

Variation génétique et santé

COURS • S08 • PREMIÈRE

Spécialité de première, programme officiel. Cours original rédigé avec une IA. Le cours de ton enseignant fait foi.

Sommaire du cours

Ce que tu dois savoir faire	1
Cours	1
Exemples résolus	9
Méthodes et pièges	10
Vers le PASS	11
Exercices	11
Corrigés	13

Ce que tu dois savoir faire

- Expliquer comment une mutation du gène CFTR entraîne les symptômes de la mucoviscidose, du génotype au phénotype.
- Analyser un arbre généalogique pour déterminer le mode de transmission d'une maladie monogénique et calculer un risque génétique.
- Présenter les approches thérapeutiques de la mucoviscidose et leurs cibles (symptômes, protéine, gène).
- Distinguer maladie monogénique et maladie multifactorielle, et définir un facteur de risque.
- Exploiter des données épidémiologiques (comparaison de groupes, études de jumeaux, risque relatif) en distinguant corrélation et causalité.
- Expliquer l'apparition d'un cancer par l'accumulation de mutations somatiques touchant des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs.
- Identifier des agents mutagènes et relier leur action à des mesures de prévention.
- Expliquer l'apparition et la diffusion de la résistance aux antibiotiques par mutation, transfert de gènes et sélection naturelle.
- Interpréter un antibiogramme et justifier un usage raisonné des antibiotiques.
- Décrire le microbiote humain, ses fonctions et les conséquences de ses perturbations.

Cours

1. Le génotype, le phénotype et l'environnement

Le **génotype** d'un individu est l'ensemble de ses allèles ; pour un gène donné, il s'écrit avec les deux allèles portés par la paire de chromosomes homologues (par exemple N//m). Le **phénotype** est l'ensemble des caractères observables, à toutes les échelles : macroscopique (symptômes), cellulaire (fonctionnement d'une cellule), moléculaire (protéine présente, active ou non).

Un gène est une portion d'ADN dont la séquence de nucléotides détermine, par l'intermédiaire du code génétique, la séquence d'acides aminés d'une protéine. Une **mutation** est une modification de la séquence de l'ADN : substitution, délétion ou insertion d'un ou plusieurs nucléotides. Selon sa position et sa nature, elle peut être silencieuse, modifier un acide aminé, décaler le cadre de lecture ou faire apparaître un codon stop prématuré.

On distingue deux catégories de mutations selon les cellules touchées :

- une **mutation germinale** touche une cellule de la lignée germinale (à l'origine des gamètes) ; elle est transmissible à la descendance et présente dans toutes les cellules de l'enfant qui en hérite ;
- une **mutation somatique** touche une cellule du corps ; elle n'est transmise qu'aux cellules filles de cette cellule (un **clone**) et jamais à la descendance.

Le phénotype résulte de l'interaction entre le génotype et l'environnement. La part de chacun varie énormément selon les maladies : quasi totale pour le génotype dans une maladie monogénique, partagée dans une maladie multifactorielle.

2. Une maladie monogénique : la mucoviscidose

2.1. Les symptômes

La **mucoviscidose** est la maladie génétique grave la plus fréquente dans les populations d'origine européenne : en France, environ une naissance sur 4 500 est concernée. Elle se manifeste par un **mucus anormalement épais et collant** qui obstrue les voies respiratoires (bronches) et les canaux de plusieurs glandes, en particulier le pancréas.

Conséquences principales :

- **respiratoires** : le mucus n'est plus évacué par les cils, il s'accumule, gêne la ventilation et favorise les infections bactériennes chroniques (par exemple à *Pseudomonas aeruginosa*), qui abîment progressivement les poumons ;
- **digestives** : les canaux pancréatiques bouchés empêchent les enzymes digestives d'atteindre l'intestin, d'où une mauvaise digestion des lipides et des protéines, et un retard de croissance ;
- **autres** : sueur très salée (base du **test de la sueur**, utilisé pour le diagnostic), stérilité masculine fréquente par obstruction des canaux déférents.

2.2. Du gène à la protéine CFTR

La maladie est due à des mutations d'un seul gène, le **gène CFTR**, situé sur le **chromosome 7**. Il code une protéine membranaire de 1 480 acides aminés, la **protéine CFTR**, qui forme un **canal à ions chlorure** (Cl^-) dans la membrane plasmique des cellules épithéliales (bronches, pancréas, glandes sudoripares).

Dans un épithélium bronchique normal, la sortie d'ions Cl^- vers la lumière de la bronche est suivie par une sortie d'eau (par osmose) : le mucus reste hydraté et fluide, et les cils peuvent le faire remonter. Si le canal CFTR est absent ou inactif, les ions Cl^- ne sortent plus, l'eau ne suit plus, le mucus se déshydrate et s'épaissit.

Plus de 2 000 mutations du gène CFTR sont connues. La plus fréquente en France (environ 70 % des allèles mutés) est la **mutation F508del** : une délétion de trois nucléotides qui fait disparaître la phénylalanine (F) en position 508. Le cadre de lecture n'est pas décalé, mais la protéine est mal repliée

; elle est détruite dans la cellule avant d'atteindre la membrane.

De la mutation aux symptômes

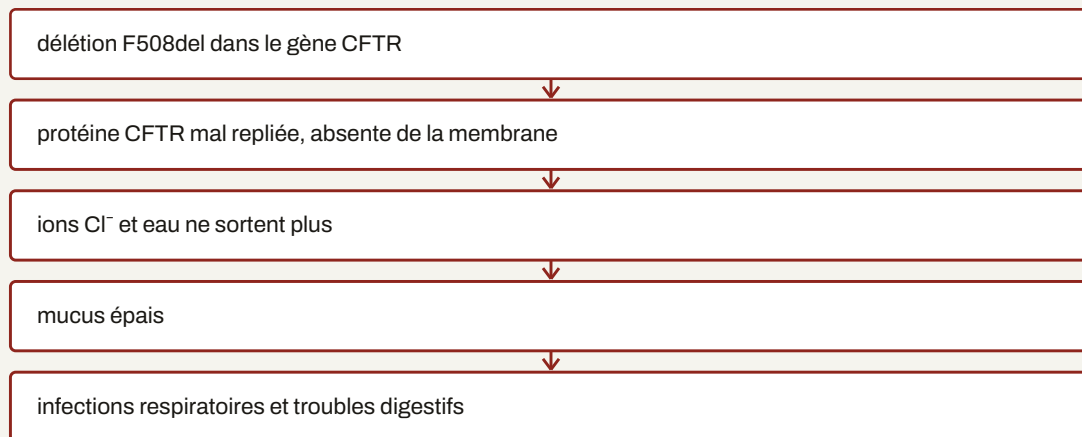


Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

On retrouve ici les trois échelles du phénotype : moléculaire (protéine anormale), cellulaire (absence de transport de Cl^-), macroscopique (symptômes).

2.3. Le mode de transmission

La mucoviscidose est une **maladie autosomique récessive** :

- **autosomique**, car le gène est porté par un autosome (le chromosome 7), et la maladie touche autant les filles que les garçons ;
- **récessive**, car un seul allèle normal suffit à produire assez de protéine CFTR fonctionnelle. Seuls les individus **homozygotes** pour un allèle muté (ou porteurs de deux allèles mutés différents) sont malades.

Un individu de génotype N/m est un **porteur sain** (hétérozygote) : il ne présente aucun symptôme mais peut transmettre l'allèle muté. En France, environ une personne sur 34 est porteuse saine.

Pour un couple de deux hétérozygotes N/m , chaque parent produit 50 % de gamètes N et 50 % de gamètes m . L'échiquier de croisement donne, pour chaque enfant :

Gamètes	N (1/2)	m (1/2)
N (1/2)	N/N (1/4)	N/m (1/4)
m (1/2)	N/m (1/4)	m/m (1/4)

Le risque que chaque enfant soit atteint est de $1/4$, indépendamment des enfants précédents. Un enfant non atteint de ce couple a une probabilité $2/3$ d'être porteur sain (parmi les trois cases non malades, deux sont hétérozygotes).

Lire un arbre généalogique : un carré représente un homme, un rond une femme, un symbole plein un individu atteint. Deux parents non atteints qui ont un enfant atteint prouvent que l'allèle responsable est **récessif** (les parents portent l'allèle sans l'exprimer). Si une fille atteinte a un père non atteint, l'allèle récessif ne peut pas être porté par le chromosome X (sinon le père, qui n'a qu'un X, serait

atteint) : le gène est autosomique.

2.4. Diagnostic et thérapies

En France, un **dépistage néonatal** systématique est pratiqué depuis 2002 (dosage sanguin d'une enzyme pancréatique, la trypsine immunoréactive, confirmé par un test de la sueur et une analyse génétique). Un **diagnostic prénatal** peut être proposé aux couples dont on sait qu'ils sont tous deux porteurs.

Les traitements agissent à des niveaux différents :

- **traiter les symptômes** : kinésithérapie respiratoire qui aide à évacuer le mucus, antibiotiques contre les infections, enzymes pancréatiques prises aux repas, greffe pulmonaire dans les formes graves ;
- **corriger la protéine** : des molécules appelées **modulateurs de CFTR** aident la protéine mutée à se replier et à atteindre la membrane (correcteurs) ou augmentent l'ouverture du canal (potentiators). Associées, elles améliorent nettement la fonction respiratoire des patients porteurs de la mutation F508del ;
- **corriger le gène** : la **thérapie génique** vise à introduire une copie normale du gène CFTR dans les cellules des bronches à l'aide d'un vecteur (virus modifié, liposome). Elle reste au stade de la recherche, car les cellules épithéliales se renouvellent et le mucus gêne l'entrée du vecteur.

3. Les maladies multifactorielles et les facteurs de risque

3.1. Définitions

Une **maladie multifactorielle** résulte de l'interaction de **plusieurs gènes** et de **facteurs environnementaux** (mode de vie, alimentation, exposition à des substances). Le diabète de type 2, la plupart des maladies cardiovasculaires et de nombreux cancers en sont des exemples.

Dans ces maladies, aucun allèle n'est à lui seul ni nécessaire ni suffisant. Certains allèles, dits **allèles de susceptibilité**, augmentent la probabilité de développer la maladie. On parle de **prédisposition génétique**, pas de déterminisme.

Un **facteur de risque** est une caractéristique (génétique, comportementale ou environnementale) dont la présence augmente la **probabilité** de développer une maladie. Il ne signifie pas que la maladie apparaîtra : il modifie une probabilité à l'échelle d'une population. Exemples pour les maladies cardiovasculaires : tabagisme, hypertension, excès de cholestérol LDL, sédentarité, âge, antécédents familiaux.

3.2. Les outils de l'épidémiologie

L'**épidémiologie** étudie la fréquence des maladies dans les populations et les facteurs qui l'influencent.

- **Comparaison de groupes** : on compare la fréquence de la maladie chez les personnes exposées et non exposées à un facteur. Le **risque relatif** est le rapport de ces fréquences : $RR = \frac{\text{fréquence chez les exposés}}{\text{fréquence chez les non-exposés}}$. Un RR supérieur à 1 indique une association positive.
- **Études de jumeaux** : les **jumeaux monozygotes** (vrais jumeaux) ont le même génotype ; les **dizygotes** partagent en moyenne la moitié de leurs allèles. On compare leur **taux de concordance** (proportion de paires où les deux sont atteints quand l'un l'est). Une concordance plus forte chez les

monozygotes indique une composante génétique ; une concordance inférieure à 100 % chez les monozygotes prouve l'existence d'une composante non génétique.

- **Études d'association** : on compare la fréquence de certains allèles chez des malades et chez des témoins pour repérer des allèles de susceptibilité.

Une corrélation statistique n'est pas une preuve de causalité. Il faut écarter les facteurs de confusion (un troisième facteur lié aux deux) et chercher un mécanisme biologique, des données expérimentales ou une relation dose-effet.

3.3. Exemple : le diabète de type 2

Le diabète de type 2 se caractérise par une hyperglycémie chronique liée à une moindre sensibilité des cellules à l'insuline. Des dizaines de gènes de susceptibilité sont connus, chacun avec un effet faible. Les facteurs environnementaux (surpoids, sédentarité, alimentation riche en sucres rapides) ont un effet important. La forte progression de cette maladie en quelques décennies, bien trop rapide pour une modification du patrimoine génétique des populations, montre le poids de l'environnement. La prévention repose donc sur les facteurs modifiables.

4. Le cancer, une maladie des gènes

4.1. De la cellule mutée à la tumeur

Un **cancer** est une maladie due à une **prolifération incontrôlée** de cellules issues d'une même cellule initiale. Ces cellules forment une **tumeur**, envahissent les tissus voisins et peuvent migrer par le sang ou la lymphe pour former des **métastases** dans d'autres organes.

La division cellulaire est normalement contrôlée par deux catégories de gènes :

- les **proto-oncogènes** stimulent la division (par exemple des gènes de récepteurs de facteurs de croissance ou de protéines de transmission du signal). Une mutation qui les rend trop actifs en fait des **oncogènes** : c'est un **gain de fonction**, dominant au niveau cellulaire (un seul allèle muté suffit) ;
- les **gènes suppresseurs de tumeurs** freinent la division, réparent l'ADN ou déclenchent la mort programmée (apoptose) d'une cellule trop endommagée. Le plus connu est le gène **TP53**, qui code la protéine p53. Leur inactivation est une **perte de fonction**, récessive au niveau cellulaire : il faut en général que les deux allèles soient inactivés.

Un seul événement ne suffit pas : un cancer résulte de l'**accumulation de plusieurs mutations somatiques** dans la même lignée cellulaire, au fil des divisions. C'est pourquoi la fréquence de la plupart des cancers augmente fortement avec l'âge.



Apparition d'un cancer

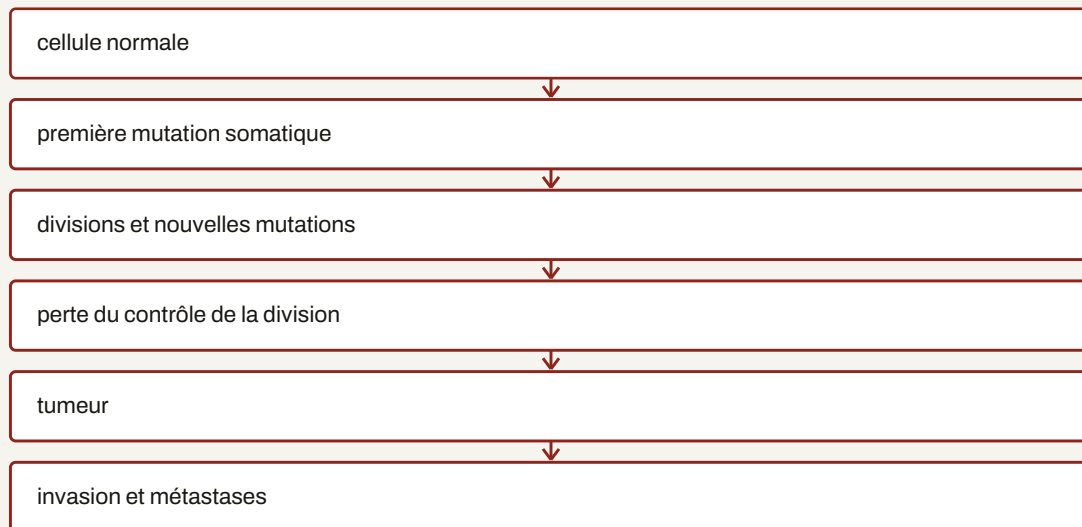


Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

4.2. Les causes des mutations

Des mutations apparaissent spontanément, par erreurs de réplication non corrigées. Leur fréquence est augmentée par des **agents mutagènes** :

- **physiques** : rayons ultraviolets (cancers de la peau), rayonnements ionisants (rayons X, gamma, radioactivité) ;
- **chimiques** : substances de la fumée de tabac (comme le benzo[a]pyrène), amiante, certains solvants ;
- **biologiques** : certains virus favorisent des cancers, comme les papillomavirus humains (HPV) pour le cancer du col de l'utérus ou le virus de l'hépatite B pour le cancer du foie.

Ces agents sont des facteurs de risque. La **prévention** consiste à réduire l'exposition (protection solaire, lutte contre le tabagisme, réglementation de l'amiante), à vacciner (vaccins contre HPV et hépatite B) et à **dépister** tôt (frottis, mammographie, test immunologique du cancer colorectal).

4.3. Prédisposition héréditaire

Dans certaines familles, un allèle muté d'un gène suppresseur de tumeurs est **hérité** (mutation germinale). Toutes les cellules portent alors déjà une mutation : il suffit d'une seule mutation somatique sur l'autre allèle pour inactiver le gène. Le risque de cancer est fortement augmenté et les cancers apparaissent plus tôt. C'est le cas de certaines mutations des gènes **BRCA1** et **BRCA2** (cancers du sein et de l'ovaire). On hérite d'une prédisposition, pas d'un cancer.

4.4. Les traitements

Les traitements classiques visent à retirer ou détruire les cellules qui se divisent : **chirurgie**, **radiothérapie** (rayonnements ionisants qui lèsent l'ADN des cellules tumorales), **chimiothérapie** (molécules qui bloquent la réplication ou la mitose, avec des effets sur les cellules saines à renouvellement rapide). Les **thérapies ciblées** agissent sur la protéine produite par un oncogène précis : par exemple, l'imatinib inhibe la protéine anormale BCR-ABL de la leucémie myéloïde chronique. L'**immunothérapie** stimule les défenses immunitaires contre les cellules tumorales. Le choix d'un traitement s'appuie de plus en plus sur l'analyse des mutations de la tumeur.

5. La résistance des bactéries aux antibiotiques

5.1. Les antibiotiques

Un **antibiotique** est une molécule qui tue les bactéries (bactéricide) ou bloque leur multiplication (bactériostatique), en agissant sur une cible propre aux bactéries : synthèse de la paroi (pénicilline), ribosomes bactériens, réplication de l'ADN bactérien. Les antibiotiques sont **sans effet sur les virus**, qui ne possèdent ni paroi ni ribosomes propres.

5.2. L'origine de la résistance : des mutations aléatoires

Une bactérie est **résistante** à un antibiotique lorsqu'elle survit et se multiplie en sa présence. La résistance a une base génétique :

- une **mutation** spontanée peut modifier la cible de l'antibiotique, augmenter son rejet hors de la cellule ou produire une enzyme qui le détruit (par exemple une bêta-lactamase qui coupe la pénicilline) ;
- un **transfert horizontal de gènes** permet à une bactérie d'acquérir un gène de résistance provenant d'une autre bactérie, parfois d'une autre espèce, notamment par **conjugaison** (transfert d'un **plasmide**, petite molécule d'ADN circulaire).

Les mutations sont **aléatoires** et **préexistantes** : elles ne sont pas provoquées par l'antibiotique. L'expérience des répliques sur boîtes (Lederberg, 1952) l'a montré : des colonies résistantes apparaissent sur une boîte contenant l'antibiotique aux mêmes positions que sur une boîte témoin ensemencée à partir des mêmes colonies, alors que la boîte de départ n'avait jamais été en contact avec l'antibiotique. La fréquence d'apparition d'une mutation de résistance donnée est faible (de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-9} par bactérie et par génération), mais une infection peut compter des milliards de bactéries, qui se divisent toutes les 20 à 30 minutes dans de bonnes conditions.

5.3. La sélection naturelle

En présence de l'antibiotique, les bactéries sensibles meurent, tandis que les rares bactéries résistantes survivent et se multiplient. En quelques générations, la population devient majoritairement résistante. L'antibiotique ne crée pas la résistance, il la **sélectionne** : c'est un exemple de **sélection naturelle** observable à l'échelle humaine.



Population bactérienne traitée par un antibiotique

bactéries sensibles (majoritaires) : éliminées

bactéries résistantes (rares mutants préexistants) : survivent, se multiplient et deviennent majoritaires

Repères complémentaires, sans séquence causale

Plus un antibiotique est utilisé, plus la pression de sélection est forte. Un traitement arrêté trop tôt laisse survivre les bactéries les moins sensibles. L'usage d'antibiotiques en élevage, longtemps pour accélérer la croissance des animaux, a aussi favorisé la diffusion de gènes de résistance. Des bactéries **multirésistantes** apparaissent, comme le staphylocoque doré résistant à la méticilline, ce qui fait de l'antibiorésistance un enjeu majeur de santé publique.

5.4. L'antibiogramme et l'usage raisonné

L'**antibiogramme** teste la sensibilité d'une souche bactérienne à plusieurs antibiotiques. On étale la bactérie sur une gélose, on dépose des disques imprégnés de différents antibiotiques, puis on incube. Autour d'un disque efficace, aucune bactérie ne pousse : on mesure le **diamètre de la zone d'inhibition**, que l'on compare à des valeurs de référence pour classer la souche « sensible », « intermédiaire » ou « résistante ».

Les mesures pour limiter les résistances : prescrire un antibiotique seulement pour une infection bactérienne avérée ou très probable, choisir l'antibiotique adapté (antibiogramme), respecter la dose et la durée prescrites, associer parfois deux antibiotiques (la probabilité qu'une bactérie porte deux mutations de résistance indépendantes est le produit des deux probabilités, donc très faible), limiter l'usage vétérinaire, prévenir les infections (hygiène des mains, vaccination).

6. Le microbiote humain

6.1. Définition et composition

Le **microbiote** est l'ensemble des micro-organismes (bactéries surtout, mais aussi archées, champignons, virus) qui vivent sur et dans un organisme. Chez l'être humain, le plus abondant est le **microbiote intestinal**, logé principalement dans le côlon : de l'ordre de 10^{13} bactéries, un nombre du même ordre que celui des cellules du corps, réparties en plusieurs centaines d'espèces. Il existe aussi des microbiotes cutané, buccal, vaginal, respiratoire.

Le fœtus se développe dans un milieu quasi stérile. Le microbiote s'acquiert dès la naissance (mode d'accouchement, allaitement, contacts), se diversifie pendant les premières années et reste propre à chaque individu, influencé par l'alimentation, l'âge, la prise de médicaments.

6.2. Une relation à bénéfices réciproques

La relation entre l'organisme et la plupart de ces bactéries est un **mutualisme** : l'hôte fournit un milieu stable et des nutriments, les bactéries rendent plusieurs services.

- **Digestion** : les bactéries dégradent des fibres végétales que nos enzymes ne savent pas digérer et produisent des acides gras à chaîne courte, utilisés comme source d'énergie par les cellules du

côlon.

- **Synthèse de vitamines**, comme la vitamine K.
- **Effet barrière** : en occupant l'espace et les ressources, le microbiote limite l'installation de bactéries pathogènes (compétition).
- **Maturation et régulation du système immunitaire** : les souris **axéniques** (élevées sans aucun micro-organisme) ont un système immunitaire intestinal peu développé et sont plus sensibles à certaines infections.

6.3. Les perturbations du microbiote

Une **dysbiose** est un déséquilibre de la composition du microbiote. Un traitement antibiotique, qui n'élimine pas que les bactéries pathogènes, peut la provoquer : la bactérie *Clostridioides difficile*, résistante à de nombreux antibiotiques, profite alors de la place libérée et provoque des diarrhées sévères. La **transplantation de microbiote fécal** d'un donneur sain est utilisée pour traiter les formes récidivantes de cette infection. Des associations statistiques existent aussi entre dysbiose et diverses maladies (obésité, maladies inflammatoires de l'intestin), mais la relation de cause à effet n'est pas toujours établie chez l'être humain.

Exemples résolus

Exemple 1 : arbre généalogique et calcul de risque

Énoncé. Dans une famille, Paul et Léa, tous deux non atteints, ont trois enfants : Hugo (atteint de mucoviscidose), Emma et Tom (non atteints). Emma souhaite avoir un enfant avec Karim, non atteint, sans antécédent familial. On admet que la fréquence des porteurs sains dans la population est $1/34$. a) Justifier le mode de transmission. b) Donner les génotypes de Paul, Léa et Hugo. c) Calculer le risque que le premier enfant d'Emma et Karim soit atteint.

Résolution. a) Paul et Léa ne sont pas atteints mais ont un enfant atteint : ils portent chacun un allèle responsable qu'ils n'expriment pas, donc l'allèle muté est **récessif**. On sait de plus que le gène CFTR est porté par le chromosome 7, un autosome : la transmission est **autosomique récessive**. b) Hugo est malade, donc homozygote **m//m**. Il a reçu un allèle m de chaque parent : Paul et Léa sont **N//m**. c) Emma n'est pas atteinte : elle est N//N ou N//m. Parmi les enfants non atteints d'un couple N//m $\times$ N//m, la proportion d'hétérozygotes est $2/3$. Donc P(Emma porteuse) = $2/3$. P(Karim porteur) = $1/34$. Si les deux sont porteurs, le risque d'un enfant m//m est $1/4$. Les événements étant indépendants : P(enfant atteint) = $2/3 \times 1/34 \times 1/4 = 2/408 = 1/204$, soit environ **0,49 %**.

Exemple 2 : exploitation de résultats expérimentaux sur la résistance

Énoncé. Une culture de 10^9 bactéries *Escherichia coli*, jamais exposée à la streptomycine, est étalée sur dix boîtes contenant de la streptomycine (10^8 bactéries par boîte). Après incubation, on compte 2, 0, 1, 3, 1, 0, 2, 1, 0, 1 colonies. Une boîte sans antibiotiqueensemencée avec 10^2 bactéries de la même culture donne environ 100 colonies. a) Calculer la fréquence des bactéries résistantes. b) Montrer que ces résultats s'accordent avec l'idée que la résistance préexiste à l'antibiotique. c) Prévoir l'évolution d'une infection par cette souche traitée uniquement par la streptomycine.

Résolution. a) Total des colonies résistantes : $2 + 0 + 1 + 3 + 1 + 0 + 2 + 1 + 0 + 1 = 11$ sur 10^9 bactéries. Le témoin montre que pratiquement toutes les bactéries étalées sont viables (100 colonies pour 10^2). La fréquence des résistantes est **$11/10^9$, soit environ $1,1 \times 10^{-8}$** . b) La fréquence est très faible et variable

d'une boîte à l'autre, comme attendu pour de rares mutants répartis au hasard lors de l'étalement. Si l'antibiotique provoquait la résistance, chaque bactérie aurait la même probabilité de devenir résistante au contact de la streptomycine et le nombre de colonies dépendrait de la dose, pas du hasard de la répartition. L'expérience des répliques confirme que les mutants résistants sont **préexistants**, l'antibiotique se contentant de les **révéler** en éliminant les autres. c) Une infection de 10^9 bactéries contient probablement une dizaine de mutants résistants. Le traitement élimine les sensibles ; les résistants, privés de concurrents, se multiplient : l'infection reprend avec une population **majoritairement résistante**. On peut associer un second antibiotique de mode d'action différent : la probabilité d'une double résistance (de l'ordre de $10^{-8} \times 10^{-8} = 10^{-16}$) rend improbable la présence d'un double mutant parmi 10^9 bactéries.

Exemple 3 : prédisposition et cancer

Énoncé. Le rétinoblastome est un cancer de la rétine de l'enfant, lié à l'inactivation des deux allèles du gène suppresseur de tumeurs RB1. On compare deux formes. Forme familiale : tumeurs souvent dans les deux yeux, apparition vers 1 an, un parent souvent atteint dans l'enfance. Forme non familiale : une seule tumeur dans un seul œil, apparition vers 2 à 3 ans, pas d'antécédent. Expliquer ces différences.

Résolution.

- Le gène RB1 est un gène suppresseur de tumeurs : une cellule ne devient tumorale que si **ses deux allèles** sont inactivés (perte de fonction récessive au niveau cellulaire).
- **Forme familiale** : l'enfant a hérité d'un allèle muté (mutation **germinale**), présent dans toutes ses cellules rétinienne. Une seule mutation somatique sur l'autre allèle suffit. Les cellules rétinienne sont très nombreuses, il est probable que cet événement survienne dans plusieurs cellules : tumeurs multiples, dans les deux yeux, précoces. La transmission familiale s'explique par la mutation germinale.
- **Forme non familiale** : il faut **deux mutations somatiques** successives dans la même cellule, événement rare : une seule tumeur, dans un seul œil, plus tardive.
- Conclusion : on hérite d'une **prédisposition** (un « premier coup » déjà présent), pas du cancer lui-même, qui exige une seconde mutation somatique.

Méthodes et pièges

- Pour un arbre généalogique, cherche d'abord deux parents sains avec un enfant atteint : c'est la preuve d'un allèle récessif. Cherche ensuite une fille atteinte de père sain, qui exclut la liaison à l'X pour un allèle récessif.
- Écris les génotypes avec les deux allèles (N//m), jamais un seul allèle pour un autosome.
- Un enfant non atteint de deux hétérozygotes est porteur avec une probabilité 2/3, pas 1/2 : tu sais déjà qu'il n'est pas m//m.
- Multiplie les probabilités d'événements indépendants, et n'oublie aucun maillon (chaque parent porteur, puis 1/4).
- Ne confonds pas mutation germinale (transmissible, dans toutes les cellules de l'enfant) et mutation somatique (limitée à un clone de cellules, non transmise).
- Oncogène : gain de fonction, un allèle suffit. Gène suppresseur de tumeurs : perte de fonction, deux allèles inactivés en général. Ne les inverse pas.

- L'antibiotique ne crée pas les mutations de résistance : il sélectionne des mutants préexistants. Écrire « la bactérie s'adapte à l'antibiotique » est une erreur de raisonnement.
- Un facteur de risque augmente une probabilité dans une population ; il ne prédit pas le sort d'un individu. Et une corrélation n'est pas une causalité.
- Dans un antibiogramme, un grand diamètre d'inhibition signale une bactérie sensible ; l'absence de zone signale une résistance.

Vers le PASS

En PASS, la génétique de ce chapitre est reprise de façon beaucoup plus fine. Les types de variants (faux-sens, non-sens, décalage du cadre, épissage) sont classés selon leurs conséquences sur la protéine, et l'on apprend à interpréter un variant découvert chez un patient. Les calculs de risque à partir d'arbres généalogiques sont des classiques des QCM, avec des situations plus complexes (consanguinité, liaison à l'X, pénétrance incomplète). La notion de facteur de risque devient quantitative en santé publique (risque relatif, odds ratio, biais de confusion), et la résistance aux antibiotiques est étudiée avec les mécanismes moléculaires de chaque famille d'antibiotiques.

Suite en PASS : Variants, conséquences et interprétation

Exercices

Niveau 1 : s'entraîner

1. Définir les termes suivants : allèle récessif, porteur sain, mutation somatique, oncogène, microbiote.
2. Classer les éléments suivants selon qu'ils agissent sur les symptômes, la protéine ou le gène dans la mucoviscidose : kinésithérapie respiratoire, correcteur de CFTR, thérapie génique, enzymes pancréatiques, antibiotiques, potentiateur de CFTR.
3. Un couple de deux porteurs sains de la mucoviscidose attend un enfant. a) Construire l'échiquier de croisement. b) Donner la probabilité que l'enfant soit malade, porteur sain, homozygote non porteur.
4. Une culture bactérienne double son effectif toutes les 20 minutes. Partant d'une seule bactérie résistante dans un milieu favorable, combien de bactéries obtient-on au bout de 4 heures, en supposant la croissance non limitée ?
5. Dans un antibiogramme, on mesure les diamètres d'inhibition suivants (en mm) : amoxicilline 6 (diamètre du disque seul), gentamicine 22, tétracycline 12. Les seuils sont : sensible si le diamètre est au moins 18 mm, résistant s'il est inférieur à 14 mm. Classer la souche pour chaque antibiotique et proposer un traitement.

Niveau 2 : type bac

6. Dans une population, on suit 10 000 fumeurs et 10 000 non-fumeurs pendant dix ans. On observe 120 cancers du poumon chez les fumeurs et 10 chez les non-fumeurs.
 - a) Calculer la fréquence de la maladie dans chaque groupe et le risque relatif. b) Expliquer pourquoi cette donnée seule ne suffit pas à prouver que le tabac cause le cancer du poumon. c) Citer un argument d'un autre type qui renforce la relation de causalité.

7. Pour le diabète de type 2, on mesure les taux de concordance suivants : jumeaux monozygotes 70 %, jumeaux dizygotes 25 %.
- a) Définir le taux de concordance. b) Que montre la différence entre les deux valeurs ? c) Que montre le fait que la concordance des monozygotes ne soit pas de 100 % ? d) En déduire le type de maladie.
8. L'ARN messager issu du gène CFTR normal contient, au niveau des codons 506 à 509 : AUC AUC UUU GGU (Ile Ile Phe Gly). L'allèle F508del porte à cet endroit : AUC AUU GGU.
- a) Identifier la mutation (type, nombre de nucléotides). b) Expliquer pourquoi le cadre de lecture n'est pas décalé, sachant que UUU et AUU codent respectivement Phe et Ile. c) Expliquer comment cette mutation aboutit à un mucus épais.
9. Le tableau suivant donne le nombre de bactéries d'une infection (en milliards) selon les jours de traitement par un antibiotique A. Jour 0 : sensibles 10, résistantes 0,000001. Jour 2 : sensibles 0,1, résistantes 0,001. Jour 4 : sensibles 0,001, résistantes 0,5. Jour 6 : sensibles 0, résistantes 8.
- a) Décrire l'évolution de chaque population. b) Calculer la proportion de résistantes au jour 0 et au jour 6. c) Expliquer ces résultats par le mécanisme de la sélection naturelle.

Niveau 3 : vers le PASS

10. Tom, frère non atteint d'un enfant atteint de mucoviscidose (parents non atteints), a un enfant avec Inès, dont le frère est aussi atteint (parents non atteints). Calculer le risque que leur premier enfant soit atteint. Que devient ce risque si l'on apprend que leur premier enfant est atteint, pour le deuxième enfant ?
11. On associe deux antibiotiques A et B de modes d'action différents. Les fréquences de résistance par mutation sont 10^{-7} pour A et 10^{-8} pour B, et les deux mutations sont indépendantes. Une infection compte 10^{10} bactéries.
- a) Calculer le nombre attendu de bactéries résistantes à A, à B, et aux deux à la fois. b) Conclure sur l'intérêt de l'association. c) Pourquoi cette logique ne protège-t-elle pas contre un plasmide portant les deux gènes de résistance ?
12. On compare des souris axéniques et des souris à microbiote normal. Les souris axéniques consomment 30 % de nourriture en plus pour un même gain de masse. Si on leur transfère le microbiote de souris normales, elles gagnent environ 60 % de masse grasse en deux semaines sans manger davantage.
- a) Interpréter ces résultats. b) Proposer un mécanisme lié à la digestion des fibres. c) Pourquoi ne peut-on pas conclure directement que le microbiote cause l'obésité chez l'être humain ?
13. Une mutation d'un proto-oncogène et une mutation d'un gène suppresseur de tumeurs apparaissent chacune avec une probabilité de 10^{-6} par allèle et par division dans une lignée cellulaire. On considère qu'une cellule devient tumorale si elle porte l'oncogène (un allèle muté) ET les deux allèles du suppresseur inactivés.
- a) Estimer l'ordre de grandeur de la probabilité qu'une cellule cumule ces trois événements, en raisonnant sur une même cellule sans tenir compte du nombre de divisions. b) Même question pour une personne ayant hérité d'un allèle inactivé du gène suppresseur. c) Expliquer pourquoi, malgré ces très faibles probabilités, des cancers apparaissent chez l'être humain.

Corrigés

1. **Allèle récessif** : allèle qui ne s'exprime dans le phénotype qu'à l'état homozygote (ou en l'absence d'allèle dominant). **Porteur sain** : hétérozygote qui possède un allèle responsable d'une maladie récessive sans être malade, et peut le transmettre. **Mutation somatique** : mutation d'une cellule du corps, transmise uniquement à ses cellules filles et jamais à la descendance. **Oncogène** : forme mutée, trop active, d'un proto-oncogène qui stimule la division cellulaire. **Microbiote** : ensemble des micro-organismes qui vivent sur et dans un organisme.
2. Sur les **symptômes** : kinésithérapie respiratoire (évacue le mucus), enzymes pancréatiques (compensent l'absence des enzymes), antibiotiques (contre les infections). Sur la **protéine** : correcteur de CFTR (aide le repliement et l'adressage à la membrane), potentiateur de CFTR (augmente l'ouverture du canal). Sur le **gène** : thérapie génique (apport d'une copie normale du gène CFTR).
3. a) Chaque parent N//m produit 1/2 gamètes N et 1/2 gamètes m. Échiquier : N//N (1/4), N//m (1/4), N//m (1/4), m//m (1/4).
- b) **Malade (m//m) : 1/4. Porteur sain (N//m) : 1/2. Homozygote N//N : 1/4.**
4. 4 heures = 240 minutes, soit $240/20 = 12$ générations. Effectif = $2^{12} = 4\,096$ bactéries.
5. Amoxicilline : 6 mm, aucune zone autour du disque, inférieur à 14 mm : **résistante**. Gentamicine : 22 mm, au moins 18 mm : **sensible**. Tétracycline : 12 mm, inférieur à 14 mm : **résistante**. Le seul antibiotique testé efficace est la **gentamicine**, à proposer pour le traitement.
6. a) Fumeurs : $120/10\,000 = 0,012$, soit 1,2 %. Non-fumeurs : $10/10\,000 = 0,001$, soit 0,1 %. **RR = $0,012 / 0,001 = 12$** : les fumeurs ont un risque douze fois plus élevé.
- b) Il s'agit d'une **association statistique**. Un facteur de confusion pourrait être lié à la fois au tabagisme et au cancer (par exemple une exposition professionnelle plus fréquente dans le groupe des fumeurs). Une corrélation ne prouve pas la causalité. c) Arguments possibles : une **relation dose-effet** (le risque augmente avec le nombre de cigarettes et la durée), la diminution du risque après l'arrêt, un **mécanisme biologique** connu (substances mutagènes de la fumée, comme le benzo[a]pyrène, qui provoquent des mutations du gène TP53 dans les cellules bronchiques).
7. a) Le **taux de concordance** est la proportion de paires de jumeaux dans lesquelles les deux sont atteints, parmi les paires où au moins l'un l'est.
- b) La concordance est bien plus forte chez les monozygotes (70 %), qui ont le même génotype, que chez les dizygotes (25 %), qui partagent en moyenne la moitié de leurs allèles, alors que les deux types de jumeaux partagent un environnement comparable. Cela montre une **composante génétique**. c) Des monozygotes de même génotype ne sont pas toujours tous les deux atteints : la maladie ne dépend pas que des gènes, il existe une **composante environnementale**. d) Plusieurs facteurs génétiques et environnementaux interviennent : c'est une **maladie multifactorielle**.
8. a) Séquence normale : AUC AUC UUU GGU (12 nucléotides). Séquence mutée : AUC AUU GGU (9 nucléotides). Il manque trois nucléotides consécutifs (CUU, à cheval sur les codons 507 et 508) : c'est une **délétion de 3 nucléotides**.
- b) Trois nucléotides correspondent exactement à un codon : la lecture reprend en phase après la délétion (GGU code toujours Gly). Le codon 507 devient AUU, qui code encore Ile : la protéine a les mêmes acides aminés sauf la **phénylalanine 508, qui disparaît**. Le cadre de lecture est conservé. c) La protéine CFTR privée de cet acide aminé se replie mal et est détruite avant d'atteindre la membrane.

Les cellules épithéliales n'ont plus de canal Cl^- fonctionnel : les ions chlorure ne sortent plus, l'eau ne suit plus par osmose, le **mucus se déshydrate et s'épaissit**.

9. a) Les **sensibles** chutent de 10 milliards à 0 en six jours. Les **résistantes**, très rares au départ (10^{-6} milliard, soit 1 000 bactéries), augmentent jusqu'à 8 milliards.

b) Jour 0 : $0,000001 / (10 + 0,000001) \approx 10^{-7}$, soit **0,00001 %**. Jour 6 : $8 / (0 + 8) = 1$, soit **100 %**. c) Les bactéries résistantes existaient avant le traitement (mutation aléatoire préexistante). L'antibiotique élimine les sensibles : c'est une **pression de sélection**. Les résistantes survivent, n'ont plus de concurrentes et se multiplient : leur proportion passe de presque 0 à 100 %. L'antibiotique a **sélectionné** les résistantes, il ne les a pas créées.

10. Tom est l'enfant non atteint d'un couple $N//m \times N//m$: $P(\text{Tom porteur}) = 2/3$. Même raisonnement pour Inès : $P(\text{Inès porteuse}) = 2/3$. Si les deux sont porteurs, le risque d'enfant atteint est $1/4$. Risque pour le premier enfant : $2/3 \times 2/3 \times 1/4 = 4/36 = 1/9$, soit **environ 11 %**.

Si le premier enfant est atteint, Tom et Inès sont **certainement** tous deux $N//m$. Le risque pour le deuxième enfant devient **$1/4$, soit 25 %** (chaque grossesse est indépendante, mais l'information sur les génotypes parentaux a changé).

11. a) Résistantes à A : $10^{10} \times 10^{-7} = 10^3 = 1\ 000$ bactéries. Résistantes à B : $10^{10} \times 10^{-8} = 10^2 = 100$ bactéries. Résistantes aux deux (événements indépendants) : probabilité $10^{-7} \times 10^{-8} = 10^{-15}$, nombre attendu $10^{10} \times 10^{-15} = 10^{-5}$ bactérie, c'est-à-dire qu'il n'y a très probablement aucun double mutant.

b) Avec un seul antibiotique, des mutants résistants préexistent et seront sélectionnés. Avec l'association, toute bactérie résistante à A est tuée par B et inversement : **l'association évite la sélection de résistants** (c'est le principe du traitement de la tuberculose par plusieurs antibiotiques). c) Le calcul suppose deux mutations indépendantes. Un **plasmide** transféré par conjugaison peut apporter **en une seule étape** plusieurs gènes de résistance : la probabilité de double résistance n'est plus le produit de deux probabilités faibles.

12. a) Sans microbiote, les souris tirent moins d'énergie de leur nourriture (elles mangent plus pour grossir autant). L'apport d'un microbiote augmente leur masse grasse sans augmentation de la consommation : **le microbiote augmente l'énergie extraite des aliments**.

b) Les bactéries du côlon dégradent des **fibres** que les enzymes de la souris ne digèrent pas et produisent des **acides gras à chaîne courte**, absorbés et utilisés comme source d'énergie ou stockés sous forme de graisses. c) Il s'agit de souris de laboratoire, dans des conditions extrêmes (absence totale de microbiote). Chez l'être humain, on observe surtout des **associations** entre composition du microbiote et obésité ; l'alimentation peut modifier à la fois le microbiote et la masse grasse (facteur de confusion). Il faut des études spécifiques pour établir une **causalité** chez l'être humain.

13. a) Il faut trois événements indépendants dans la même cellule : un allèle du proto-oncogène muté (10^{-6}) et les deux allèles du suppresseur inactivés ($10^{-6} \times 10^{-6}$). Probabilité $\approx 10^{-6} \times 10^{-6} \times 10^{-6} = 10^{-18}$.

b) Un allèle du suppresseur est déjà inactivé dans toutes les cellules : il ne reste que deux événements. Probabilité $\approx 10^{-6} \times 10^{-6} = 10^{-12}$, soit un million de fois plus que dans le cas a) : c'est la **prédisposition héréditaire**. c) Le corps humain compte environ 3×10^{13} cellules et réalise un nombre immense de divisions au cours d'une vie. De plus, les mutations s'accumulent dans les clones issus d'une cellule déjà mutée (qui se divisent davantage), et les agents mutagènes augmentent les fréquences de mutation. **Le très grand nombre de cellules et de divisions compense la faible probabilité par cellule**, ce qui explique aussi l'augmentation des cancers avec l'âge.