

# THÈME : VARIATION GÉNÉTIQUE ET SANTÉ

## Chapitre : Mutations et Santé

Les mutations de l'ADN sont à l'origine d'une variabilité génétique. Chez l'Homme cette variabilité peut avoir des implications en matière de santé. Cette variabilité de l'ADN touche également les microorganismes et peut conduire à l'apparition de résistances aux antibiotiques.

**Problématique : Comment des variations génétiques peuvent-elles contribuer au développement de certaines maladies ?**

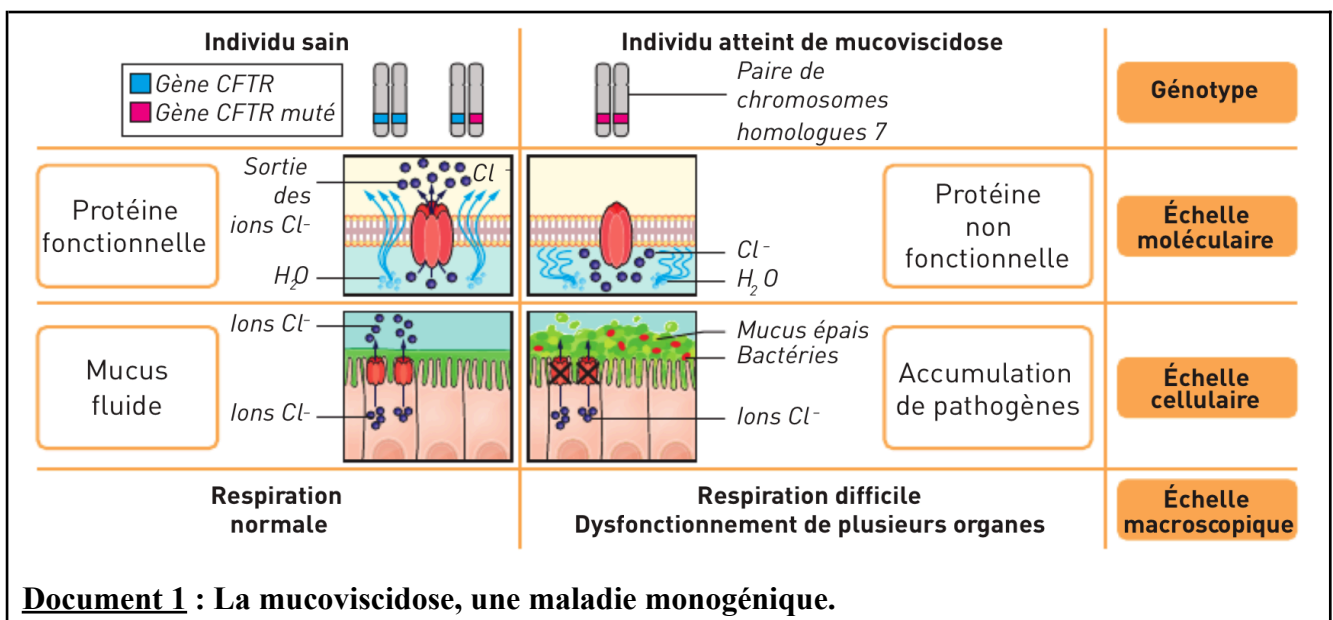
### I. Mutations et maladies monogéniques

#### A) L'origine des maladies monogéniques

Le caractère héréditaire (c'est-à-dire transmissible de génération en génération) de certaines maladies témoigne de leur origine génétique. En effet, certaines mutations de l'ADN sont à l'origine d'allèles responsables de pathologies plus ou moins graves (drépanocytose, mucoviscidose, myopathie de Duchenne, daltonisme ...). Dans ces cas, seul un gène est impacté dans le génome et on parle de « maladie monogénétique ». L'expression des allèles mutés perturbe la formation de protéines fonctionnelles. Les défauts constatés se caractérisent à 3 échelles :

- L'échelle moléculaire (ADN, protéine)
- L'échelle cellulaire (défauts au niveau de la cellule et des organites)
- L'échelle macroscopique (organes et organismes), correspondant souvent aux symptômes.

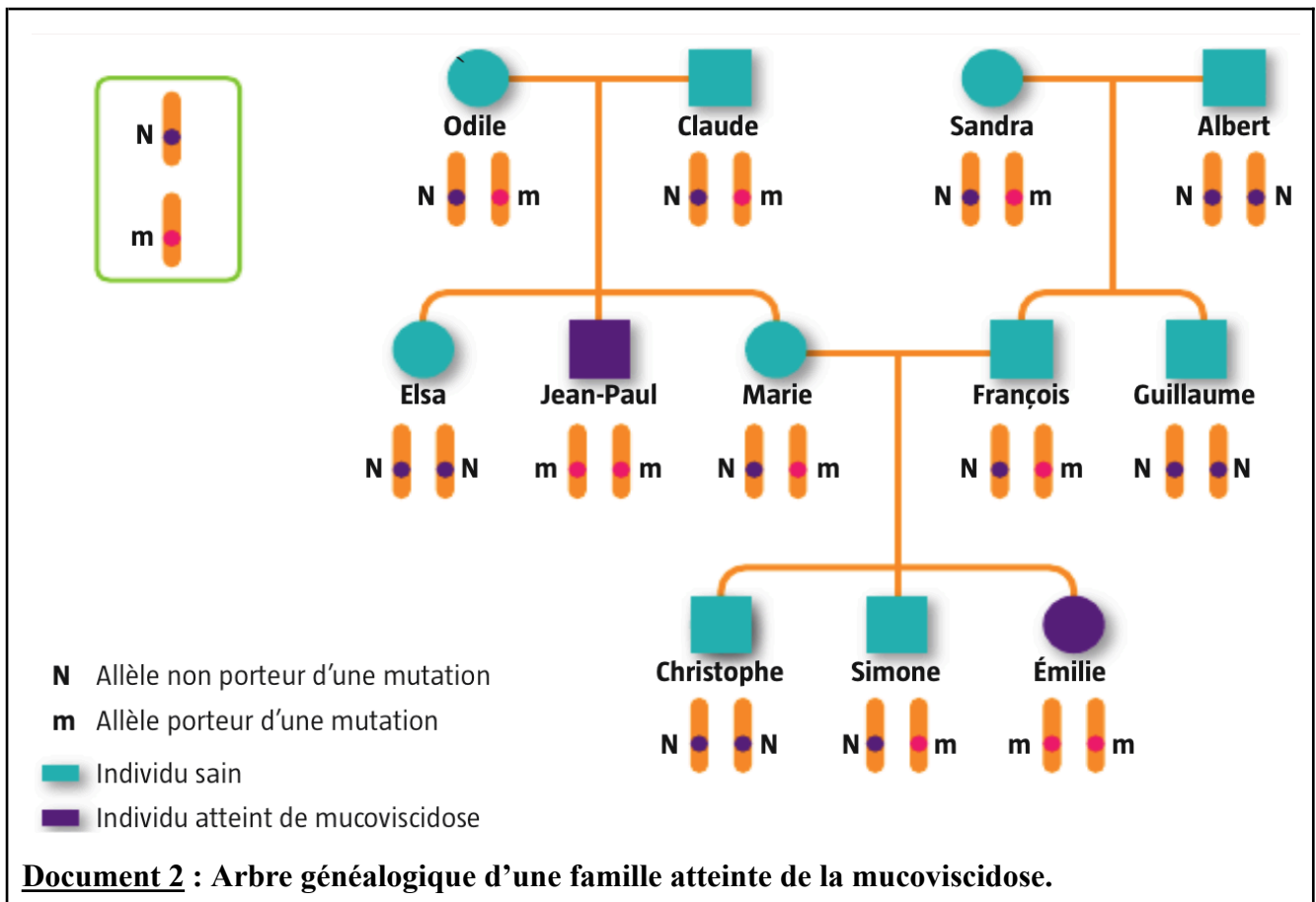
Le phénotype moléculaire est ainsi modifié, ce qui a des répercussions sur le phénotype cellulaire et le phénotype macroscopique.



**Document 1 : La mucoviscidose, une maladie monogénique.**

#### B) La transmission des maladies monogéniques

L'examen des arbres généalogiques de familles touchées par des maladies monogéniques permet de connaître les risques de transmission de la maladie. Dans le cas de la drépanocytose ou de la phénylcétonurie, les individus atteints sont homozygotes pour l'allèle muté (deux exemplaires). Le gène impliqué est porté par un des autosomes (chromosomes autres que les chromosomes sexuels). Ces deux maladies sont donc qualifiées de maladies à transmission autosomique récessive, l'allèle muté devant être présent en deux exemplaires pour que la maladie s'exprime.



Les individus hétérozygotes (un allèle muté avec un allèle non muté) sont porteurs sains et ne sont donc pas malades. Certains allèles à l'origine d'une maladie génétique sont situés sur le chromosome X : c'est le cas de la myopathie de Duchenne. Les garçons sont plus fréquemment atteints car, n'ayant qu'un seul chromosome X, il suffit qu'ils possèdent un allèle muté pour être malades. On parle alors de maladie gonosomique (les gonosomes sont les chromosomes sexuels) ou encore de maladie génétique liée au sexe.

### C) Limitier les maladies monogéniques

#### 1. Prévoir des maladies monogéniques :

La prévision d'une maladie génétique repose sur la connaissance de son mode de transmission. En effet, cette information permet d'évaluer les risques statistiques d'apparition de la maladie dans la descendance d'un couple dont le génotype est connu. Ainsi, dans le cas d'une maladie autosomique récessive, deux parents porteurs sains ont 1 risque sur 4 d'avoir un enfant malade.

#### 2. Prévenir des maladies monogéniques

Aujourd'hui, en France, le dépistage néonatal de cinq maladies génétiques permet de mettre en place le plus tôt possible une prise en charge de la maladie. Celui-ci est réalisé par un « test ADN ». On compare ensuite les profils ADN (individu sain, malade) pour déterminer si l'individu est malade. Enfin, dans certains cas, il est nécessaire de réaliser une PCR de séquençage pour déterminer précisément la séquence d'ADN de l'allèle porteur de la mutation. En effet, la plupart des maladies génétiques connues sont causées par diverses mutations et certaines sont plus graves que d'autres.

#### 3. Soigner des maladies monogéniques

Selon les pathologies, il peut être possible de compenser la fonction altérée en par des traitements (régime alimentaire adapté pour la phénylcétonurie, transfusion sanguine pour la drépanocytose) ou en adaptant le mode de vie pour limiter les troubles liés à la maladie. Développée depuis les années 1990, la thérapie génique vise à implanter un allèle fonctionnel dans les cellules d'un individu atteint par une

maladie génétique. Depuis les années 2000, la thérapie génique est en plein essor et constitue aujourd'hui un espoir de traitements pour de nombreuses pathologies.

Échelle de phénotype	Symptômes	Mode de diagnostic	Traitement adapté
Moléculaire	Modification de l'activité protéique	Test génétique	Thérapie génique Thérapie protéique : restitution de la synthèse de la protéine CFTR
Cellulaire	Mucus épais produit	Test de sueur (détection d'une forte perméabilité aux ions Cl <sup>-</sup> des cellules de la peau)	Thérapie protéique : rétablissement d'une perméabilité cellulaire normale Aérosolthérapie d'antibiotique
Macroscopique	Nombreux organes et muqueuses atteints	Par observation des symptômes (toux, sifflement...) et de leur répétition	Ensemble des traitements permettant d'atténuer les symptômes macroscopiques (kinésithérapie pulmonaire)

**Document 3 : Le traitement de la mucoviscidose à différentes échelles.**

**Bilan : 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. L'étude des génomes de grandes cohortes de patients est à la base de l'identification des gènes correspondants.**

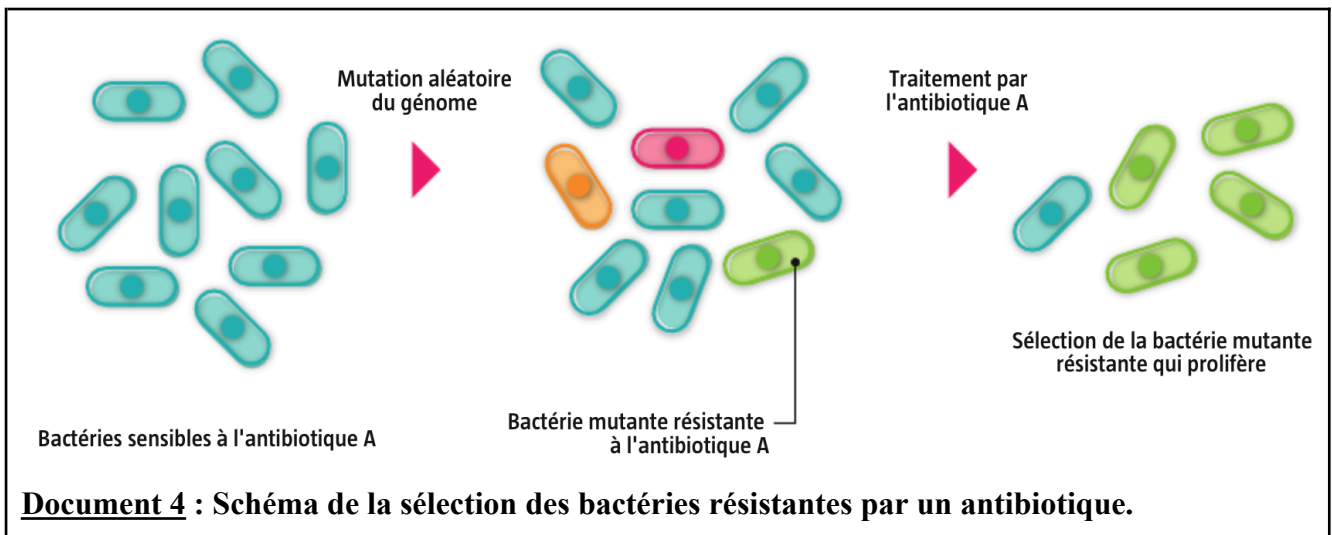
## II. Mutations et résistances aux antibiotiques

### A) L'origine de la résistance aux antibiotiques

Lorsque le milieu est favorable, les bactéries se multiplient très rapidement. Cependant, en présence d'antibiotiques, elles sont détruites, soit stoppées dans leur croissance. Certaines mutations peuvent modifier leur génotype et faire apparaître, au sein d'une population constituée de bactéries sensibles aux molécules d'antibiotiques, des formes mutantes résistantes.

La plupart du temps, les bactéries mutantes résistantes à un antibiotique restent minoritaires. Mais, si on place dans leur environnement un antibiotique, la plupart des bactéries sensibles sont tuées alors que les formes résistantes survivent et peuvent ainsi se multiplier en utilisant les ressources nutritives du milieu. Plus on utilise un antibiotique, plus on favorise la multiplication de souches résistantes par rapport aux souches sensibles. L'exposition aux antibiotiques exerce donc une sélection naturelle sur les populations bactériennes où la fréquence des résistances devient de plus en plus importante.

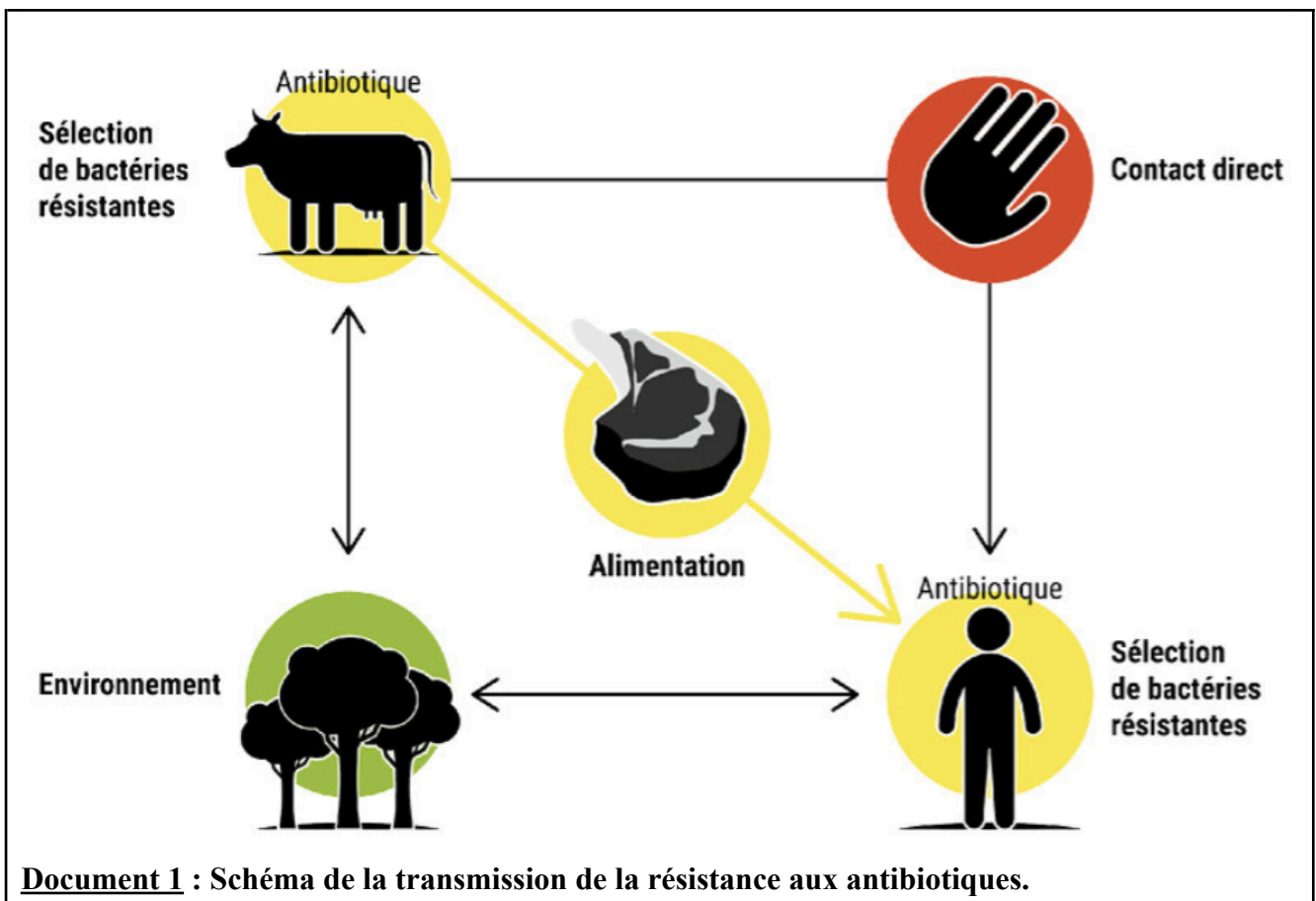
Certaines bactéries possèdent même plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques : elles sont qualifiées de "multirésistantes". Elles sont redoutées par les médecins car elles sont sensibles qu'à un nombre très restreint d'antibiotiques.



**B) La transmission de la résistance aux antibiotiques**

La résistance peut aussi s'acquérir suite à un transfert de matériel génétique entre bactéries. Lorsque l'ADN transféré contient des gènes de résistance aux antibiotiques, les bactéries changent de phénotype et elles deviennent antibiorésistantes.

Cette résistance aux antibiotiques peut aussi se transmettre à l'ensemble des êtres vivants de l'écosystème. En effet, dans les excréments des animaux d'élevage et des humains, on retrouve de très nombreuses bactéries résistantes sélectionnés par traitement antibiotiques. Elles viennent contaminer l'eau et le sol, et donc tous les êtres vivants présents dans l'environnement. Lorsque les animaux d'élevage sont abattus, leurs bactéries intestinales sont disséminées et contaminent la chaîne alimentaire. Les personnes en contact avec les animaux d'élevage tout comme les consommateurs risquent ainsi d'être contaminés à leur tour.



## C) Limiter la résistance aux antibiotiques

Les prévisions de l'évolution de l'antibiorésistance sont de plus en plus alarmantes. Des modifications des comportements sont préconisées afin de limiter son développement et de préserver l'efficacité des antibiotiques.

### **1. Prescrire les antibiotiques de manière raisonnée :**

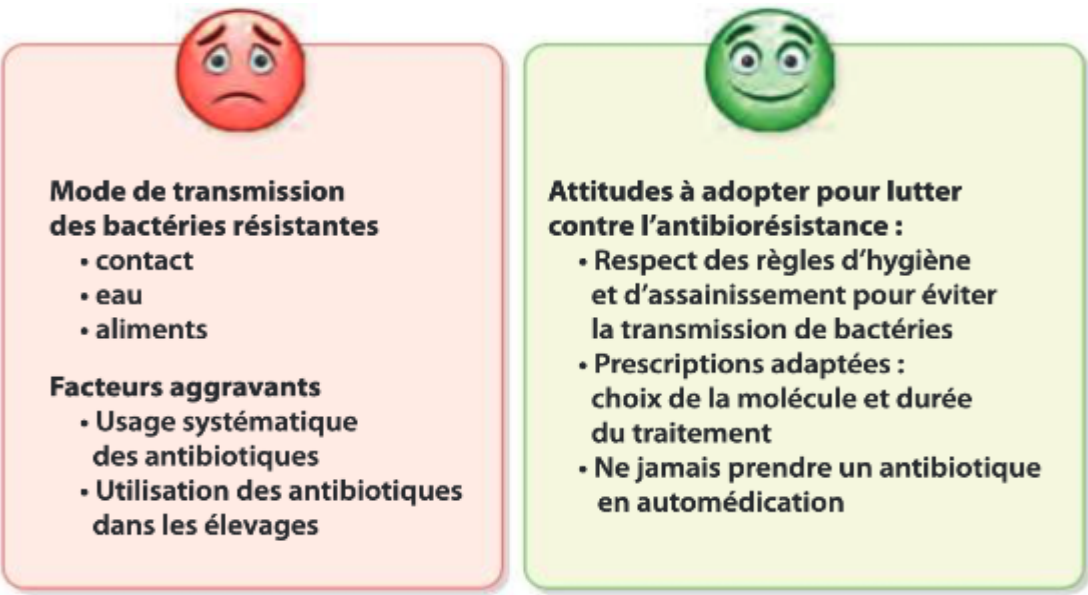
Les antibiotiques ne sont pas efficaces sur les infections provoquées par des champignons ou des virus. Il faut donc limiter leur prescription aux seules maladies bactériennes. Avant de prescrire un antibiotique, il est donc nécessaire de réaliser un antibiogramme.

### **2. Restreindre l'utilisation des antibiotiques dans les élevages :**

Au sein de l'Union Européenne, les animaux d'élevage sont soignés par des antibiotiques lorsqu'ils sont malades alors que dans d'autres pays, on leur administre des antibiotiques aussi à titre préventif ou comme facteurs de croissance.

### **3. Surveiller et limiter la propagation de l'antibiorésistance :**

Afin de mettre en place une politique de santé efficace, l'OMS et les différents pays membres réalisent une surveillance accrue de l'utilisation des antibiotiques pour la santé humaine et celle des animaux d'élevage. Celle-ci s'accompagne d'une surveillance des bactéries antibiorésistantes au sein d'établissements de santé et des fermes afin d'optimiser les actions qui visent à préserver l'efficacité des antibiotiques.



**Mode de transmission des bactéries résistantes**

- contact
- eau
- aliments

**Facteurs aggravants**

- Usage systématique des antibiotiques
- Utilisation des antibiotiques dans les élevages

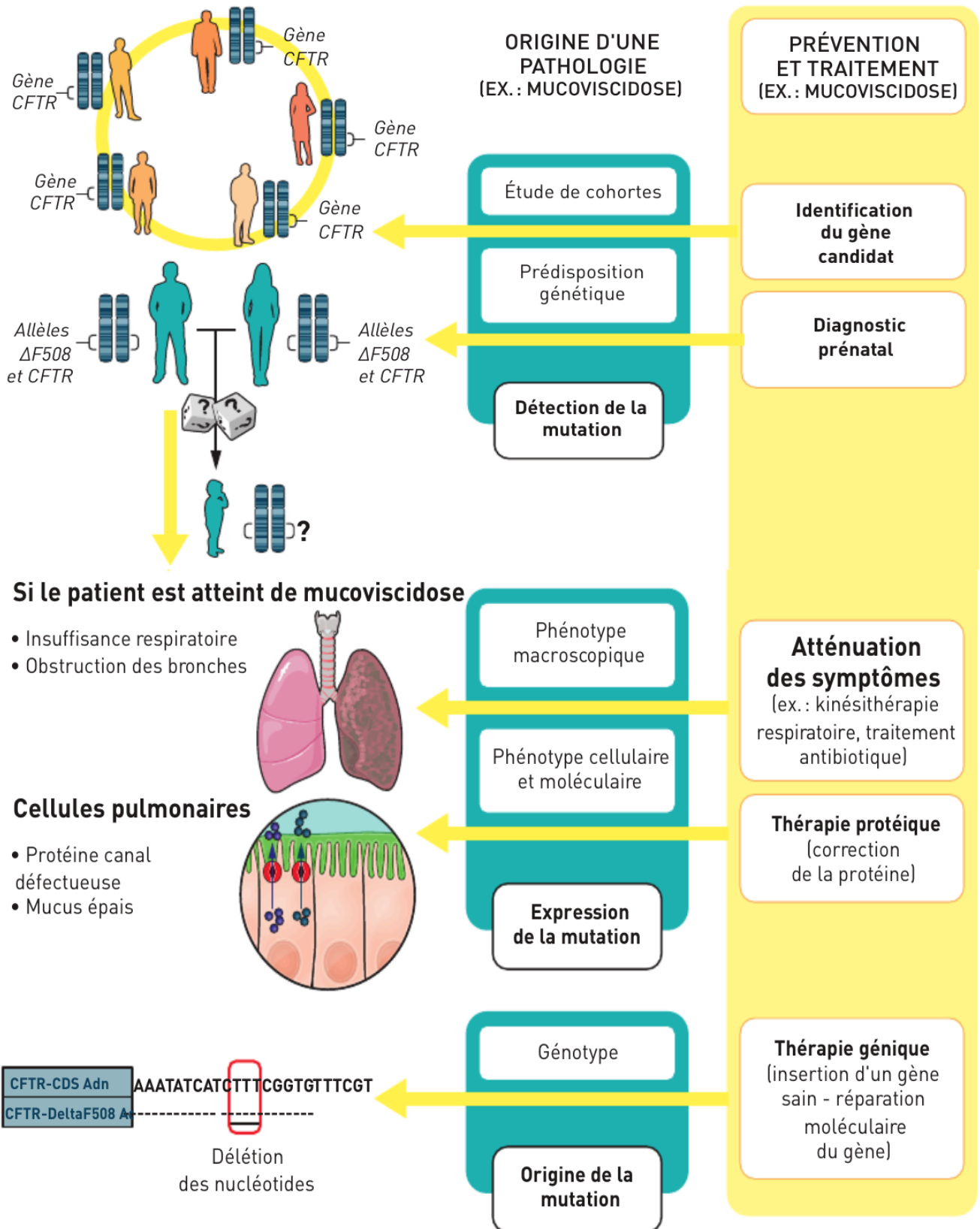
**Attitudes à adopter pour lutter contre l'antibiorésistance :**

- Respect des règles d'hygiène et d'assainissement pour éviter la transmission de bactéries
- Prescriptions adaptées : choix de la molécule et durée du traitement
- Ne jamais prendre un antibiotique en automédication

**Document 6 : Limiter la résistance aux antibiotiques.**

**Bilan :** Des mutations spontanées peuvent apparaître, dans une population, des bactéries résistantes à un antibiotique. L'utilisation massive de cet antibiotique dans les traitements médicaux va sélectionner les bactéries résistantes, et, de ce fait, leur fréquence va augmenter. Comme cette sélection s'opère pour les différents types d'antibiotiques connus, des souches multirésistantes apparaissent, ce qui pose un problème majeur de santé publique.

## Schéma bilan :



### Sélection de bactéries résistantes à un antibiotique donné

