
Glossaire

ADN (acide désoxyribonucléique ou DNA en anglais) : molécule géante (macromolécule) formée de l'assemblage linéaire de quatre nucléotides. C'est le principal composant des chromosomes et le support biochimique des caractères héréditaires.

ARN (acide ribonucléique ou RNA en anglais) : macromolécule composée d'une seule chaîne de structure analogue à celle de l'ADN (la thymine étant remplacée par l'uracile). L'ARN messager est le produit de la transcription de l'ADN.

Allèle : différentes versions d'un même gène. Chez un individu, chaque gène est représenté par deux allèles, situés au même locus sur une paire de chromosomes. L'un est hérité de la mère, l'autre du père. Les allèles d'un même gène ont la même fonction mais ne l'exercent pas forcément de la même façon. Si une mutation survient dans un gène, il peut y avoir apparition d'un nouvel allèle.

Autosomique dominant/récessif : les maladies autosomiques dominantes surviennent chez des sujets porteurs d'un gène pathologique à l'état hétérozygote. Les maladies autosomiques récessives surviennent chez des sujets homozygotes pour un gène pathologique.

Dominance : se dit d'un allèle qui s'exprime quel que soit l'autre allèle du même gène. Il s'oppose à l'allèle récessif qui ne s'exprime que s'il est présent en deux exemplaires (sur chaque chromosome de la paire). L'expression d'un allèle dominant est un caractère dominant. Si cet allèle est responsable d'une maladie, son mode de transmission sera dit dominant.

Épigénétique : l'expression des gènes est modulée par leur environnement cellulaire ou physiologique. Ces facteurs encore mal connus dits « épigénétiques » modifient la façon dont le programme génétique se traduit en un organisme autonome.

Épistasie : des variants affectant plusieurs gènes peuvent influencer le même trait : l'effet d'un allèle peut dépendre de la présence d'autres allèles à des loci différents. On parle d'allèle modificateur lorsque ce type d'interaction correspond à la modification de l'effet d'un gène majeur associée à la présence d'un polymorphisme.

Eugénisme : effet lié au traitement des maladies héréditaires qui diminue la fréquence des gènes délétères. Pour les maladies dominantes, le diagnostic prénatal est eugénique s'il induit une interruption médicale de grossesse ; il contribue ainsi à diminuer la fréquence du gène délétère dans la population.

Diagnostic préimplantatoire (DPI) : diagnostic effectué en cas de procréation assistée dans une famille à haut risque génétique pour certaines maladies.

Diagnostic prénatal (DPN) : diagnostic effectué en début de grossesse par analyse des cellules fœtales.

Dépistage néonatal : maladie recherchée dès la naissance soit dans l'ensemble de la population soit dans des familles à risque.

Dysgénisme : effet lié au traitement des maladies héréditaires qui augmente la fréquence des gènes délétères. Le diagnostic prénatal a un effet dysgénique dans les maladies récessives car il aboutit à remplacer un fœtus atteint par un enfant normal dans 1/3 des cas et par un enfant hétérozygote dans 2/3 des cas. Il crée donc un très léger avantage des hétérozygotes d'où un effet dysgénique. La plupart des interventions médicales sont dysgéniques et non eugéniques.

Gène : fragment d'ADN qui code pour une protéine. Un gène peut comporter de quelques centaines à plusieurs centaines de milliers de molécules élémentaires qui composent l'ADN (nucléotides).

Génétique : partie de la science du ou des gènes (structure, fonctions, évolution) et de la transmission des caractères héréditaires.

Génétique moléculaire : branche de la biologie qui étudie, au niveau des molécules, le matériel de transmission des caractères héréditaires, sa structure et son fonctionnement : la réplication des informations de l'ADN, leur transcription sur l'ARN et le rôle de celui-ci dans la synthèse des protéines.

Génome : ensemble du matériel génétique et par conséquent des gènes portés par tous les chromosomes.

Génotypage : caractérisation de l'ensemble des différences existant entre les génomes d'un individu à l'autre (polymorphisme).

Génotype : ensemble de tous les gènes d'un individu, c'est-à-dire l'ensemble des allèles qu'il porte, qu'ils s'expriment ou non.

Hétérogénéité : plusieurs gènes, plusieurs variants de ces gènes peuvent être impliqués dans un processus pathologique.

Hétérozygote : une personne qui possède deux allèles différents pour un gène considéré est dite hétérozygote pour ce gène. L'allèle qui s'exprime est alors l'allèle dominant.

Homozygote : une personne qui possède deux allèles identiques pour un gène considéré est dite homozygote pour ce gène. Les allèles récessifs ne s'expriment que chez les homozygotes.

Locus : localisation précise d'un gène ou d'une séquence d'ADN sur un chromosome. On peut l'assimiler à l'adresse du gène. Parfois, le terme locus est employé pour celui de gène.

Néonatal : qui se rapporte au nouveau-né.

Maladie génétique : il est d'usage de considérer quatre types de maladies génétiques :

- **Maladie monofactorielle** : maladie due à une anomalie dans la structure (ou la séquence) d'un seul gène.
- **Maladie par aberrations chromosomiques** : maladie due à une anomalie de nombre ou de structure des chromosomes.
- **Maladie multifactorielle ou polygénique** : maladie liée à des facteurs de susceptibilité génétique associés à d'autres facteurs, notamment environnementaux.
- **Maladies mitochondriale** : maladie due à une mutation de l'ADN mitochondrial.

Marqueur génétique : segment d'ADN codant ou non, dont on connaît la séquence et la position physique exacte dans un chromosome. Dans le génome, les régions voisines tendent à se transmettre ensemble à chaque génération. Un marqueur permet donc de repérer indirectement dans une famille ou une population, la répartition d'un ou plusieurs allèles que l'on sait proches.

Médecine prédictive : la médecine prédictive détermine par l'étude des gènes la probabilité de développer une maladie donnée.

Mutation : modification de l'ADN susceptible de perturber l'activité d'un gène ou de l'inactiver complètement. Les mutations se produisent par hasard, sous l'effet de rayonnements, de substances chimiques ou à la suite d'une erreur de copie de l'ADN. Les mutations survenues dans les cellules somatiques ne se transmettent pas aux enfants, c'est le cas par exemple de celles qui dérèglent les mécanismes de contrôle des divisions cellulaires et qui peuvent être à l'origine d'une tumeur. D'autres mutations se transmettent aux descendants si elles touchent une cellule sexuelle (ovocyte ou spermatozoïde). Elles sont à l'origine des maladies héréditaires.

Paucimorphismes : variants rares mais dont les effets quoique importants ne sont pas suffisamment forts pour générer une agrégation familiale qui permettrait de les identifier par des analyses de liaison familiale.

Pénétrance : il s'agit de la probabilité de développer la maladie en présence d'un génotype. Elle n'est pas constante et varie en fonction de l'âge, du sexe et de nombreux autres facteurs. Une pénétrance incomplète signifie que certains porteurs de la mutation ne l'exprimeront pas.

Phénotype : Ensemble des manifestations observables, visibles du génome (couleur des yeux, ou des cheveux, taille, maladies...). Leur variabilité résulte des interactions entre facteurs génétiques et d'autres, tels que ceux de l'environnement. Plusieurs gènes peuvent être à l'origine d'un caractère donné.

Pléiotropie : un variant peut affecter plusieurs phénotypes. Dans des cas extrêmes, il peut être protecteur vis-à-vis d'une pathologie tout en affectant péjorativement un autre trait.

Polymorphisme : est le fait qu'il existe différentes formes d'un même gène au sein d'une même espèce.

Prédisposition/susceptibilité génétique : définit le fait qu'un individu ait un patrimoine génétique le rendant sensible ou résistant à une maladie.

Prénatal : qui précède la naissance, plus particulièrement les derniers mois de la grossesse. (Anténatal : qui précède la naissance. On tend à réserver cet adjectif à la période de fin de grossesse).

Risque : le risque s'analyse selon trois critères : quel est le danger encouru, quelle est la probabilité que cet événement apparaisse, quelles en sont les conséquences ? Les facteurs de risque sont des facteurs mesurables, quantitatifs ou qualitatifs, qui modifient le risque. Dans le cadre des maladies à composantes génétiques, les maladies monogéniques sont souvent caractérisées par une très forte liaison entre la présence de la mutation et l'apparition de la maladie. Il faut distinguer le niveau du risque (probabilité de survenue de la maladie) et sa nature (gravité et âge d'apparition de la maladie). Dans les maladies multifactorielles, le risque associé à une mutation est en général bien plus faible.

Risques relatif et attribuable : les variants génétiques responsables des maladies mendéliennes sont rares mais leur effet est fort, le risque est élevé chez les porteurs (risque relatif élevé) mais faible dans la population (risque attribuable faible). L'inverse est vrai pour les polymorphismes qui sont par définition fréquents mais ont un effet faible au niveau individuel (risque relatif faible). Leur grande fréquence explique leur importance potentielle en termes de risque attribuable dans la population.

SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) : désigne des variations (ou polymorphismes) d'une seule paire de base du génome, entre individus d'une même espèce. Ces variations sont très fréquentes (1/1 000 paire de bases dans le génome humain).

Test génétique : identifie les caractéristiques génétiques d'une personne. Il permet de déterminer si la personne est porteuse d'un gène pathologique ou associé à un trait pathologique.

Test diagnostique : détermine le génotype d'une personne et permet d'effectuer un diagnostic suspecté cliniquement.

Test présymptomatique : détermine le génotype d'une personne appartenant à une famille à risque avant l'expression de symptômes.

Test de susceptibilité : évalue le risque (probabilité) d'apparition d'une maladie multifactorielle.

Test de prédisposition : recherche de gènes impliqués dans les maladies familiales à haut risque.

Sources

FEINGOLD J, MUNNICH A. Génétique humaine et médicale, acquis et perspectives. Dossier documentaire, Inserm, 1988

FEINGOLD J. La génétique médicale. Puf, Que-sais-je ? 2003

SERRE JL, FEINGOLD J. Génétique humaine, de la transmission des caractères à l'analyse de l'ADN. Dossiers documentaires, Inserm Nathan, 1993

Dictionnaire de médecine, Flammarion

Tests génétiques, collection Repères, Inserm, 2003

<http://www.genopole.org>

<http://www.orpha.net>