

Chromosomes, gènes, mutations et variants

Le corps humain est constitué de milliards de cellules qui comportent chacune un noyau, lequel abrite l'information génétique. Celle-ci est répartie sur 23 paires de chromosomes (soit 46 chromosomes). Au sein de chaque paire de chromosomes, un chromosome provient du père et l'autre de la mère. Les chromosomes sont constitués d'ADN (acide désoxyribonucléique) qui porte les gènes. Ceux-ci, au nombre de 25.000 à 30.000, permettent la synthèse d'autant de molécules qui sont impliquées dans nos divers métabolismes (protides, lipides, glucides...). Ils sont eux aussi présents en 2 copies, l'une provenant du père et l'autre de la mère.

Quand un gène dévie de la normalité, on dit qu'il est muté ou encore qu'il est porteur d'un variant. Mutation et variant ne sont pas synonymes de maladie : une mutation / un variant peut être délétère (c'est à dire pathogène = responsable d'une maladie), non délétère (c'est à dire sans effet pathogène) ou de signification indéterminée (on ne sait pas s'il est ou non pathogène).

Un individu est homozygote pour une mutation / un variant lorsqu'il possède 1 copie du gène anormal sur chacun des 2 chromosomes portant le gène et hétérozygote lorsqu'il n'en possède qu'une seule sur l'un de ces 2 chromosomes.

Génotype, phénotype et pénétrance

Le génotype détermine le phénotype (= ensemble des caractères d'un individu). Pour une maladie héréditaire liée à une mutation donnée sur un seul gène (par exemple la mutation C282Y du gène *HFE* dans l'hémochromatose de type 1), le génotype peut-être w/w (homozygote indemne; « w » pour wild / sauvage), C282Y/w (hétérozygote) ou C282Y/C282Y (homozygote). Le phénotype correspond à l'expression clinique de la maladie (par exemple, cirrhose, diabète, arthropathie...).

La pénétrance est la proportion d'individus qui, porteurs d'un génotype donné, expriment la maladie correspondant à ce génotype. La pénétrance d'une maladie génétique est complète lorsque tous les individus présentant le génotype connu pour être responsable de la maladie expriment tous les signes de cette maladie. Elle est incomplète dans le cas contraire.

Des co-facteurs génétiques et environnementaux (régime, consommation d'alcool...) sont susceptibles d'augmenter ou de diminuer la pénétrance d'un génotype, ce qui explique que tous les patients porteurs d'un même génotype ne fassent pas tous la maladie ou, tout au moins, ne soient pas tous atteints avec le même degré de sévérité.

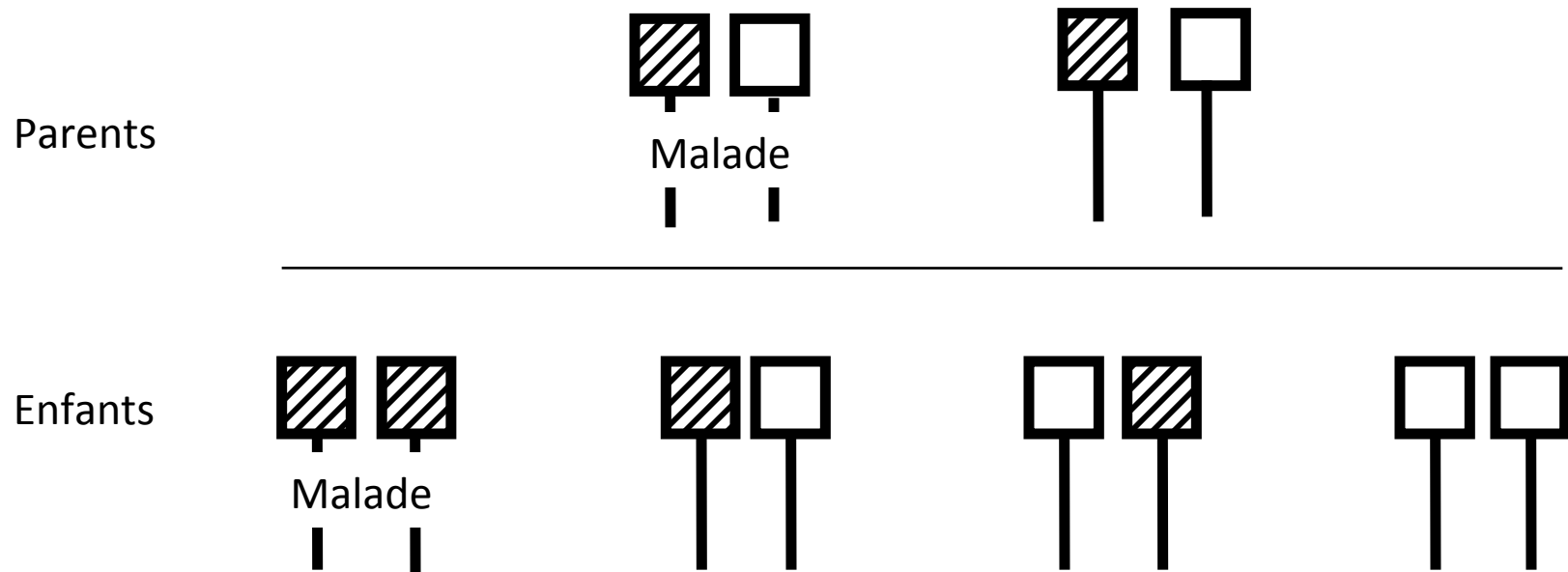
Modes de transmission des maladies du métabolisme du fer

Les maladies génétiques du métabolisme du fer se transmettent selon deux modes, récessif ou dominant.

- Une maladie est dite récessive lorsque la présence de 2 copies du gène anormal sont nécessaires à son expression. Dans ce mode de transmission seuls les homozygotes l'expriment.
- Une maladie est dite dominante lorsqu'une seule copie du gène anormal suffit pour l'exprimer. Dans ce mode de transmission les hétérozygotes et les homozygotes sont atteints.

Maladie de transmission autosomique récessive

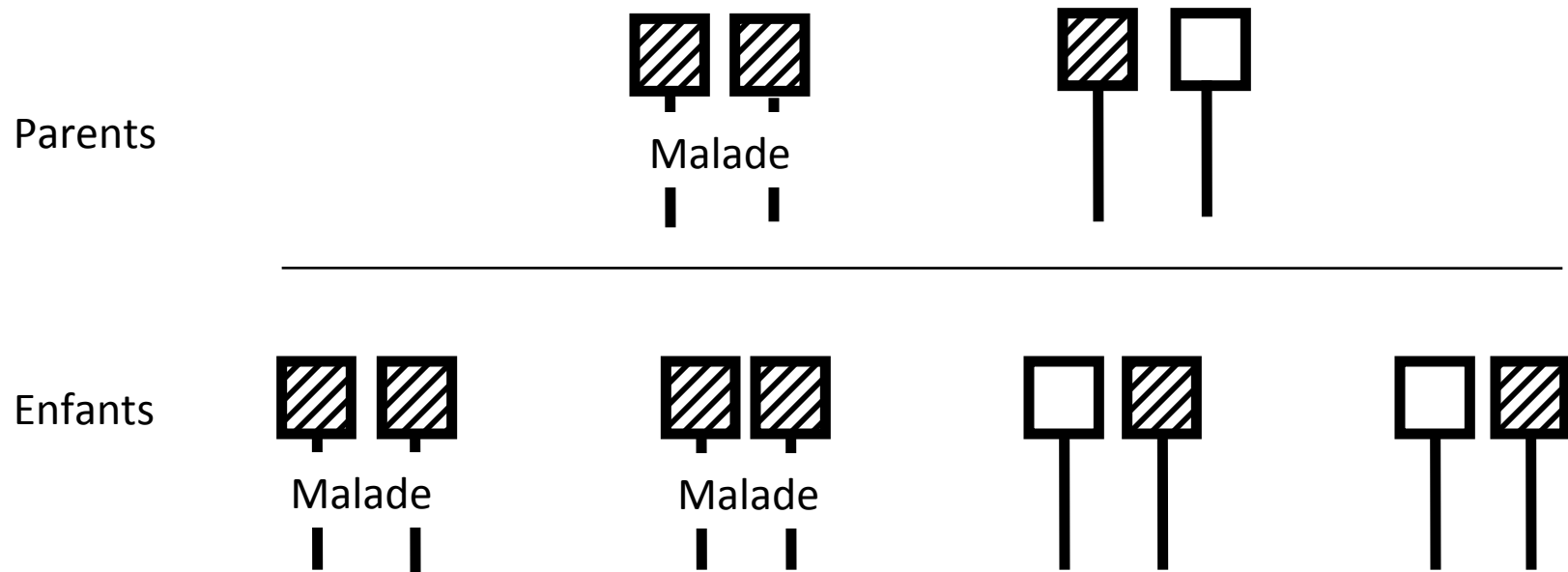
[Le gène muté est représenté en hachuré]



Les 2 parents sont hétérozygotes. Statistiquement $\frac{1}{4}$ des enfants sont homozygotes (donc porteurs de la maladie), la moitié sont hétérozygotes (donc non atteints mais susceptibles de transmettre le gène muté à leur propre descendance) et $\frac{1}{4}$ sont indemnes du gène muté.

Transmission pseudo-dominante d'une maladie récessive

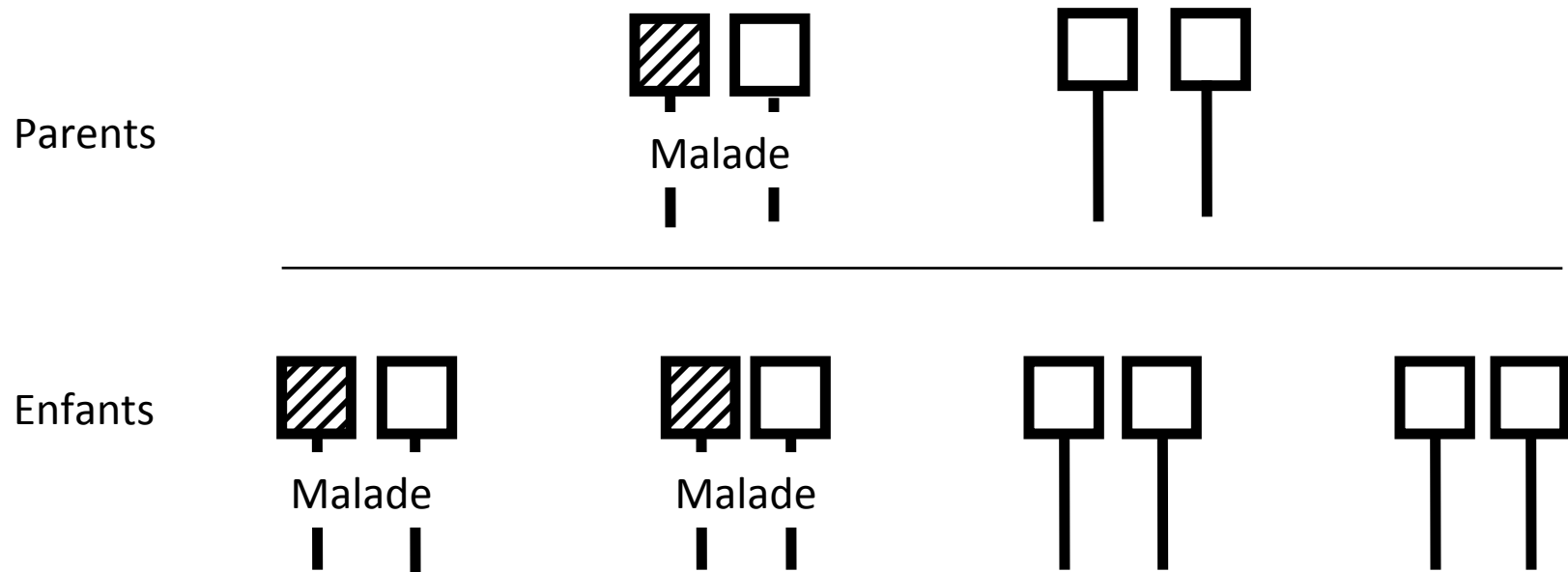
Se rencontre quand la fréquence du gène muté est importante dans une population, comme c'est le cas pour l'hémochromatose de type 1 ou *HFE* [Le gène muté est représenté en hachuré]



L'un des parents est homozygote et l'autre hétérozygote. Statistiquement la moitié des enfants sont homozygotes (donc porteurs de la maladie) et l'autre moitié sont hétérozygotes (donc non atteints mais susceptibles de transmettre le gène muté à leur propre descendance).

Maladie de transmission autosomique dominante

[Le gène muté est représenté en hachuré]



Un seul parent est porteur du gène muté à l'état hétérozygote et atteint par la maladie. Statistiquement la moitié des enfants sont hétérozygotes (donc porteurs de la maladie) et l'autre moitié indemnes (donc non atteints et non susceptibles de transmettre le gène muté à leur propre descendance).