer cette maladie).

⇒ *par exemple, le calcul du risque familial relatif permet de déterminer si une maladie a une composante génétique ou non, et si cette composante est prédominante.*

Ainsi, on peut différencier :

- les **maladies génétiques** (uniquement des composantes génétiques)
- les **maladies multifactorielles** (composantes génétiques et environnementales)

*Problématique : Comment les variations génétiques des populations humaines et bactériennes peuvent-elles impacter notre santé ?*

### I) Du génotype au phénotype : les maladies génétiques

*cf Activité 1*

#### A) Les échelles du phénotype

La **mucoviscidose** est une maladie génétique grave, qui touche en moyenne un nouveau-né sur 2 500. C'est la maladie génétique la plus fréquente dans les populations européennes.

Echelle	Individu sain	Individu atteint de mucoviscidose
Phénotype macroscopique	Aucun symptôme	- insuffisance respiratoire - difficultés digestives - accumulation de mucus
Phénotype cellulaire	Mucus tapissant les canaux de certains organes (ex : bronches)	<b>Mucus épais et visqueux</b> à la surface des cellules épithéliales.
Phénotype moléculaire	Présence de la <b>protéine canal CFTR</b> , qui permet le <b>transit des ions Cl<sup>-</sup></b> et assurant la fluidité du mucus	<b>Absence de la protéine CFTR</b> : pas de passage des ions chlorure, le <b>mucus</b> devient <b>visqueux</b> .
Génotype	<b>Gène CFTR sauvage</b>	<b>Mutation</b> sur le gène <b>CFTR</b> : formation anormale de la <b>protéine CFTR</b> , qui ne peut plus laisser passer les ions chlorure.

Le **phénotype** de l'individu atteint de la maladie **dépend donc de son génotype** (ensemble des allèles de l'individu qui s'expriment). En effet, l'absence de la protéine **CFTR** est due à une **mutation** sur le gène **CFTR**.

#### B) Le mode de transmission de la maladie

La **mucoviscidose** est une **maladie monogénétique** (déterminée par **un seul gène**). L'allèle responsable de la maladie est **récessif** : un individu **homozygote** pour cet allèle exprimera la maladie, tandis qu'un **hétérozygote** sera **porteur sain** (il pourra transmettre l'allèle, mais n'exprimera pas le

## THEME 2 - EXPRESSION, TRANSMISSION ET VARIATION DU PATRIMOINE GENETIQUE

phénotype malade). Pour déterminer le risque qu'un individu à naître soit atteint de la maladie, on réalise un tableau de croisement.

Prenons ici l'exemple de l'individu à naître III-4 :

- nommons « s » l'allèle sain et « m » l'allèle responsable de la maladie
- son père (II-4) et sa mère (II-5) sont tous les deux de génotype (s/m) : ils sont porteurs sains
- on réalise un tableau de croisement contenant les gamètes pouvant être produits par le père et par la mère : chaque gamète est haploïde (produit de la méiose), il ne contient qu'un allèle pour chaque gène.

⇒ L'enfant à naître a 1 risque sur 4 d'être atteint de la mucoviscidose.

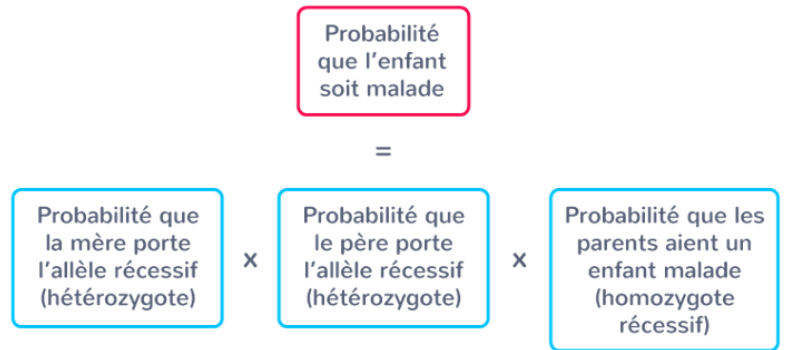
Dans le cas de l'enfant III-4 :

$$P = 1 \times 1 \times \frac{1}{4} = \frac{1}{4}$$

Dans le cas d'un potentiel enfant entre II-1 et II-2 :

II-1 a 1 risque sur 20 de posséder l'allèle récessif  
II-2 a 2 risques sur 3 de posséder l'allèle récessif

$$P = \frac{1}{20} \times \frac{2}{3} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{120}$$



### C) Limiter les effets de la maladie

Le phénotype dépend aussi de **l'environnement**, puisqu'on peut jouer sur les conditions du milieu (kinésithérapie respiratoire, administration de médicaments au niveau des bronches...) pour limiter les symptômes.

Toutefois, le seul espoir de traitement réside dans la thérapie génique, qui vise à **remplacer l'allèle CFTR muté** par un allèle CFTR fonctionnel dans les cellules épithéliales.

Un **vecteur** (un virus non pathogène, par exemple) transporte (1) le **gène CFTR fonctionnel** jusqu'à la **cellule cible** (2) dans laquelle il est transféré (3). La **cellule cible** contient le **gène défectueux** (4). Le gène **fonctionnel migre** alors vers le **noyau** (5) et il est **transcrit** puis **traduit** en **protéine CFTR** (6). Cette dernière est enfin **transportée** jusqu'à la **membrane plasmique** (7) où elle fonctionne comme un canal aux ions chlorures.

## II. Cancer et maladies multifactorielles

cf Activité 2

### A) Cancer et cancérisation

Le **cancer** est une famille de maladies qui se caractérisent toutes par une **prolifération anarchique** de cellules formant des **tumeurs**. Une cellule cancéreuse possède ainsi 3 caractéristiques qui la distinguent d'une cellule normale :

- **immortalité** (dans des conditions de développement normale) ;
- **transformation** (perte de sa fonction initiale) ;
- **prolifération anarchique** (incontrôlée).

La **tumeur** ainsi formée **détourne** vers elle la **croissance des vaisseaux sanguins** pour assurer son **approvisionnement** en **nutriments** : c'est **l'angiogenèse** (du grec *angeion* ⇒ vaisseau). Les cellules cancéreuses peuvent alors **passer** dans le **sang** et migrer dans l'organisme : elles forment alors des

**métastases**, c'est-à-dire des **tumeurs secondaires** formées à distance de la tumeur initiale. A ce stade, le cancer est devenu invasif.

### B) Une dimension génétique

Dans certaines familles, le nombre de personnes atteintes d'un cancer sont beaucoup plus nombreuses que la moyenne ⇒ **origine génétique** ? Ce n'est pas une maladie monogénétique comme la mucoviscidose...

Pourtant, dimension génétique dans le processus de cancérisation ⇒ liée aux **mutations**.

Suite à l'accumulation d'un grand nombre de mutations, qui vont jouer sur le **contrôle du cycle cellulaire** (à la fin des phases G1 et G2 du cycle cellulaire, il existe des points de contrôle qui permettent à des protéines de vérifier que tout est en ordre avant de passer à la phase suivante ⇒ **protéine P53**)

⇒ Si il y a une **mutation sur le gène P53 = facteur de risque** important de cancérisation (permet aux cellules de se diviser avec peu de contrôle du cycle cellulaire)

⇒ Cela entraîne des **erreurs de réplication moins bien détectées**, et taux de mutations des cellules augmente. Le risque de contracter un cancer est donc plus important.

⇒ **Prédisposition** au cancer (maladie non inéluctable)

C'est pour cela qu'on ne peut pas parler de maladie héréditaire dans le cas du cancer, alors qu'une dimension génétique existe bel et bien.

### C) Une dimension environnementale

Les **mutations** sont des phénomènes aléatoires et spontanés, mais il **existe des agents environnementaux** (extérieurs à la cellule) qui augmentent la fréquence des mutations : ce sont les **agents mutagènes** (cf Chapitre 7), comme les rayons **UV** par exemple. En augmentant la fréquence des mutations, les agents mutagènes sont donc également des agents cancérogènes. C'est pour cela que le tabac est responsable de la majorité des cancers du poumon, et les UV des cancers de la peau.

Certains **agents infectieux**, comme les **papillomavirus** par exemple (virus **HPV**), peuvent aussi être à l'origine de cancers. Ainsi, les papillomavirus sont impliqués dans plus de 90% des cancers du col de l'utérus.

Avec une dimension génétique et une dimension environnementale, le cancer est donc bien une **maladie multifactorielle**, donc complexe à prévoir et à anticiper.

### D) Traitements et lutte contre le cancer

Face au danger que représentent certains facteurs environnementaux sur le cancer, des **campagnes de sensibilisation** visant à avertir les populations des risques sont mises en place par les gouvernements depuis plusieurs années. Elles insistent sur **l'importance** des **comportements individuels** et du dépistage précoce.

Des **vaccins** existent pour prévenir les cancers dus aux agents infectieux. Pour lutter contre le papillomavirus **HPV**, un vaccin est recommandé chez les jeunes (**filles et garçons**) dès 11 ans. (Campagne de vaccination générale en septembre 2023 pour les élèves de 5<sup>ème</sup>).

En cas de cancer établi, plusieurs thérapies sont proposées ou en cours de développement :

## THEME 2 - EXPRESSION, TRANSMISSION ET VARIATION DU PATRIMOINE GENETIQUE

- la **chimiothérapie**: les substances chimiques utilisées **stoppent les mitoses** ou provoquent **l'apoptose** (mort cellulaire programmée), mais ne sont **pas spécifiques aux cellules cancéreuses** (effets secondaires importants)
- la **radiothérapie**: elle est plus **ciblée** et **détruit** la **tumeur** avec des **rayons** (rayons X ou rayonnements radioactifs), mais elle cause également des **dégâts** sur les **cellules saines** qui l'entourent
- **l'immunothérapie**: elle **cible** localement les **défenses immunitaires** contre certaines **tumeurs**. Cette technique prometteuse est en cours de développement pour des essais sur l'être humain.

### III. Variation génétique bactérienne et antibiorésistances

cf Activité 3

#### A) La découverte des antibiotiques

En **1928** : **Alexander Fleming** (qui rentre de vacances) constate que toutes ses boîtes de Pétri (où il cultive des **staphylocoques**) ont été **contaminées** par des **moisissures**. Son voisin de laboratoire étudie et cultive le **champignon *Penicillium notatum***, responsable du gâchis du travail de **Fleming**.

Là où le champignon a poussé, les staphylocoques ne se développent pas, formant une auréole sans bactéries autour du *Penicillium* (bloque la croissance des bactéries)

⇒ C'est découverte du premier **antibiotique**, qu'il baptise **pénicilline**.

⇒ Au départ cela n'a pas un franc succès (peu d'attention de la part de la communauté scientifique n'y prête que peu d'attention), jusqu'à la seconde guerre mondiale.

Les antibiotiques sont des familles de molécules possédant une **action antibactérienne** extrêmement efficace via différents mécanismes d'action : elles peuvent inhiber la synthèse de la paroi de la bactérie, la réplication de son ADN, la synthèse de ses protéines ou la synthèse de sa membrane plasmique.

#### B) L'acquisition d'une résistance aux antibiotiques

Quelques années après la mise sur le marché des antibiotiques, les chercheurs ont constaté l'apparition de bactéries résistantes à ces antibiotiques. Ces **antibiorésistances** peuvent être consécutives à deux phénomènes :

- une **mutation** (aléatoire et spontanée), **modifiant** le **génotype** d'une **bactérie** et faisant apparaître, au sein de la population bactérienne, des formes mutantes résistantes ;
- un **transfert de matériel génétique** entre une bactérie résistante et une bactérie sensible.

*NB : Certaines bactéries possèdent des résistances naturelles aux antibiotiques. Par exemple, la bactérie *Escherichia coli* est naturellement résistante à la pénicilline. De même, certaines bactéries produisent des antibiotiques : elles sont évidemment résistantes à l'antibiotiques qu'elles produisent !*

Pour déterminer l'efficacité d'un antibiotique, et pour savoir si la souche à traiter est sensible ou résistante à l'antibiotique, le médecin a la possibilité de réaliser un **antibiogramme**.

#### C) L'antibiorésistance, un exemple de sélection naturelle

L'utilisation d'un antibiotique : on sélectionne les bactéries résistantes, qui survivent ⇒ **exemple de sélection naturelle**.

- **multiplication** des **bactéries résistantes**
- **utilisation massive d'antibiotiques** : **environnement favorable** pour le développement de souches résistantes

⇒ leur utilisation abusive les rend inefficaces et posent de réels **soucis de santé publique**.

**Attention, erreur fréquente !** Les antibiotiques ne sont pas des agents mutagènes.

D) Un enjeu de santé publique

La **consommation massive d'antibiotiques engendre** une **aggravation** de **l'antibiorésistance**. Les campagnes de sensibilisation (« les antibiotiques, c'est pas automatique ») ont pour intérêt de ne pas mettre en tête dans l'imaginaire collectif que les antibiotiques sont le médicament pour toute maladie, ils ne sont pas efficaces contre les virus !

Les bactéries multirésistantes (très fréquentes dans les hôpitaux, responsables **d'infections nosocomiales**)

Un reportage intéressant de Léo Grasset (DirtyBiology) sur l'antibiorésistance (15 min)

DBY#56 « Cette lutte microbiologique que nous perdons »

<https://www.youtube.com/watch?v=LIDBmyT3YfA>