Génome et santé : mutations, maladies multifactorielles, cancers

Fiche méthode

(SVT 1re spécialité · Corps humain et santé · Variation génétique et santé)

La démarche face à un document de génétique médicale

1. Je repère la question posée : mode de transmission, risque d'un enfant, part des gènes et de l'environnement, facteur de risque, cause d'un cancer.

2. Je calcule : probabilités (produit), fréquences (cas ÷ effectif), risque relatif, facteur d'augmentation (avec ÷ sans).

3. J'interprète à la bonne échelle (allèle, protéine, cellule, organisme) et en termes de probabilité, pas de certitude.

4. Je conclus par une phrase qui répond, puis par une mesure de prévention ou de traitement si on me la demande.

La clé un génotype ou une exposition modifie une probabilité ; seule une maladie monogénique relie directement génotype et phénotype.

Cas 1 · Relier un génotype au phénotype et au traitement

Réflexe — pour chaque allèle : protéine absente, mal repliée ou qui s'ouvre mal ? Puis cellule, organisme, et le modulateur qui agit.

Exemple. Un patient porte les allèles G542X (codon stop prématuré) et G551D (canal qui s'ouvre mal).

G542X : aucune protéine fonctionnelle. G551D : protéine dans la membrane mais peu ouverte.

Les ions chlorure sortent mal, le mucus est épais : il est **malade** ; un **potentiateur** peut agir sur la protéine G551D.

Attention — un traitement qui agit sur la protéine ne change pas le génotype, ni ce qui se transmet aux enfants.

Cas 2 · Calculer un risque génétique

Réflexe — mode de transmission → génotypes certains → probabilités des génotypes incertains → produit des probabilités.

Exemple. Maladie autosomique dominante. Un père atteint hétérozygote et une mère saine attendent un enfant, puis un deuxième.

Le père transmet l'allèle muté avec la probabilité $\frac{1}{2}$; la mère ne le porte pas.

Chaque enfant : $\frac{1}{2}$; les deux enfants atteints : $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$.

Attention — chaque naissance est indépendante des précédentes.

Cas 3 · Montrer qu'une maladie est multifactorielle

Réflexe — concordance monozygotes > dizygotes → part génétique ; concordance des monozygotes < 100 % → part de l'environnement.

Exemple. Valeurs choisies : concordance de 40 % chez des jumeaux monozygotes, de 15 % chez des dizygotes.

$40 \div 15 \approx 2{,}7$: les monozygotes, de même génotype, sont bien plus concordants → **gènes**.

60 % des paires de monozygotes ne sont pas concordantes → **environnement**.

Attention — un allèle de susceptibilité n'est pas une cause suffisante.

Cas 4 · Calculer et interpréter un risque relatif

Réflexe — fréquence chez les exposés ÷ fréquence chez les non-exposés ; > 1 risque, $= 1$ aucun effet, < 1 protecteur.

Exemple. Cohorte (valeurs choisies) : 96 cas sur 1 200 exposés, 72 cas sur 1 800 non-exposés.

$96 \div 1\,200 = 8\,\%$; $72 \div 1\,800 = 4\,\%$.
$RR = 8 \div 4 = \mathbf{2}$: facteur de risque ; mais 92 % des exposés restent sains.

Attention — avant de parler de cause, chercher un facteur de confusion.

Cas 5 · Estimer l'effet d'un agent mutagène

Réflexe — facteur d'augmentation = nombre de mutants (ou de mutations) avec l'agent ÷ sans l'agent.

Exemple. Valeurs choisies : 2 mutants pour un million de cellules sans l'agent, 30 avec.

$30 \div 2 = 15$.
L'agent multiplie la fréquence des mutants par **15** : c'est un agent mutagène.

Attention — un agent mutagène augmente la fréquence des mutations, il ne choisit pas les gènes touchés.

Cas 6 · Choisir une mesure de prévention

Réflexe — agent mutagène → l'éviter ; virus → vacciner ; âge ou prédisposition → dépister, surveiller.

Exemple. Cancer du foie dû au virus de l'hépatite B ; cancer colorectal chez un homme de 58 ans sans antécédent.

Hépatite B : **vaccination**, dès la petite enfance.
Colorectal : **dépistage** par test immunologique, tous les 2 ans de 50 à 74 ans.

Attention — le dépistage repère une lésion, il n'empêche pas les mutations.

Les pièges à éviter

- Croire qu'un enfant sain de deux porteurs est porteur avec la probabilité $\frac{1}{2}$: c'est $\frac{2}{3}$, car on exclut le génotype malade.
- Croire que le hasard a une mémoire : après un enfant atteint, le risque reste le même pour le suivant.
- Lire un risque relatif comme un pourcentage de malades.
- Confondre corrélation et cause : un facteur de confusion peut créer l'association.
- Dire qu'un cancer se transmet aux enfants : seules une susceptibilité et les mutations germinales se transmettent.
- Croire qu'un médicament qui corrige la protéine modifie le génotype ou le risque pour les enfants.

Ce document est la propriété intellectuelle de Ben, professeur particulier (benprofparticulier.fr), protégée par le Code de la propriété intellectuelle (art. L. 111-1 et L. 122-4). Il est mis à disposition pour un usage personnel de révision. Toute reproduction, diffusion, mise en ligne ou revente, totale ou partielle, sans autorisation écrite est interdite et constitue une contrefaçon (art. L. 335-2).