

GLOSSAIRE

Acide aminé : élément de base des protéines. Il existe en tout 20 acides aminés. Par exemple, la cystéine, qui contient du soufre, est un des acides aminés abondants de la kératine, une protéine des poils et des cheveux. Les 20 acides aminés ont chacun une abréviation d'une lettre ; ainsi, une séquence de protéine s'écrit comme un (très long) mot en français (bien difficile à prononcer ;-) !). Voir séquence.

ADN (acide désoxyribonucléique) : très grosse molécule qui est le support de l'hérédité. Il contient toute l'information génétique pour faire un organisme. L'ADN est organisé en double hélice (deux brins complémentaires) et constitué d'une longue suite de nucléotides. L'ADN est empaqueté de façon très compacte, sous forme de chromosomes.

Allèle : une des versions d'un gène, portée par l'un des deux chromosomes. Les différents allèles d'un gène se différencient par leur séquence d'ADN. Par exemple, pour la couleur des yeux, il existe les allèles "bleu" et "marron".

Amniocentèse : examen qui consiste à prélever stérilement du liquide amniotique (= liquide dans lequel baigne le fœtus) pendant la grossesse. La plupart du temps, ce prélèvement est effectué pour analyser des cellules fœtales en suspension et compter les chromosomes (réalisation d'un caryotype) en vue de mettre en évidence une éventuelle anomalie chromosomique.

Anomalie chromosomique : tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes.

ARN (acide ribonucléique) : grosse molécule constituée de nucléotides chimiquement très proches de ceux de l'ADN. Contrairement à l'ADN, l'ARN est généralement organisé sous forme d'un brin *simple*, et non pas en double hélice. L'ARN, qui est recopié ("transcrit") à partir de l'ADN, joue des rôles très divers dans la cellule. Il sert notamment d'intermédiaire dans la fabrication des protéines (voir ARN messager).

ARN messager : ARN copiant la partie codante d'un gène (uniquement ses exons). Cet ARN porte l'information (d'où son nom d'ARN « messager »), sous la forme d'une succession de codons, qui va permettre la fabrication de la protéine codée par ce gène.

Bases (nucléiques) : molécules constitutives de l'ADN et l'ARN. Il en existe 4 pour l'ADN (adénine (A), cytosine (C), guanine (G), thymine (T)) et 4 pour l'ARN (A, C et G comme l'ADN, mais l'uracile (U) à la place de la thymine (T)). Sur les deux brins de l'ADN ces bases sont complémentaires deux à deux : A avec T, C avec G.

Biomarqueur : contraction de marqueur biologique. Il s'agit d'une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique» (définition du National Institute of Health, US).

Caryotype : représentation photographique de l'ensemble des chromosomes d'une cellule organisés suivant leur nombre, taille et forme.

L'humain a 23 paires de chromosomes (soit 46 chromosomes). Vingt-deux paires sont constituées de chromosomes appelés autosomes. La vingt-troisième paire est constituée des chromosomes sexuels, XX chez la femme et XY chez l'homme. Dans chaque paire l'un est hérité de la mère, l'autre du père.

Cellule : unité de base du vivant. Nous sommes constitués d'environ 10 000 milliards de cellules. Il en existe quelques centaines de types différents (neurone, cellule cardiaque, globule rouge, cellule musculaire ...).

Cellule germinale (ou sexuelle) : ovule ou spermatozoïde. Ce type de cellule ne contient qu'un seul jeu de chromosomes (=23), au lieu de deux ($23 \times 2=46$) comme les autres cellules de l'organisme. L'œuf résultant de la fusion d'un ovule et d'un spermatozoïde comporte ainsi deux jeux de chromosomes (46)

Chromatine : association d'ADN et de protéines spécialisées dans son empaquetage. C'est la forme sous laquelle on retrouve habituellement l'ADN dans la cellule. Les chromosomes sont donc formés de chromatine extrêmement compactée.

Chromosome : forme très condensée (aspect de fins bâtonnets) que prend l'ADN (enroulé autour de protéines pour former la chromatine) pendant la division cellulaire. Il est composé de 2 bras, un bras long (noté q) et un bras court (noté p comme petit) (voir caryotype). Le nombre et la forme des chromosomes sont caractéristiques d'une espèce donnée (espèce humaine : 23 paires de chromosomes par cellule somatique).

Chromosome autosome : se dit d'un chromosome non sexuel (numérotés de 1 à 22 chez les humains).

Chromosome sexuel (ou gonosome) : chromosome appartenant à la 23^{ème} paire de chromosomes humains. Les chromosomes sexuels humains sont appelés X et le Y. Les cellules d'une fille comportent deux chromosomes X, (XX) et celles d'un garçon un chromosome X et un chromosome Y (XY).

Codant : une partie de l'ADN est dite codante si elle est traduite en protéine. Seul 1 à 2 % de l'ADN humain est codant. On ne sait pas encore précisément à quoi servent une grande partie des 98 % restants.

Code génétique : correspondance entre le langage « ADN » et le langage « protéine ». Des séquences de trois nucléotides (parmi A,T G et C), les codons, codent pour un des 20 acide aminés constitutifs des protéines. Ce code a été décrypté en 1961 par Marshall Nirenberg (avec Heinrich Matthaei), ce qui lui a valu le prix Nobel de médecine en 1968.

Codon : groupe de trois nucléotides correspondant à un acide aminé. Ce sont aussi des codons de trois nucléotides qui marquent le début et la fin d'un gène. Voir code génétique.

Délétion : perte d'un fragment d'ADN (contraire : insertion).

DPI : diagnostic pré-implantatoire Ce test consiste à rechercher sur des embryons conçus *in vitro* «dans une éprouvette » avec les spermatozoïdes et les ovules des deux parents, une anomalie génétique responsable d'une maladie grave et incurable qui pourrait être transmise par les parents. Ce test permet ensuite d'implanter chez la future mère, un embryon ne présentant pas l'anomalie génétique.

DPN : diagnostic prénatal. Cet examen permet de détecter, avant la naissance de l'enfant (sur l'embryon ou le fœtus), certaines maladies graves et peut être réalisé à l'aide d'un test génétique.

Epigénétique : signifie littéralement "au-dessus de la génétique". Pour simplifier, il s'agit d'une "couche d'informations supplémentaires" qui est inscrite de façon réversible sur l'ADN, pouvant modifier voire empêcher l'expression d'un gène. En effet, il existe des modifications des gènes qui ne s'accompagnent pas de changements de la séquence d'ADN (ex : méthylation de l'ADN). Ces modifications, au contraire des mutations, peuvent, dans certains cas, être réversibles et ne sont pas toujours transmises aux descendants.

Epissage : dans l'ADN, les gènes qui codent les protéines, sont composés de parties codantes (exons) et non codantes (introns). Lors de la production d'un ARN "messager", les introns sont enlevés et les exons sont recollés bout à bout : c'est ce que l'on appelle l'épissage. Dans la marine, l'épissage consiste en le rabattement de deux brins qu'on détresse (détoronne) avant de les retresser ensemble (pour former une épissure).

Exome : ensemble des exons du génome d'un individu. Cette partie du génome qui représente la partie codante de l'ADN représente entre 1 et 2% du génome.

Exon (s'oppose à **intron**) : fragment de gène qui est conservé après épissage dans l'ARN messager final.

Facteur (marqueur) de risque : facteur associé à une augmentation de fréquence (couramment appelée risque) du critère de jugement considéré (exemples : décès, survenue d'une complication) chez les sujets qui en sont porteurs par rapport aux autres.

Facteur (marqueur) prédictif : facteur influençant l'effet du traitement et dont l'aptitude à modifier le devenir clinique des patients est démontrée.

Gène : unité d'information génétique qui contient l'information nécessaire à la fabrication d'une protéine ou d'une autre molécule (comme l'ARN), qui sont essentielles à la croissance et au fonctionnement d'un organisme.

Ex: gène de l'hémoglobine, gène de l'insuline.

La taille d'un gène varie de quelques centaines de paires de bases à 2,5 millions de paires de base pour le gène de la dystrophine (DMD)!

Génome : ensemble des gènes appartenant à un organisme ou ensemble de son ADN.

Génotype : ensemble des gènes codant pour des caractéristiques ou des aptitudes d'un individu (son phénotype). Par exemple, le phénotype "résistance à l'ingestion d'alcool" est dû en partie au génotype possession du gène codant pour l'enzyme «alcool déshydrogénase» capable de dégrader l'alcool dans l'organisme.

Germinal : concerne les cellules reproductrices (cellules germinales) par opposition aux autres cellules du corps (cellules somatiques).

Insertion (ou addition) : ajout d'un fragment d'ADN au sein d'un chromosome.

Intron (s'oppose à **exon**) : séquences d'ADN située entre deux exons et qui ne codent pas pour une protéine (la partie "non codante" du gène).

Maladie dominante : maladie causée par un défaut génétique tel qu'il suffit de recevoir un chromosome porteur de l'anomalie pour être malade.

Lorsqu'un parent est atteint, il risque de transmettre la maladie une fois sur deux, à chaque nouvel enfant. Exemple : La chorée de Huntington est une maladie autosomique dominante

Maladie récessive : on considère deux cas suivant que l'anomalie correspondante se situe :

- sur un chromosome non sexuel. Dans ce cas, une maladie récessive n'apparaît que si les *deux* chromosomes d'un individu sont porteurs de l'anomalie. Exemple : La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive
- sur le chromosome X. Une femme ne développera une maladie récessive que si ses *deux* chromosomes X sont porteurs de l'anomalie génétique, comme pour les chromosomes autosomes. Par contre, pour un homme, qui n'a qu'un chromosome X (!), avoir hérité *un seul* chromosome X porteur de l'anomalie suffira à ce qu'il développe la maladie.

Exemple : L'hémophilie et la myopathie de Duchenne sont des maladies récessives liées au chromosome X

Macromolécule : grosse molécule formée de l'assemblage de plus petites molécules. Par exemple, les protéines sont formées à partir d'acides aminés, et l'ADN à partir de nucléotides.

Marqueur : voir « Biomarqueur »

Médecine de précision : voir « Médecine stratifiée »

Médecine « stratifiée » : correspond à une approche thérapeutique dont l'objectif est de sélectionner les patients auxquels administrer un traitement en fonction d'un marqueur prédictif, afin de ne traiter que la sous-population susceptible de recevoir un bénéfice du traitement. Initialement on utilisait, par abus de langage, le terme de « médecine personnalisée » qui est à éviter et à remplacer par médecine « stratifiée » ou « de précision ».

Mutation : modification de la séquence d'ADN d'un gène, dont la fonction est, de ce fait, perdue ou modifiée. La mutation peut être spontanée ou induite par des agents dits « mutagènes » (radiations, produits toxiques,...).

Mutation ponctuelle : mutation qui n'affecte qu'un seul nucléotide (par exemple remplacement d'une Adénine par une Cytosine).

Mutation silencieuse (ou **mutation neutre**) : mutation d'un gène qui n'affecte pas la séquence en acides aminés de la protéine correspondante et donc en général n'a pas d'influence sur la santé. Par exemple, puisque les codons GAA et GAG codent tous les deux pour l'acide aminé glutamate (voir code génétique), une mutation qui change GAA en GAG sera silencieuse : la protéine correspondante contiendra dans les deux cas le même acide aminé, le glutamate.

Mutation de novo (dite aussi **néomutation**) : mutation qui touche de façon isolée un individu au sein d'une famille. Cette mutation s'est produite dans une des 2 cellules sexuelles (ovule ou spermatozoïde) de ses parents, héritées par l'individu. Ces mutations peuvent être dues à l'environnement (produits chimiques, radiations ...) mais en général surviennent spontanément (par hasard) parce que la machinerie qui recopie l'ADN, comme toute machinerie, n'est pas parfaite (son taux d'erreur est d'environ 1 sur un milliard). Comme nous avons 3 milliards de bases, en moyenne l'ADN de nos cellules sexuelles a subi 2 à 3 mutations que nous transmettons à nos enfants. Ainsi nous sommes tous porteurs de mutations *de novo* qui passent le plus souvent inaperçues ... tant qu'elles ne sont pas la cause de maladies.

NGS : sigle anglais « Next-Generation Sequencing », désignant les nouvelles techniques de séquençage ultra-rapides apparues au milieu des années 2000.

Noyau : compartiment dans la cellule où est stocké l'ADN.

Nucléique (acide) : terme englobant l'ADN et l'ARN

Nucléotide : élément constituant l'ADN et l'ARN. Un nucléotide est formé d'une base nucléique, d'un sucre (le désoxyribose) et d'un groupement phosphate. Sur les deux chaînes de l'ADN ou de l'ARN, les bases s'associent 2 à 2 ($A \Leftrightarrow T$ (ou U) et $C \Leftrightarrow G$).

Pénétrance : pourcentage des personnes qui, possédant un gène défectueux, développeront la maladie correspondante au cours de leur vie.

Phénotype : ensemble des caractères perceptibles d'un organisme (couleur des yeux, des cheveux, aptitude à digérer une substance donnée, etc.) correspondant à un ensemble de caractères génétiques (génotype)

Polymorphisme de l'ADN : variations (mutations) naturelles des séquences d'ADN au sein d'une population. Ainsi, lorsqu'on trouve une mutation chez un individu, il peut s'agir soit d'un polymorphisme naturel sans conséquence, soit d'une mutation potentiellement impliquée dans une maladie. Connaître les polymorphismes humains est donc crucial !

Protéine : Les protéines sont des molécules essentielles dans la constitution et le fonctionnement de tous les êtres vivants, des bactéries aux êtres humains, en passant par les plantes. Elles sont formées de l'enchaînement d'acides aminés, codées par un gène. On peut les comparer à des ouvrières spécialisées, dans la mesure où elles assurent presque toutes les types de fonctions d'un organisme, de structure (ex : myosine du muscle, collagène), hormonale (ex : insuline), de contrôle de réaction de synthèses ou de dégradation (ex : les enzymes),...

Recherche translationnelle (ou recherche de transfert) : ce concept est apparu au cours des vingt dernières années et s'est imposé comme l'expression d'un besoin essentiel pour que les promesses de la recherche fondamentale se traduisent rapidement par une amélioration de la santé des individus et des populations ainsi qu'une meilleure prise en charge des patients (Source : Agence nationale de la Recherche). La recherche translationnelle doit permettre un flux bidirectionnel des connaissances, de la recherche fondamentale (où les scientifiques étudient les maladies « en laboratoire ») vers son application au patient (recherche clinique), et des observations faites chez le malade vers la recherche fondamentale. Elle implique donc une étroite coopération entre chercheurs et cliniciens

Séquençage (d'ADN) : technique qui permet de déterminer la séquence d'un fragment d'ADN donné.

Séquence : ce terme désigne la succession linéaire des nucléotides qui composent un fragment d'ADN (séquence d'ADN) ou d'acides aminés qui composent une protéine (séquence protéique).

SNP (ou snip, du sigle anglais « Single Nucleotide Polymorphism ») : polymorphisme ne portant que sur un seul nucléotide. Les SNP constituent la forme la plus abondante de variations génétiques dans le génome humain.

Somatique : relatif au corps, s'utilise pour désigner les cellules non reproductrices (cellules somatiques), par opposition aux cellules reproductrices (cellules germinales).

Test compagnon : test identifiant un marqueur prédictif qui permet de sélectionner, parmi les patients diagnostiqués pour une maladie, ceux chez qui un traitement donné est susceptible d'apporter un bénéfice. Le test est considéré comme « compagnon » d'utilisation de ce traitement.

Translocation chromosomique (réiproque) : il s'agit d'un type particulier d'anomalie chromosomique, qui correspond à un échange de matériel entre deux chromosomes n'appartenant pas à la même paire, après cassure sur chacun des chromosomes impliqués. Si cet échange s'accompagne d'une perte de matériel génétique, il est déséquilibré, sinon la translocation est dite équilibrée. Dans certains cas exceptionnels, une translocation réiproque peut impliquer trois voire quatre chromosomes différents.

Variant : variation dans la séquence d'ADN. Les professionnels répartissent les différents variants en 5 classes selon s'ils sont « non pathogènes » (classes 1&2), « probablement pathogènes » (classe 4) ou « pathogène avéré » (classe 5). Enfin, la classe 3 correspond aux « variants de signification inconnue », appelés aussi VUS (de l'anglais « A variant of uncertain (or unknown) significance »).