

**Hervé de BOHAN**

**QUE SONT DEVENUES LES LOIS DE MENDEL ?**

**Thèse Médecine - RENNES - 1999**

**Directeur de Thèse : Professeur F. PICARD**



*"Méfions-nous de ces mythes  
qui nous abusent"*

attribué à François RABELAIS

## AVANT-PROPOS

Nous sommes en 1946, une femme vient de mettre au monde un enfant mongolien. Inquiétée par le pessimisme de son médecin de famille, elle décide d'aller consulter le plus grand Professeur de l'Hôpital parisien le plus réputé. Au cours de la consultation, elle interroge ce Grand Patron :

*- Professeur, cette maladie est-elle héréditaire ? Je vous pose cette question parce que je m'inquiète au sujet de la descendance future de mes autres enfants.*

*- Absolument pas ! Soyez totalement rassurée sur ce point. Il a bien été observé dans quelques familles des récurrences de mongolisme mais ceci est tout à fait exceptionnel et dû au hasard. Soyez sans crainte : le mongolisme n'a rien à voir avec la génétique.*

Ce très éminent pédiatre confirmait ce qu'avait dit le médecin généraliste et corroborait l'opinion de l'ensemble de la communauté médicale.

Cette triste anecdote ne doit pas, une cinquantaine d'années plus tard, donner matière à ironiser ou à critiquer, mais nous devons en tirer deux leçons : la première est que si la médecine n'est pas une science exacte elle est souvent une science dogmatique, la seconde est que l'exception ne confirme pas la règle, mais peut nous aider à la découvrir.

La première leçon s'adresse à tous ceux qui exercent la médecine, la seconde devrait être méditée chaque matin par ceux qui se consacrent à la recherche médicale.

## INTRODUCTION

L'histoire de la médecine est jalonnée par quelques grandes découvertes (22). Au XVIIème siècle, William HARVEY découvrit la circulation sanguine. Au XIXème siècle la méthode anatomoclinique de Théophile LAENNEC, la médecine expérimentale de Claude BERNARD et la microbiologie de Louis PASTEUR ont fait brutalement évoluer la médecine.

Il est encore trop tôt pour dire ce qui restera de l'histoire de la médecine du XXème siècle, mais on peut penser qu'à côté de la découverte de la pénicilline par Sir Alexander FLEMING, de celle du système HLA par Jean DAUSSET, et de la mise en oeuvre de la réanimation chirurgicale, la découverte de la première anomalie chromosomique par Jérôme LEJEUNE en 1959 sera l'évènement qui aura fait éclore la génétique médicale et qui lui permettra de passer, en quelques années, du XIXème au XXIème siècle.

La médecine connaît, en effet, des courants. On a opposé les affections organiques aux affections psychosomatiques, actuellement on tend à distinguer les causes génétiques et les causes environnementales qui, indépendamment ou ensemble, peuvent faire apparaître un état pathologique. Nous sommes entrés dans l'ère de la médecine génétique.

Très curieusement ces progrès récents ont encore pour base des lois énoncées il y a plus de 130 ans par le célèbre moine autrichien Grégor MENDEL. Un laps de temps très long a séparé l'énoncé des lois de Mendel des découvertes ayant permis l'éclosion de la génétique médicale. Ces lois auxquelles on se réfère encore aujourd'hui sont-elles toujours valables ?

**Chapitre premier :**

***"Où naquit la génétique"***

Les lois de Mendel ont pour fondement les résultats expérimentaux d'hybridations de végétaux. Le premier botaniste "hybrideur" fut, au XVII<sup>ème</sup> siècle, Carl Von LINNÉ auquel on doit la systématique des espèces végétales (23). De nombreux botanistes à la fin du XVIII<sup>ème</sup> et dans la première moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle ont pratiqué des hybridations avec deux objectifs : soit démontrer que seules les espèces sont stables, les hybrides étant instables ne peuvent persister longtemps, soit améliorer les plantes cultivées. Les premiers étaient des scientifiques créationnistes et fixistes, les second des agronomes considérant qu'ils réalisaient des hybrides entre différentes variétés d'une même espèce et non des hybrides interspécifiques. Quoi qu'il en soit, on connaissait, bien avant les travaux de Mendel, le principe de l'uniformité des hybrides de première génération, qu'on considère souvent à tort comme la première des lois de Mendel.

Sans revenir sur les discordances d'interprétation des expériences de Mendel entre leur auteur et les généticiens modernes, on peut rappeler brièvement qu'en croisant des pois lisses et des pois ridés Mendel a obtenu des pois hybrides lisses (ce qui est conforme au principe de l'uniformité des hybrides de première génération), et qu'en croisant entre eux ces pois il a obtenu 3/4 de pois lisses et 1/4 de pois ridés (schéma 1) d'où découle la première loi de Mendel qui est celle de *la disjonction des caractères des hybrides de deuxième génération*.

Mendel a ensuite croisé des pois différant par deux caractères : pois lisses jaunes et pois ridés verts. Les hybrides de première génération étaient évidemment tous identiques (lisses et jaune), ceux-ci croisés entre eux donnaient naissance, à côté des types parentaux, à des types nouveaux : pois lisses verts et pois ridés jaunes (schéma 2) dans les proportions définies \*. A partir de ces résultats Mendel a énoncé sa seconde loi qui est celle de *l'indépendance des caractères héréditaires*.

Ces lois, d'où émanent les notions de dominance et de récessivité, sont toujours à l'ordre du jour puisqu'elles servent encore actuellement en génétique médicale à calculer un risque de voir apparaître une affection héréditaire.

\* Cette expérience permit à Mendel de réaliser une "manipulation génétique" en obtenant sa fameuse variété de petits pois à graines à la fois grosses et savoureuses dont, à l'époque, la mise sur le marché n'a pas fait l'objet de débats médiatiques! De nos jours on aurait immédiatement et "médiatique

ment" fait frissonner les foules en suggérant que le gène rond pouvait être lié à un gène maléfique que le gène jaune aurait pu activer. Cela aurait entraîné une véritable "yellow-war"!

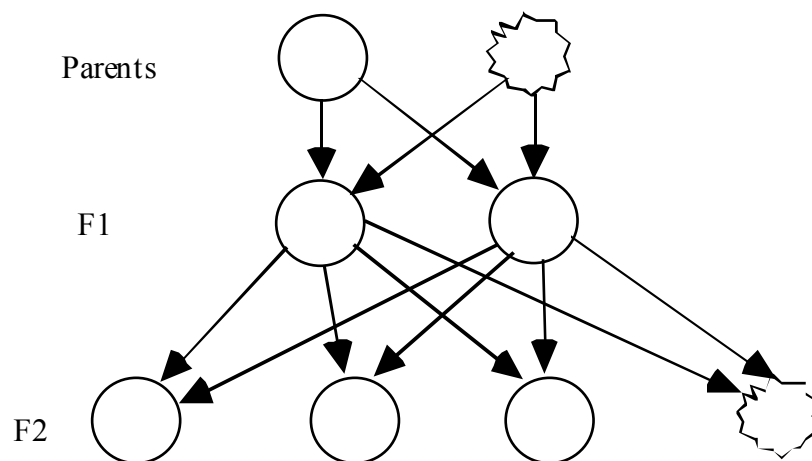


Schéma 1

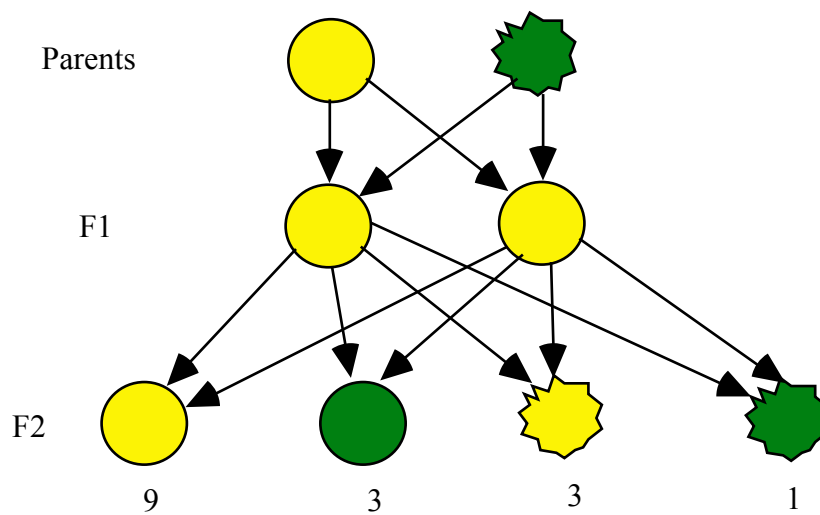


Schéma 2



On a coutume de dire que les lois de Mendel sont tombées dans l'oubli pendant une quarantaine d'années. En réalité, elles n'étaient pas ignorées mais elles n'ont été définitivement admises que lorsqu'elles ont été confirmées par l'énoncé de la théorie chromosomique de l'hérédité qui reconnaissait le chromosome comme le support des caractères héréditaires.

C'est à partir de ce moment que ces lois ont servi de base à l'étude de la génétique en général et de la génétique humaine en particulier.

Au début du XXème siècle, la génétique tant dans le règne végétal qu'animal a bénéficié rapidement de l'apport de nombreuses expérimentations. Ce qui n'a pas été le cas pour la génétique humaine où l'expérimentation est impossible, ce qu'on conçoit aisément surtout lorsqu'on sait que Mendel croisait entre eux les individus de la première génération, c'est-à-dire les frères et soeurs, ce qui est contraire aux bonnes manières et qu'on qualifierait de nos jours de "relation inappropriée".

A cette époque la seule manière d'appréhender la génétique humaine était de chercher à savoir si des caractères morphologiques ou pathologiques se transmettaient selon les lois de Mendel. Il est, en effet, possible d'analyser, au travers des arbres généalogiques, la manière dont les caractères se comportent et déterminer s'ils sont héréditaires ou non, c'est-à-dire s'ils obéissent aux lois de Mendel. C'est cette démarche qui a permis de définir parmi les pathologies celles qu'on pouvait classer parmi les maladies héréditaires, en distinguant les maladies dominantes ou récessives, autosomiques ou liées au sexe.

C'est ainsi que pendant la première moitié de ce siècle on a répertorié, avec une rigueur toute scientifique, toute une pathologie génétique sans toutefois isoler au sein de la pathologie médicale un chapitre de "génétique médicale". L'hémophilie était avant tout une maladie du sang, la myopathie était une maladie du système musculaire etc..

A côté de ces maladies héréditaires dispersées dans divers chapitres de la pathologie médicale, on accordait parfois un caractère familial à certaines affections telles que le diabète, mais les choses étaient bien tranchées : n'avait de rapport avec la génétique que ce qui obéissait sans déroger aux lois de Mendel !

Cette approche rigide et bornée a retardé l'éclosion de la génétique médicale pendant plus de la moitié du XXème siècle.

Chapitre deuxième :

*"Où les principes de la génétique sont énoncés"*

L'étude de la génétique humaine repose sur l'analyse des arbres généalogiques qui permet de distinguer d'une part l'hérédité autosomique, et d'autre part l'hérédité liée à l'X qu'on désigne parfois à tort comme l'hérédité liée au sexe, et, dans chacune de ces catégories, l'hérédité dominante et l'hérédité récessive.

L'établissement d'un arbre généalogique obéit à un certain nombre de règles parmi lesquelles nous citerons ici les plus importantes.

Dans chaque arbre généalogique, les individus de sexe masculin sont représentés par un carré, les individus de sexe féminin par un rond, les deux sujets formant un couple sont réunis par un trait horizontal à partir duquel part un trait vertical qui les réunit à leur descendance qui est alignée sous un trait horizontal qui les unit. Chaque génération est numérotée en chiffres romains et chaque sujet d'une génération est désigné par un chiffre arabe (Schéma 3).

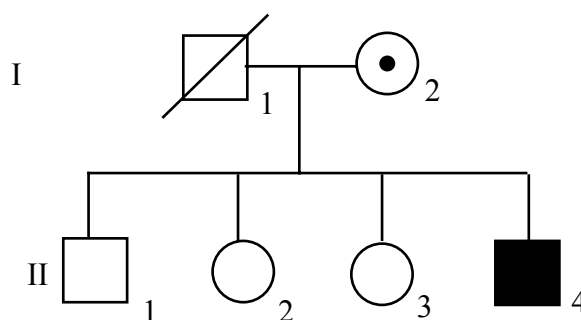


Schéma 3

Lorsqu'un sujet est atteint d'une maladie génétique le carré ou le rond qui le désigne est noirci (sujet II<sub>4</sub>). Lorsqu'un individu est vecteur sain, il est désigné par un point central (sujet I<sub>2</sub>). Si un sujet décédé, le rond ou le carré qui le symbolise est barré d'un trait oblique (sujet I<sub>1</sub>)

Lorsque les deux membres d'un couple sont consanguins ils sont réunis par deux traits horizontaux (schéma 4 : couple.V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub>).

C'est un interrogatoire très long et très précis qui permettra de réaliser cet arbre généalogique.

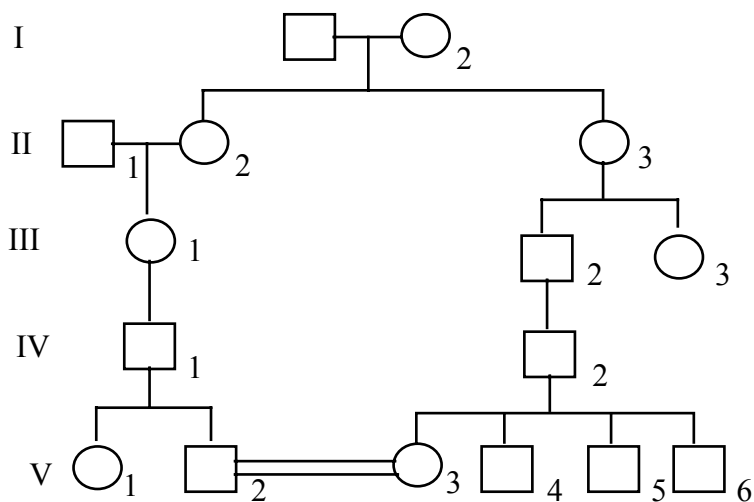


Schéma 4

C'est l'analyse d'un arbre généalogique qui permet de déterminer les caractères d'une affection génétique. Dans le cas d'une affection autosomique dominante (Schéma 5) on note les caractères suivants :

1/ aspect vertical du pedigree : le caractère observé se retrouve à toutes les générations.

2/ Le caractère est retrouvé dans la même proportion chez les filles et les garçons dans la mesure où un nombre suffisant de sujets sont observés.

3/ Le caractère observé chez un sujet se retrouve toujours chez l'un de ses parents.

4/ Le sujet présentant ce caractère le transmet à la moitié de ses enfants.

5/ On ne note pas la notion de consanguinité au niveau de l'arbre généalogique.

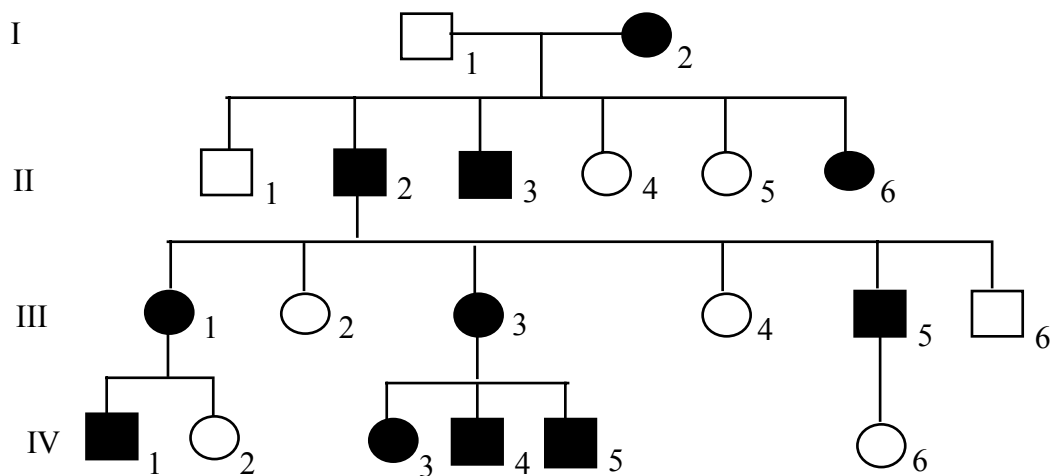


Schéma 5

Dans l'hérédité autosomique récessive les caractères de l'arbre généalogique sont très différents (Schéma 6).

1/ Tous les sujets porteurs du caractère appartiennent à la même génération d'où l'aspect horizontal du pedigree.

2/ La fréquence du caractère est la même dans les deux sexes.

3/ Dans la génération où le caractère apparaît 1/4 des sujets présentent ce caractère.

4/ Dans la génération précédente on ne le retrouve chez aucun des deux parents.

5/ Il existe dans ces cas une fréquence très grande de mariages consanguins.

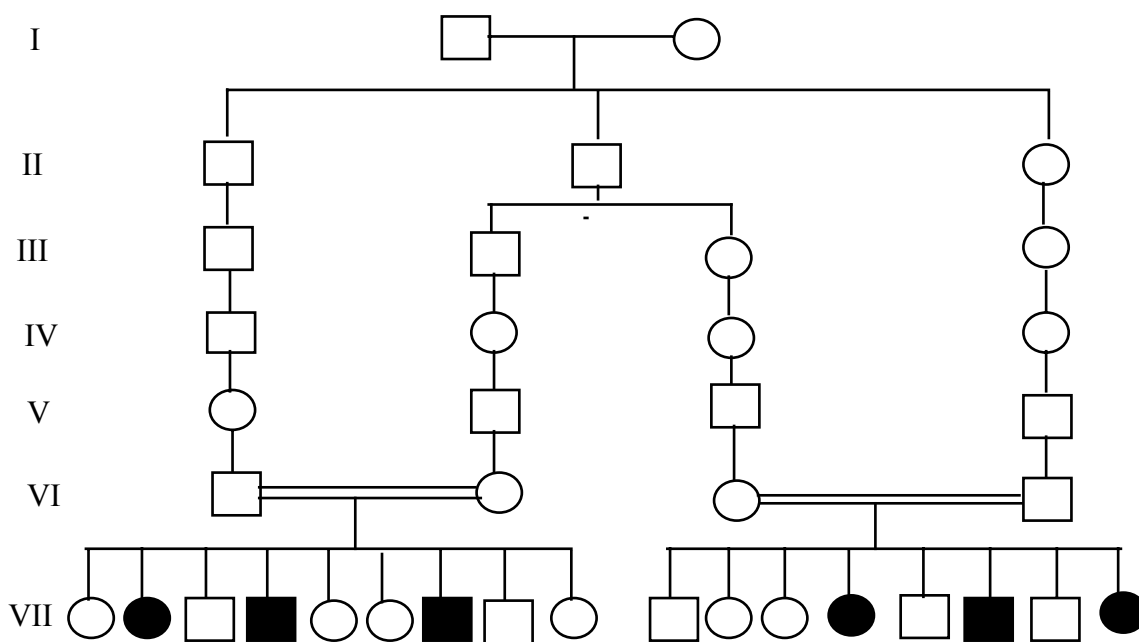


Schéma 6

C'est à partir de ces principes qu'ont été définies et classées les maladies héréditaires. C'est aussi l'application stricte de ces lois qui ont fait exclure formellement du cadre de la génétique tout ce qui dérogeait à la règle.

**Chapitre troisième :**

*"Où apparaissent les premières discordances"*

La théorie chromosomique de l'hérédité, avec le principe de la localisation des gènes sur les chromosomes, a permis de confirmer les lois de Mendel. La première entorse à ces lois résulte du fait que les chromosomes sexuels ou gonosomes ne sont pas identiques dans les deux sexes. Seul l'X possède des gènes de structure qui se trouvent donc en deux exemplaires chez la femme alors que l'homme n'en possède qu'un seul auquel s'ajoute un Y qui n'intervient pratiquement que dans la différenciation sexuelle. Il en résulte que la transmission des caractères liés au chromosome X n'obéit pas aux lois de Mendel.

En effet, en supposant qu'on puisse croiser deux populations différant par un seul caractère lié à l'X, nous n'obtiendrions pas des hybrides de première génération uniformes puisqu'un quart d'entre eux (la moitié des mâles) exprimerait le gène récessif.

Si nous prenons l'exemple du daltonisme (schémas 7 et 7bis), en supposant le croisement d'une population d'individus sanis comprenant autant d'hommes que de femmes avec une population de sujets hommes et femmes daltoniens le résultat comme le montre le schéma 7 donnerait dans le cas de l'union d'hommes daltoniens avec des femmes normales une descendance indemne, alors que l'union d'hommes normaux avec des femmes daltoniennes aboutirait à une descendance où la moitié des sujets (tous les garçons) seraient daltoniens c'est-à-dire, au total, le quart des sujets de la première génération.

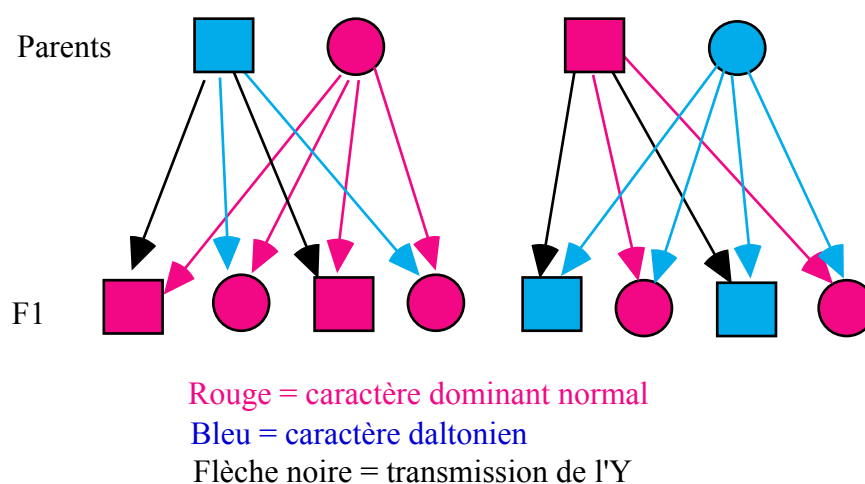


Schéma 7 (phénotype)

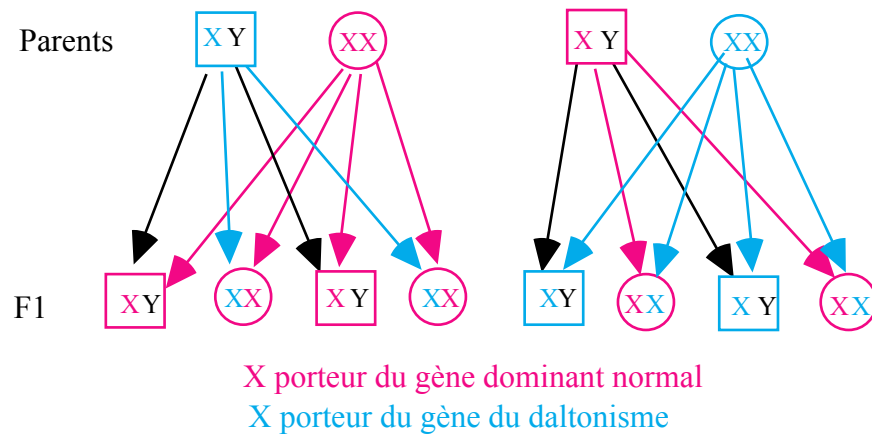


Schéma 7bis (génotype)

A partir du moment où les individus de la première génération ne sont pas phénotypiquement identiques leur croisement pour étudier la seconde génération est sans intérêt.

Il résulte de ces notions, qu'en génétique humaine, lorsque nous étudions les caractères liés à l'*X*, nous n'utilisons pas directement les lois de Mendel mais la répartition des chromosomes sexuels.

Les caractères liés au sexe se transmettent selon des règles particulières. En effet, si la transmission des chromosomes sexuels obéit strictement aux lois de MENDEL, le dimorphisme sexuel, qui a pour corollaire l'homozygotie dans le sexe féminin et l'hémizygotie dans le sexe masculin, vient fausser l'expression du résultat de cette répartition chromosomique conforme à la règle.

Une autre discordance concerne la seconde loi de Mendel, loi de l'indépendance des caractères. En effet, Mendel ignorait que le support des caractères héréditaires étaient les chromosomes et c'est le hasard qui a fait que les deux groupes d'allèles "lisse/ridés" et "vert/jaune" étaient situés sur des chromosomes différents. Cette seconde loi n'est pas applicable aux caractères situés sur le même chromosome qui de ce fait sont liés. Pourtant dans certains cas ces caractères liés peuvent se disjoindre, non par le jeu des lois de Mendel, mais par la recombinaison méiotique qui vient brouiller les cartes... mendéliennes. Ces recombinaisons ont par ailleurs été très précieuses car elles ont permis d'établir les cartes factorielles.

La troisième discordance a été observée en examinant des arbres généalogiques de caractères dominants. En effet, on constate parfois qu'à une génération le caractère



n'apparaît pas ce qui laisserait penser que le sujet n'est pas porteur du gène (schéma 8 , sujet II<sub>1</sub>), et n'a pas de risque de transmettre ce caractère..

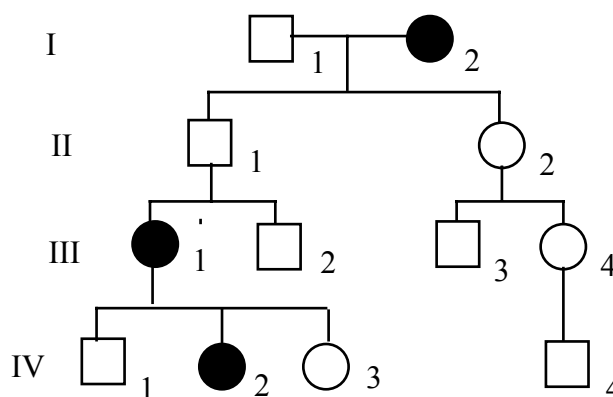


Schéma 8

Pourtant, à la génération suivante, le caractère réapparaît. (sujet III<sub>1</sub>). On parle de pénétrance incomplète, par opposition aux gènes dominants à pénétrance complète qui se manifestent systématiquement lorsqu'ils sont présents.

La quatrième discordance concerne les mutations qui sont des caractères héréditaires qui font brutalement leur apparition chez un sujet alors qu'aucun membre de sa famille ne porte ces caractères. Ces mutations, outre leur apparition "accidentelle et brutale", ont comme particularité d'être immédiatement transmissibles. Mais comme nous le verrons plus loin le caractère génétique de ces mutations peut passer inaperçu car certaines d'entre elle ne sont pas transmises pour cause d'infertilité.

Ces discordances sont connues depuis longtemps et n'enlèvent rien à la réalité des lois de Mendel qui ont été expliquées par la théorie chromosomique de l'hérédité qui tout en les confirmant nous a appris à les interpréter. La conjonction de la théorie chromosomique de l'hérédité qui repose sur le fait que le comportement des chromosomes est identique à celui des caractères héréditaires, de la découverte des gènes sur ces chromosomes, de leur localisation sur les cartes factorielles, et la connaissance de la méiose ont constitué un ensemble de règles qui, derrière les lois de Mendel, ont régné sans partage sur la génétique jusqu'à la fin des années cinquante.

La génétique humaine en général et la génétique médicale en particulier, exclues de toute expérimentation, sont restées figées par un ensemble de dogmes pendant une cinquantaine d'années.

Il serait faux de dire que dans la première moitié du XXème siècle la génétique a peu progressé. De très nombreux travaux ont été consacrés à cette discipline, mais ces travaux concernaient les espèces inférieures qui faisaient l'objet d'une attention toute particulière des scientifiques au détriment du malheureux vertébré qui constituait un matériel de recherche mineur. En ce qui concerne l'espèce humaine, il est évident que les préoccupations des chercheurs ne se concentraient pas sur ces pathologies rares. La lutte contre ce qu'on appelle les grands fléaux comme la tuberculose, la typhoïde, les maladies cardiovasculaires, la mortalité infantile, pour n'en citer que quelques uns, a été prioritaire.

**Chapitre quatrième :**

*"Où un petit chromosome bouleverse la  
génétique humaine"*

Pour comprendre ce qu'on pourrait appeler la "révolution génétique" , il faut se replacer dans le contexte des années cinquante. A cette époque on savait étaler les chromosomes de la drosophile, on était capable de les compter, mais le nombre exact des chromosomes humains n'était pas connu avec certitude. C'est en 1952 que T.C. HSU, grâce à la distraction d'une technicienne, mit au point le choc hypotonique qui permettait de disperser les chromosomes (11). Quatre ans plus tard TJIO et LEVAN, utilisant cette méthode, ont découvert que le nombre des chromosomes humains était normalement de 46 (29). On aurait pu croire que ces deux chercheurs se seraient empressés de publier cette découverte. Il n'en fût rien, car s'ils ont adressé leurs résultats à une revue scientifique, ce n'est pas sans angoisse car il était admis jusqu'alors de manière péremptoire que le nombre de chromosomes humains était de 48 (33). Ils n'ont été pleinement rassurés que lorsque FORD et HAMERTON (10) leur ont fait savoir qu'ils avaient confirmé leurs observations en comptant 23 chromosomes dans des cellules de la lignée germinale mâle.

En 1959, Jérôme LEJEUNE pensant que les mongoliens, à cause de leur déficit psychomoteur, devaient avoir un chromosome ou un fragment chromosomique en moins, a étudié leur caryotype. A sa grande surprise il a découvert chez ces sujets un chromosome supplémentaire qu'il a identifié comme étant un chromosome 21 (14). Cette découverte a marqué le début de l'ère de la génétique médicale, elle a bouleversé les mentalités en faisant tomber de son piédestal un dogme de la science médicale selon lequel le mongolisme n'avait rien à voir avec la génétique.

La trisomie 21 est, en effet, le plus souvent une mutation autosomique immédiatement transmissible selon le mode dominant. Cette affection authentiquement génétique peut être familiale, et on le savait, mais au lieu de s'interroger et d'essayer de comprendre pourquoi, on s'est retranché derrière un hasard qui constitue trop souvent le rempart de notre ignorance.

Non contente de marquer le début de la cytogénétique humaine, cette découverte a eu une importance capitale dans l'évolution de la génétique humaine et a marqué le début de l'ère de la génétique médicale. Elle a incité les praticiens à s'interroger sur le rôle de la génétique dans un grand nombre de pathologies. Le signe clinique s'est insidieusement transformé en une modification du phénotype dont il fallait déterminer si elle était due à l'hérédité ou à l'environnement, ou bien encore à l'interaction des deux. Dans le jargon médical le terme de *génétique* s'est substitué à celui d'*hérédité*, le *caractère familial* s'est transformé en *prédisposition génétique*. On a commencé à parler de la génétique du

diabète, de l'infarctus du myocarde, de l'hypertension, puis des accidents cardiovasculaires. On s'est risqué à évoquer la possibilité d'un facteur génétique dans la genèse du cancer pour en arriver à la mise en place de consultations de génétique oncologique. On est même arrivé à parler du rôle de la génétique dans la maladie tuberculeuse! (3,4,5,28).

A partir de 1959, de nombreuses pathologies ont été explorées permettant de découvrir l'origine chromosomique de nombreux syndromes intéressant aussi bien les autosomes que les gonosomes.

Si l'origine génétique de ces affections n'avait pas été soupçonnée auparavant c'est parce que ces sujets n'avaient pas de descendance pour diverses raisons : soit parce qu'ils n'atteignaient pas l'âge de la procréation (trisomies 13, trisomies 18...), soit parce qu'ils étaient stériles (Turner, Klinefelter...), soit pour des raisons socioculturelles (trisomies 21).

Cette découverte de la trisomie 21 a mis en évidence la notion d'équilibre quantitatif de l'information génétique. En effet, le chromosome 21 surnuméraire mis en évidence chez les mongoliens est qualitativement normal. C'est l'excès de matériel génétique qui va entraîner l'apparition d'un état pathologique. Ceci a permis d'ouvrir un chapitre nouveau de la pathologie génétique en individualisant, à côté de la pathologie génique caractérisée par une anomalie de la qualité de l'information génétique, la pathologie chromosomique induite par un excès ou un défaut de matériel génétique.

Les études chromosomiques ont permis de progresser dans la connaissance de la pathologie génique par la localisation des gènes sur les chromosomes. Tout particulièrement l'étude des anomalies de la structure chromosomique a servi de support aux investigations ayant pour objectif l'établissement d'une cartographie physique des gènes.

**Chapitre cinquième :**

*"Où deux chromosomes homologues  
proviennent d'un même parent"*

Le terme de disomie est un terme qui n'était pas habituellement utilisé dans le jargon cytogénétique où on parle plus souvent de trisomie ou quelquefois de monosomie. En effet, de la même façon que les gens heureux n'ont pas d'histoire, l'état disomique étant, pour une paire chromosomique, un état heureux puisque normal dans les cellules somatiques, on n'en parle pratiquement jamais sinon pour le définir comme l'état dans lequel on trouve dans une paire chromosomique un exemplaire hérité du père et un hérité de la mère.

Cette répartition harmonieuse des chromosomes des deux parents est nécessaire au développement d'un organisme. On sait, en effet, qu'un oeuf qui contient uniquement deux génomes paternels, peut se segmenter, s'implanter et se développer en donnant une hypertrophie du trophoblaste mais une absence quasi constante de tissus foetaux : c'est la môle hydatiforme. Il s'agit ici d'un cas d'androgénèse. La parthénogenèse n'a jamais été décrite dans l'espèce humaine et semble ne pas pouvoir se développer.

Si on comprend aisément que deux génomes paternels qui contiennent de nombreux allèles à l'état homozygote ne puissent donner naissance à un individu viable, on pourrait émettre l'hypothèse que si une seule paire chromosomique provient d'un seul des deux parents, l'homozygotie pourrait ne pas être léthale et aboutir à un individu sinon normal, du moins viable.

Cette hypothèse est-elle vraisemblable ?

On sait que 1% des spermatozoïdes présentent une anomalie numérique, étant soit nullosomiques, soit disomiques (leur état normal étant monosomique). On sait, en outre, que cet état affecte tous les chromosomes d'une manière égale.

Ce type d'anomalie s'observe de la même manière au niveau des ovocytes avec toutefois une fréquence 12 fois supérieure (8).

La probabilité pour qu'un spermatozoïde nullosomique pour un chromosome féconde un oeuf disomique pour le même chromosome peut être calculée. Selon WARBURTON cette probabilité est de  $1/30000$  (32). Selon Eric ENGEL la fréquence des disomies uniparentales est de 2,8 pour 10 000 conceptions (9). Bien que faible ce risque n'est pas négligeable, donc l'hypothèse selon laquelle il existe des disomies uniparentales c'est-à-dire des disomies où les deux chromosomes proviendraient du

même parent est tout à fait vraisemblable. Le phénomène aboutissant à cette disomie uniparentale est ici la complémentation gamétique (Schéma 9).

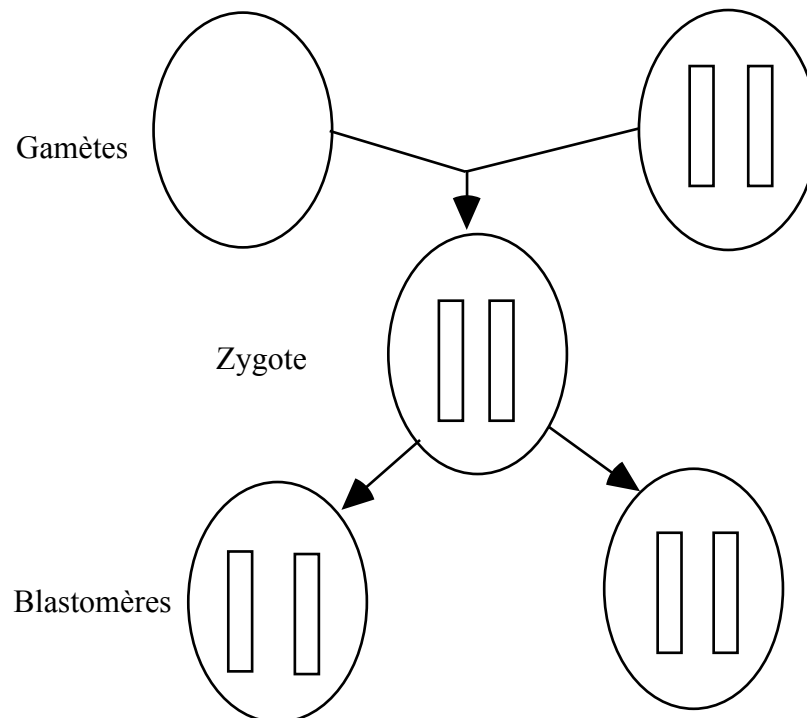


Schéma 9

Dans cette hypothèse les deux chromosomes provenant du même parent ne sont pas qualitativement identiques, quel que soit le moment de la méiose où est survenue l'anomalie car ils ont fait l'objet de recombinaisons. La complémentation gamétique aboutit donc globalement à une hétérodisomie uniparentale. Cependant certains segments chromosomiques étant rigoureusement identiques sont isodisomiques.

Il est évident que cette disomie uniparentale ne peut, a priori, avoir de conséquences néfastes que si un gène récessif anormal est situé sur un segment isodisomique donc à l'état homozygote.

Cette hétérodisomie possible, probable, pour ne pas dire certaine chez certains sujets, peut passer totalement inaperçue, et à la limite, si un spermatozoïde nullosomique 21 féconde un oeuf disomique 21 on ne peut que s'en réjouir et féliciter chaleureusement les heureux parents !

Peut-il exister chez un individu deux chromosomes homologues rigoureusement identiques, c'est-à-dire une isodisomie ?

Nous savons qu'un zygote trisomique peut aboutir par accident mitotique de la segmentation à une trisomie en mosaïque 47/46 (schéma 10).



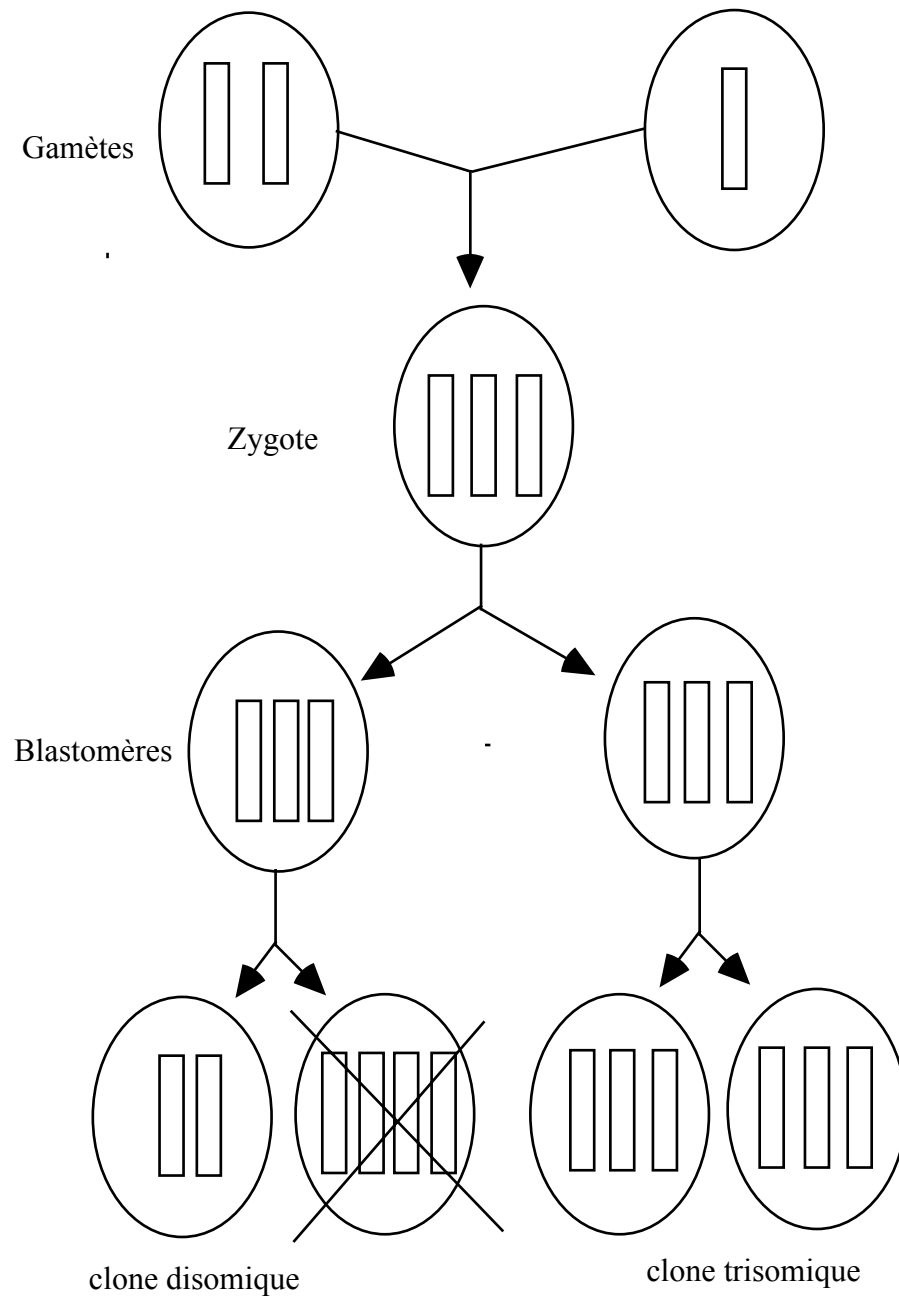


Schéma 10

Si les deux chromosomes du clone euploïde proviennent du même parent on observe une disomie uniparentale du type hétérodisomie (Schéma 11).

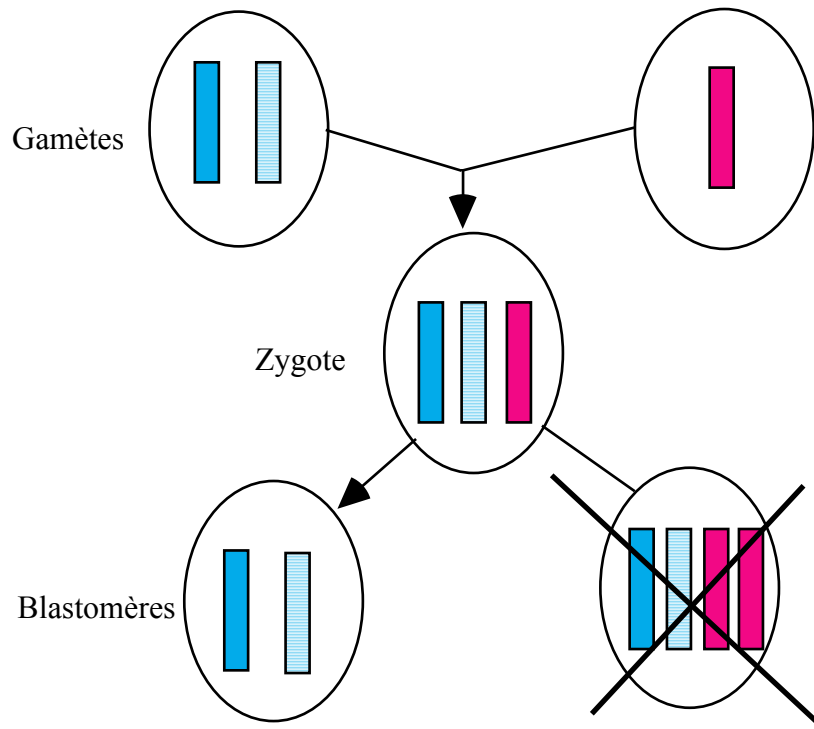


Schéma 11

Si un zygote est monosomique et que lors de la 1ère division de segmentation les deux chromatides migrent dans le même blastomère il est isodisomique l'autre étant nullosomique donc non viable. L'embryon se développera alors à partir du blastomère isodisomique (Schéma 12).

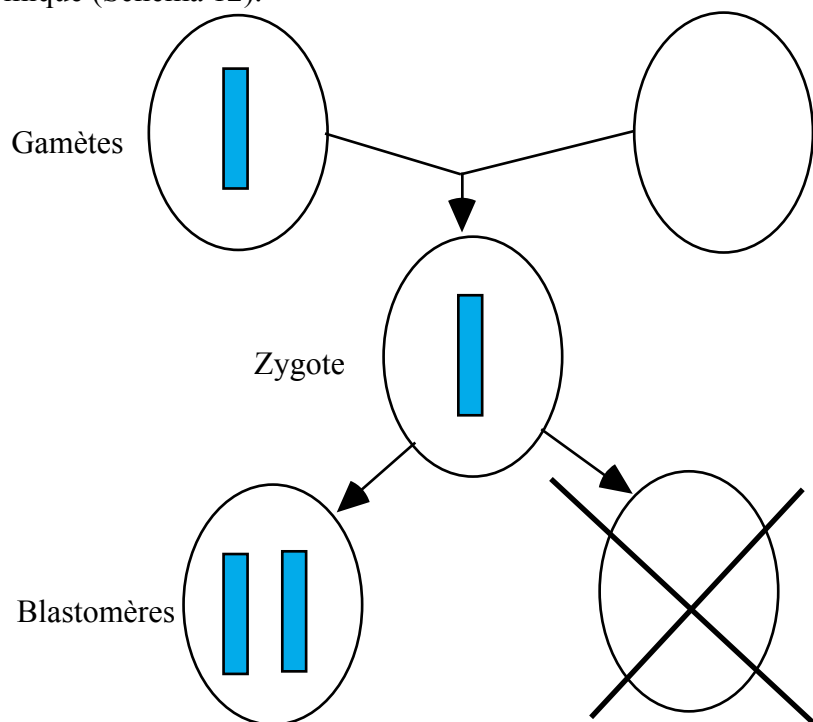


Schéma 12

Sur le plan de la mécanique chromosomique aussi bien l'hétérodisomie que l'isodisomie uniparentales sont possibles.

La première observation a été rapportée en 1988 par SPENCE à propos d'une femme atteinte de mucoviscidose dont les deux chromosomes 7 d'origine maternelle étaient identiques (25). L'année suivante un second cas a été décrit par VOSS chez un jeune garçon (31).

Il est évident que dans un cas comme dans l'autre l'hypothèse de la non paternité a été éliminée. Dans le premier cas la mère étant décédée son ADN ne pouvait être étudié, et il a fallu faire une enquête familiale à l'occasion de laquelle les auteurs ont poussé le vice (si l'on peut dire) jusqu'à éliminer l'hypothèse d'une relation incestueuse entre la mère et un de ses frères qui expliquerait l'homozygotie ! Les études qui ont été faites à l'aide de sondes du chromosome 7 voisines du locus CF ont permis de constater que lorsque le père était homozygote pour un allèle, l'enfant l'était pour un autre.

Depuis cette époque d'autres observations ont été rapportées démontrant l'existence de disomies uniparentales.

Dans le domaine des chromosomes sexuels VIDAUD a observé en 1989 (30) un cas d'hémophilie chez un jeune garçon dont le père et un oncle étaient hémophiles (Schéma 13) et la mère non vectrice. L'analyse des marqueurs de l'ADN a démontré que cet enfant avait hérité de l'X de son père en même temps, bien sûr, que de son Y (Schéma 13). Il y a donc bien eu ici un phénomène de complémentation gamétique.

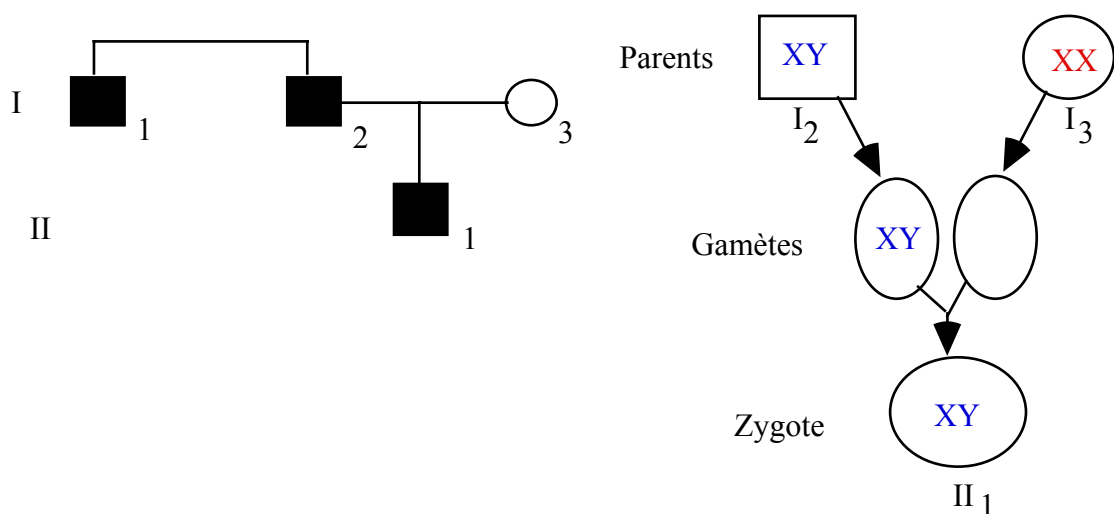


Schéma 13

En 1997 QUAN *et al* (19) ont décrit le cas d'une femme atteinte d'une maladie de Duchenne de Boulogne dont le caryotype était normal, éliminant ainsi un syndrome de Turner ou une anomalie de structure ayant pu entraîner une inactivation préférentielle d'un X porteur de l'allèle normal. Une étude en biologie moléculaire des marqueurs microsatellites a mis en évidence une isodisomie maternelle de la totalité du chromosome X. Ce chromosome portant une mutation du gène de la dystrophine, cette mutation était donc présente à l'état homozygote et responsable de l'apparition de la maladie.

Sur le plan cytogénétique, on sait que les sujets porteurs d'une translocation robertsonnienne  $t(21q21q)$  ont un risque de 100% d'avoir un enfant trisomique 21. En 1988 SPENCE *et al* (24) ont décrit deux cas de sujets ayant une translocation robertsonnienne  $t(22q22q)$  qui ont eu dans leur descendance des filles ayant une formule  $45,XX,t(22q22q)$ . Ces sujets n'avaient pratiquement aucune chance d'avoir une descendance puisque la trisomie 22 n'est pas viable. La complémentation gamétique a permis la naissance d'un enfant transloqué équilibré phénotypiquement normal par l'union d'un gamète nullosomique 22 à un gamète disomique 22 porteur de la translocation robertsonnienne (Schéma 14).

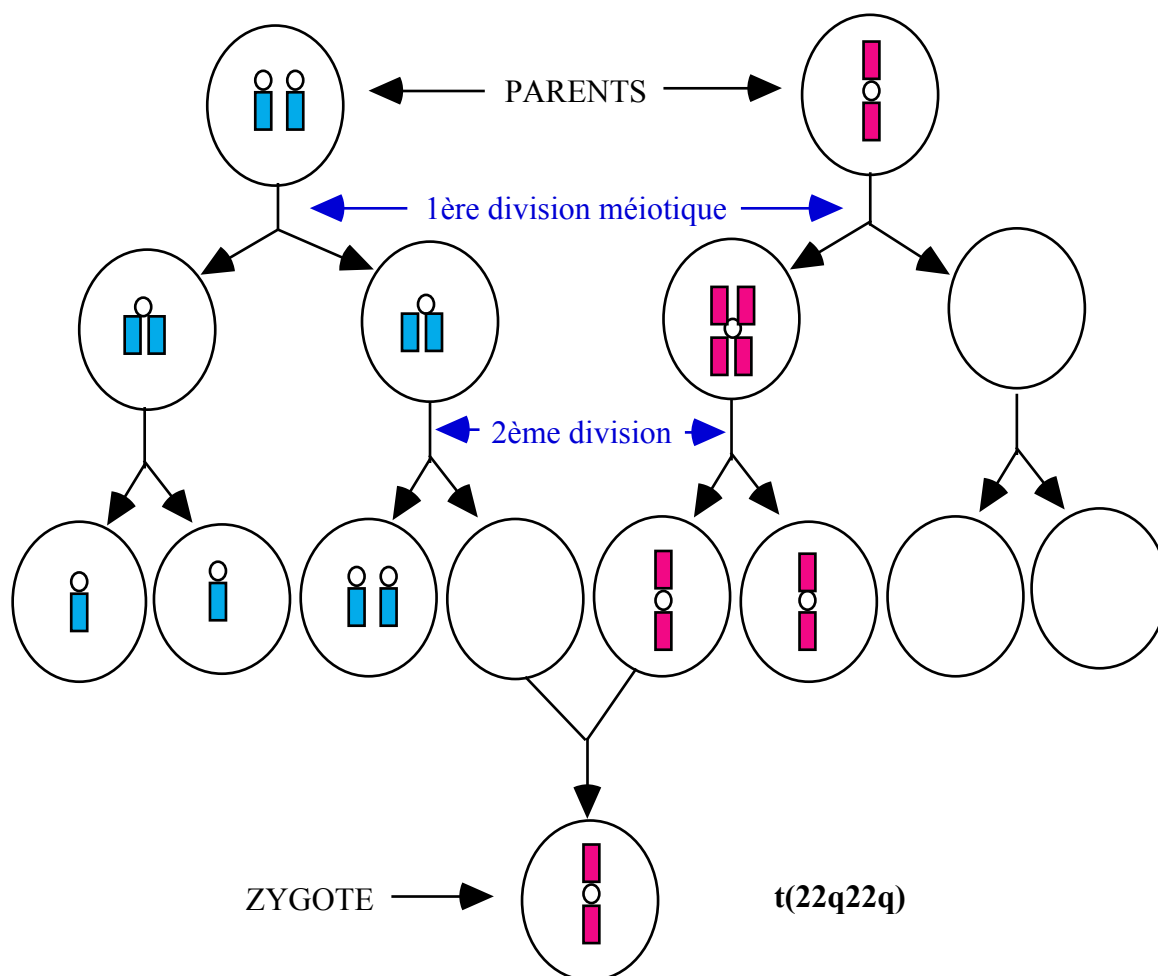


Schéma 14

Antérieurement ROCKMAN-GREENBERG et *al* (21) en 1982 avaient rapporté le cas d'un foetus de formule 44,XY,t(14q21q),t(14q21q) dont la mère était 46,XX et le père porteur de la translocation équilibrée (Schéma 15). Les deux chromosomes transloqués provenant du même parent une interruption médicale de grossesse a été réalisée. Aucune anomalie décelable n'a été observée chez le foetus.

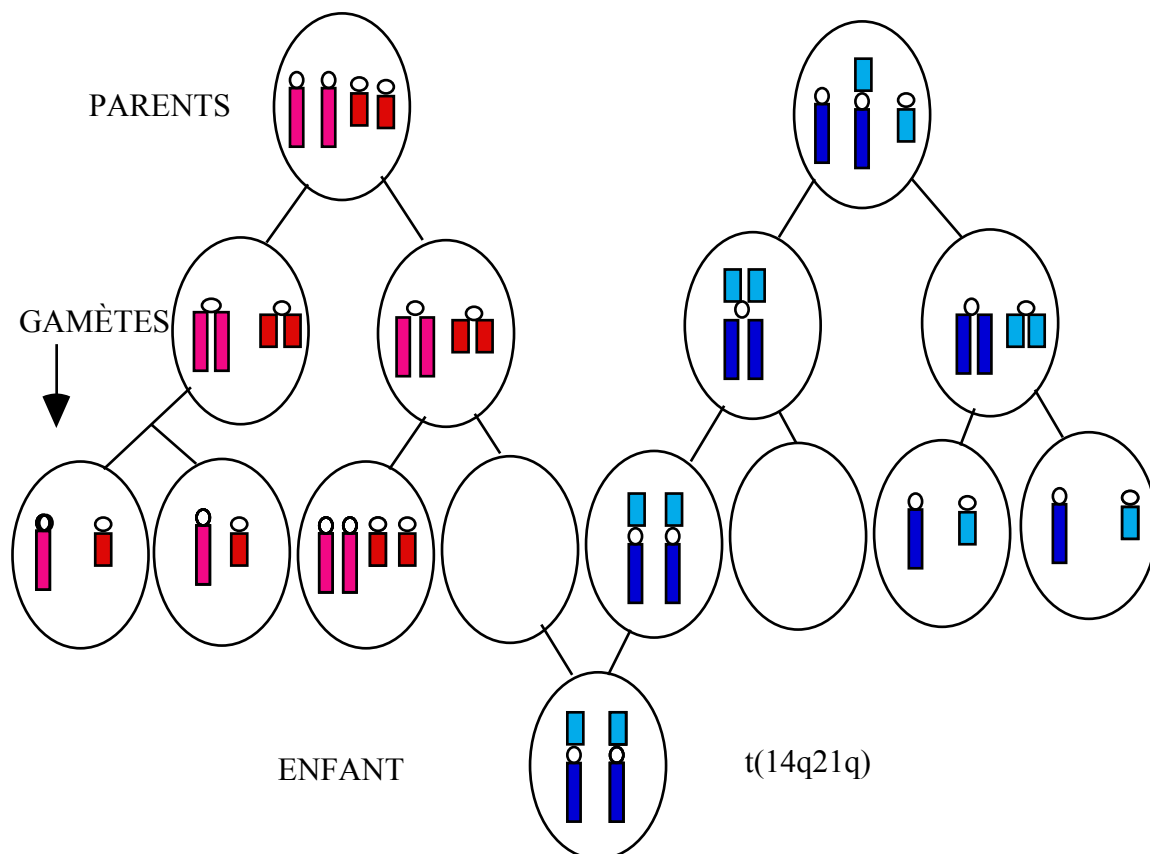


Schéma 15

Plusieurs mécanismes chromosomiques interviennent dans l'apparition de ces disomies. Nous avons vu que la complémentation gamétique qui consiste en la fusion de deux gamètes dont l'un est disomique et l'autre nullosomique pour un chromosome donné a pour effet de corriger deux erreurs méiotiques.

Nous avons vu également que le remaniement mitotique d'une erreur méiotique est un autre phénomène qui intervient au moment de la segmentation de l'oeuf. Lorsqu'au début de la segmentation d'un oeuf trisomique une erreur mitotique survient pour aboutir à deux blastomères, l'un disomique et l'autre tétrasomique, si le clone disomique hérite des deux chromosomes d'un même parent on aboutit à une disomie uniparentale (Schéma 11).

A coté de ces mécanismes la recombinaison mitotique est un phénomène particulier qui aboutit à une disomie uniparentale en même temps qu'à une perte d'hétérozygotie.

Il n'y a pas normalement de recombinaison lors de la mitose, mais on peut toutefois en observer (26) L'exemple le plus simple est celui du mécanisme de formation des yeux vairons.

Au cours du développement embryonnaire, dans la région de la vésicule optique qui donnera naissance à l'iris, peut survenir un échange entre deux chromosomes homologues au niveau du segment où se situe(nt) le (ou les) gène(s) codant pour la couleur des yeux. S'il existe une hétérozygotie pour ces allèles l'un portant le caractère yeux bleus et l'autre yeux marron, une recombinaison mitotique peut aboutir au fait que les cellules filles soient homozygotes pour ce gène (Schéma 16). Il en résultera que le segment de l'iris qui dérivera des cellules homozygotes yeux bleus sera bleu alors que le reste de l'iris sera marron puisqu'il dérivera des cellules porteuses de l'allèle dominant.

Cette perte d'hétérozygotie est maintenant bien connue en oncologie, l'exemple devenu classique étant celui du rétinoblastome (6).

Certains cas de rétinoblastomes sont caractérisés par une microdélétion en 13q14. Cette délétion constitutionnelle s'accompagne, au niveau de toutes les cellules somatiques, d'une diminution de 50% de l'activité de l'estérase D dont le gène est inclus dans le segment délété. Lorsque survient un rétinoblastome on constate que l'activité de l'estérase D est nulle au niveau des cellules tumorales.

La perte d'hétérozygotie a été démontrée par Southern Blot chez des sujets ayant dans leurs cellules somatiques deux allèles différents alors qu'un seul était mis en évidence dans leurs cellules tumorales.

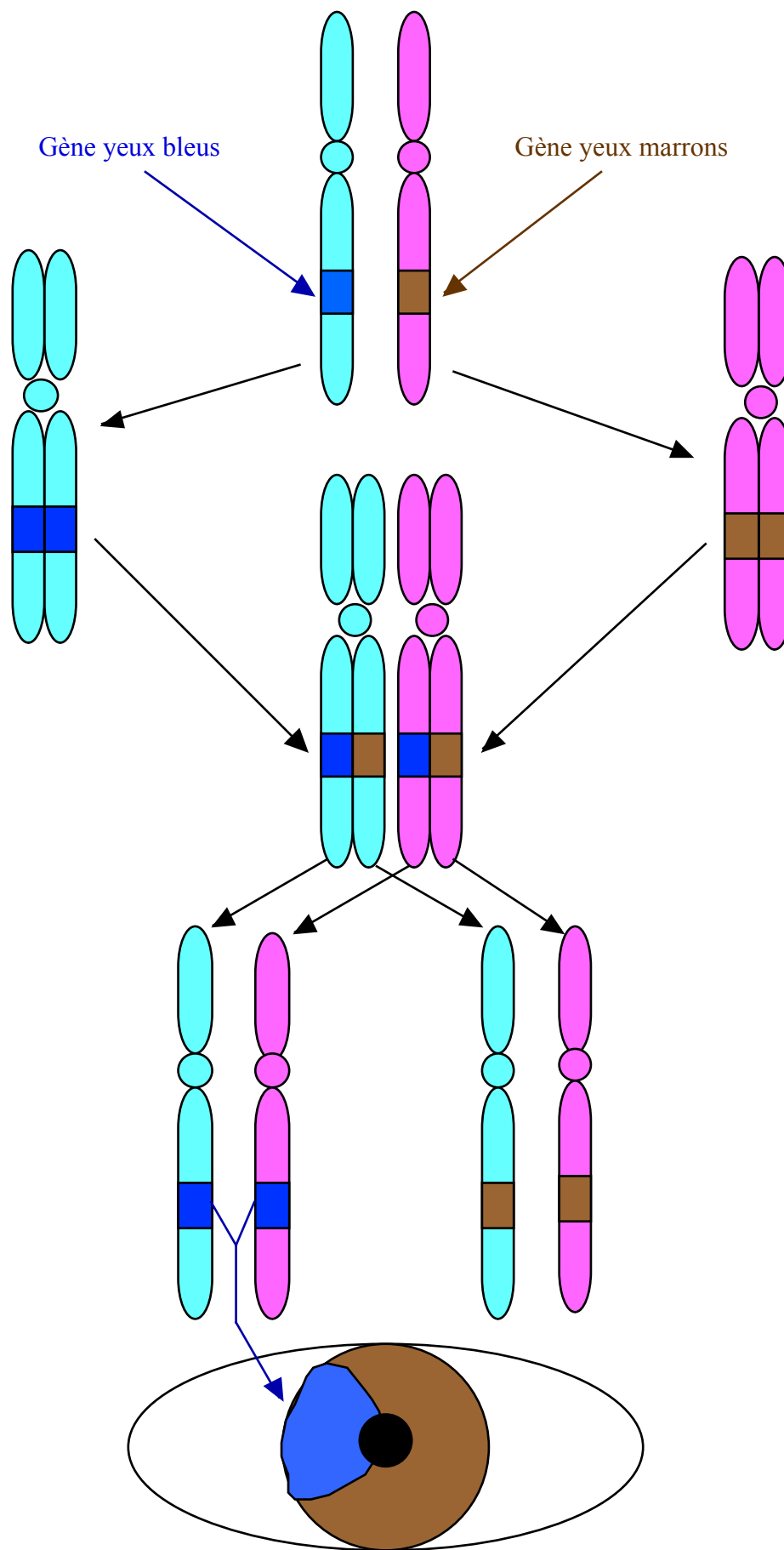
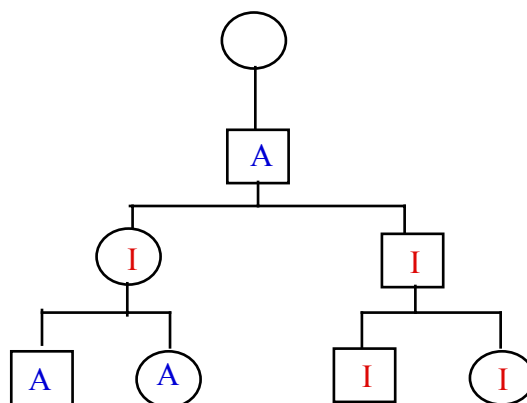


Schéma 16

Ces disomies uniparentales peuvent avoir pour conséquence de faire apparaître un phénotype inattendu en raison de l'existence d'un phénomène particulier qui est l'empreinte génomique parentale.

L'empreinte génomique parentale (imprinting) consiste en une inactivation d'un gène porté par le chromosome transmis par un des deux parents (1). On parle d'empreinte paternelle lorsque le gène est transmis par le père et d'empreinte maternelle lorsque le gène provient de la mère.

Lorsqu'un homme transmet à ses enfants un gène soumis à empreinte paternelle, ce gène sera inactif quel que soit le sexe de cet enfant. Si ce gène est transmis par son fils il sera inactif alors que s'il est transmis par sa fille il se révélera actif (Schéma 17).



Transmission d'un gène soumis à empreinte paternelle

A = actif

I = inactif

Schéma 17

En pathologie, dans le syndrome de BECKWITH-WIEDEMANN dont le gène est localisé sur le chromosome 11, un échange mitotique a été rapporté réalisant une disomie paternelle car il existe une empreinte paternelle sur le chromosome 11. Dans le cas du syndrome de BECKWITH-WIEDEMANN il existe une empreinte paternelle, c'est-à-dire que le gène transmis par le père est inactif. Donc si les deux chromosomes 11 proviennent du père ces gènes ne s'expriment pas et le syndrome apparaît.

La disomie uniparentale fait donc apparaître certaines pathologies en rapport avec l'empreinte parentale. C'est le cas du syndrome de PRADER-WILLY en relation avec une disomie maternelle, et du syndrome d'ANGELMAN secondaire à une disomie paternelle.



En effet, dans un certain nombre de cas on retrouve dans ces syndromes une délétion des bras longs du chromosome 15 expliquant leur apparition, mais dans d'autres cas où on ne trouve pas cette délétion on a pu montrer l'existence d'une disomie uniparentale pour le chromosome 15.

Les disomies permettent de rechercher et de localiser ce phénomène d'empreinte génomique parentale

Des disomies uniparentales sont observées dans les maladies autosomiques récessives, à l'occasion de la duplication d'un polymorphisme cytogénétique, dans la maladie liée à l'X transmise d'un père à son fils, à l'occasion de l'apparition chez une femme d'une maladie liée à l'X, et lorsqu'on met en évidence une mosaïque sur les villosités chorales.

On découvre en étudiant ce phénomène que le génome paternel et le génome maternel ne sont pas toujours égaux, contrairement à ce qu'on pourrait croire. On savait que les distances entre les gènes d'un même chromosome étaient souvent différentes d'un sexe à l'autre sur les cartes factorielles, mais on ignorait qu'un gène actif chez un homme qui l'avait hérité de sa mère pouvait devenir inactif chez sa fille pour se réactiver à la génération suivante parce qu'il était transmis par une femme.

La disomie uniparentale est caractérisée par un équilibre quantitatif de l'apport des deux parents. Nous avons vu que dans les cas heureux cet accident pouvait se révéler bénéfique, mais lorsqu'une pathologie génique ou lorsqu'une empreinte parentale affecte la paire chromosomique concernée, une pathologie est transmise d'une manière qui n'est pas conforme aux lois de Mendel.

**Chapitre sixième :**

*"Où après avoir pu exclure la paternité,  
la génétique exclut la maternité"*

Les groupes sanguins sont des marqueurs génétiques qui ont été utilisés en médecine légale pour l'exclusion de la paternité. En effet, les groupes sanguins du système ABO constituent des marqueurs génétiques. Les allèles A et B s'expriment tous les deux lorsqu'ils sont présents, ils sont codominants; le groupe A est dominant par rapport au groupe O et il en est de même pour le groupe B. Si on établit un tableau de répartition des croisements possibles entre les gamètes, on découvre les différents phénotypes.

♀ ♂	A	B	O
A	AA A	AB AB	AO A
B	AB AB	BB B	BO B
O	AO A	BO B	OO O

Génotype en noir - Phénotype en rouge

Schéma 18

On constate qu'un homme de groupe sanguin O, qui ne peut avoir que des gamètes O, ne peut être le père d'un enfant du groupe AB, et qu'un homme AB ne peut avoir un enfant du groupe O (Schéma 18).

Si l'étude du groupe ABO n'est pas informative, on peut utiliser d'autres groupes sanguins. Cette méthode découle directement des lois de Mendel puisque ces marqueurs génétiques se transmettent selon ces lois.

Sur le plan médico-légal, l'exclusion de paternité est considérée comme une certitude absolue. Or le caractère absolu de cette certitude est démenti par des exemples d'exclusion de maternité. En effet, SEYFRIED, WALEWSKA ET WERBLINSKA (24) rapportent en 1964 le cas d'une femme du groupe O ayant eu une fille A<sub>2</sub>B, laquelle s'étant mariée avec un sujet O a de celui-ci deux enfants A<sub>2</sub>B (Schéma 19). Il s'agit à la première génération d'une exclusion de maternité, suivie à la seconde génération d'une exclusion de paternité tout à fait similaire.

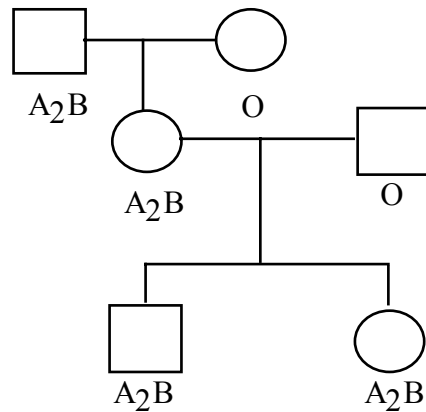


Schéma 19

Cette hérédité atypique a été confirmée par MOULLEC et LE CHEVREL qui ont observé le même phénomène dans une famille sur quatre générations. Ces observations ne sont pas isolées et il semblerait qu'elles soient plus fréquentes au Japon (16).

Cette transmission atypique ne peut s'expliquer par les mécanismes habituels de la recombinaison méiotique. Elle s'explique par une liaison des gènes sur le même chromosome 9. (schéma 20)

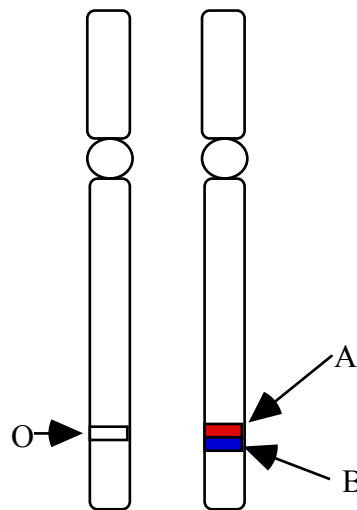


Schéma 20

Ces observations concernent des cas familiaux. Toutefois certaines discordances pourraient s'expliquer dans des cas sporadiques par l'existence d'une disomie uniparentale, si, par exemple, une femme du groupe AB mariée avec un homme du groupe O avait un enfant du groupe O dont les deux chromosomes 9 seraient d'origine paternelle. Une telle situation ne semble pas avoir été décrite à ce jour.

**Chapitre septième :**

*"Où le gène et le chromosome forment  
une association de malfaiteurs"*

Les généticiens médicaux diront que l'union d'un sujet hétérozygote pour un gène récessif et d'un sujet homozygote normal n'ont pas de risque de voir s'exprimer ce gène.

C'est le cas pour la maladie de Hurler, mucopolysaccharidose de type 1. Une observation de cette pathologie (17) va nous montrer que ce n'est pas toujours le cas.

Le 2/7/96, naît un premier enfant d'un couple qui ne présente aucun antécédent particulier. En période néonatale, il est hospitalisé pour un retard de croissance intra-utérin, une dysmorphie, un syndrome malformatif (agénésie du corps calleux, communication inter auriculaire avec sténose modérée de l'artère pulmonaire, hypospadias, cryptorchidie, hernie inguinale, hypoplasie rénale bilatérale avec dysplasie multikystique et reflux, moelle attachée) ainsi qu'une hypotonie globale.

Devant un tel tableau une étude cytogénétique a été réalisée et les caryotypes en bandes RHG et en haute résolution se sont révélés normaux (46,XY).

L'évolution est marquée par un retard staturo-pondéral et psychomoteur et un faciès devenant grossier. Le diagnostic de maladie de Hurler est évoqué et confirmé par un déficit complet en alpha L iduronase dans les leucocytes et le sérum.

Ce diagnostic tout en étant confirmé n'expliquait pas le syndrome polymalformatif observé dès la naissance. Compte tenu de la position du gène IDUA au niveau du chromosome 4 en 4p16.3, il a été décidé de pratiquer une hybridation *in situ* métaphasique avec la sonde D4S96 du syndrome de Wolff-Hirschhorn parce que cette sonde couvre la même région. L'hybridation a montré une délétion sur un des chromosomes 4 de cet enfant. L'hybridation réalisée chez les parents s'est révélée normale montrant que cette délétion est survenue *de novo*.

L'étude moléculaire montre qu'il existe une mutation (297 del A) chez le père, mutation retrouvée chez l'enfant à l'état homozygote.

Nous constatons que cette pathologie récessive a été transmise à l'enfant alors qu'un seul parent était hétérozygote. C'est la délétion survenue *de novo* sur le chromosome maternel qui, privant l'enfant de l'allèle normal, a permis l'expression du gène récessif (Schéma 21).

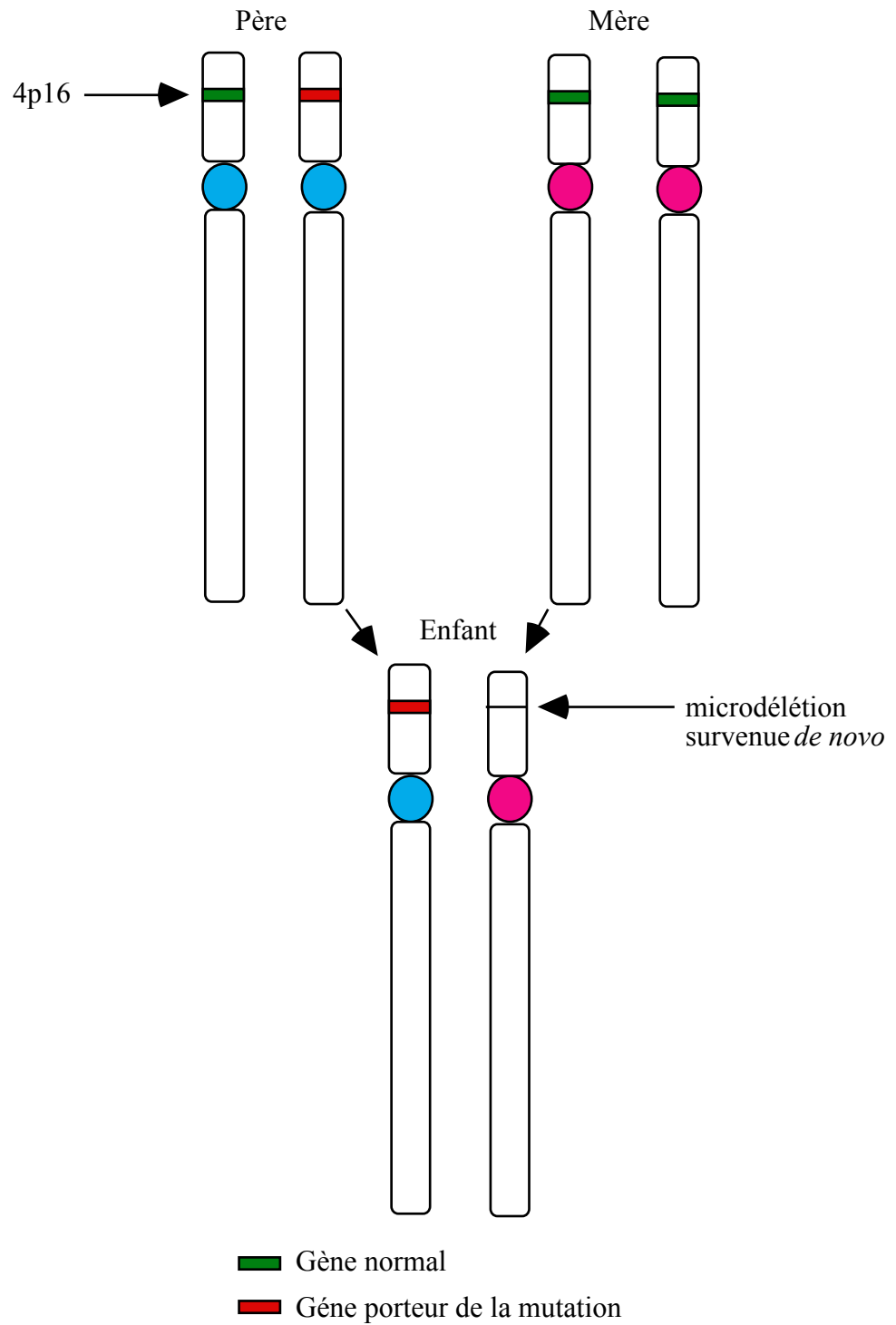


Schéma 21

La transmission d'un caractère récessif lorsqu'un seul parent est hétérozygote (l'autre ayant le caractère dominant à l'état homozygote) n'obéit pas à la règle. Pour expliquer ce phénomène plusieurs hypothèses auraient pu être évoquées telles que la disomie uniparentale ou la survenue d'une mutation du gène dominant. Ici, c'est l'association de deux mécanismes indépendants qui font apparaître le syndrome de Hurler.

**Chapitre huitième :**

*"Où deux malades s'unissent pour  
concevoir un bien portant"*



Nous avons vu, à propos des disomies uniparentales que la complémentation gamétique était capable de corriger une anomalie numérique des chromosomes. Le terme de complémentation s'applique également à l'échelon génique et peut de la même façon avoir un effet correcteur sur la transmission d'une anomalie.

Un système enzymatique intervenant dans un métabolisme est présent dans le patrimoine génétique sous la forme d'un opéron lui-même composé de plusieurs cistrons dont la transcription permettra la synthèse des enzymes qui agiront sur le substrat pour élaborer un produit fini. Ci-dessous est figuré (Schéma 22) un système enzymatique qui comporte n cistrons dont la transcription produit des ARNm dont la traduction permettra la synthèse d'un système d'enzymes. Ce système transformera le substrat en une succession de produits :P1, P2, P3,etc... pour aboutir au produit fini Pn.

### OPÉRON

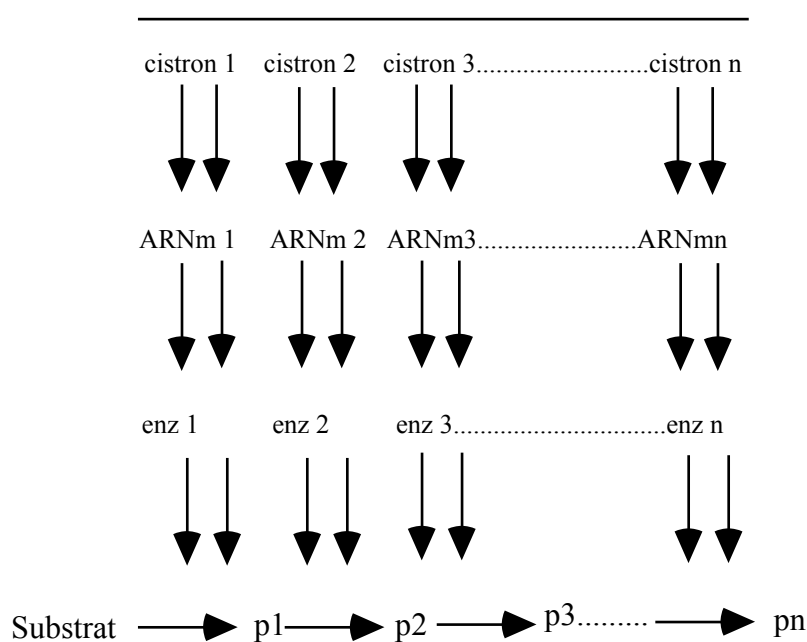


Schéma 22

Si, chez un sujet A, une mutation affecte le cistron 2 (Schéma23) rendant inactive l'enzyme E2, le produit P1 ne pourra pas être transformé en produit P2, et si cette mutation se trouve à l'état homozygote chez un sujet, celui-ci présentera une carence en

produit Pn engendrant des troubles métaboliques. Il sera observé le même trouble si une mutation affecte, chez un sujet B, le cistron 3 à l'état homozygote (Schéma24).

OPÉRON

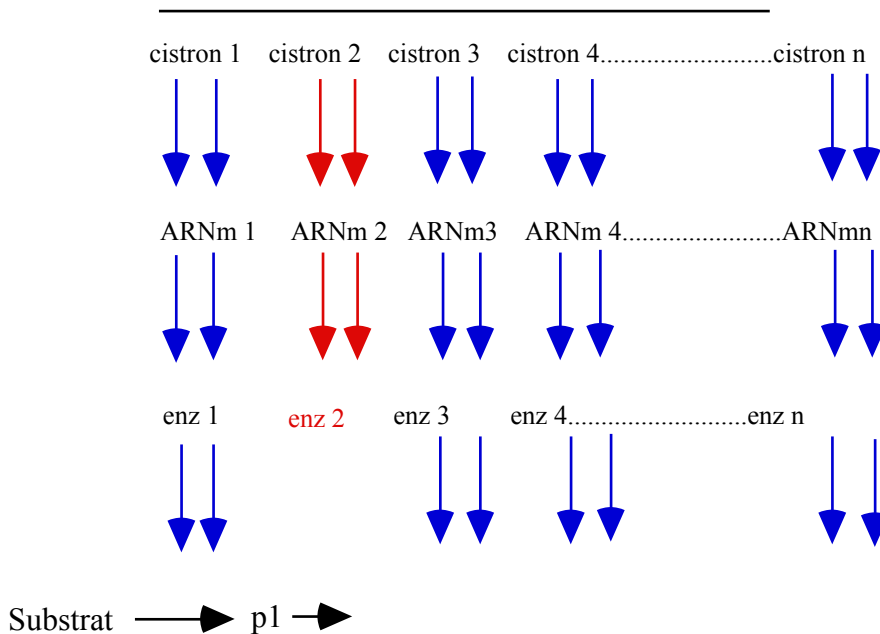


Schéma 23

OPÉRON

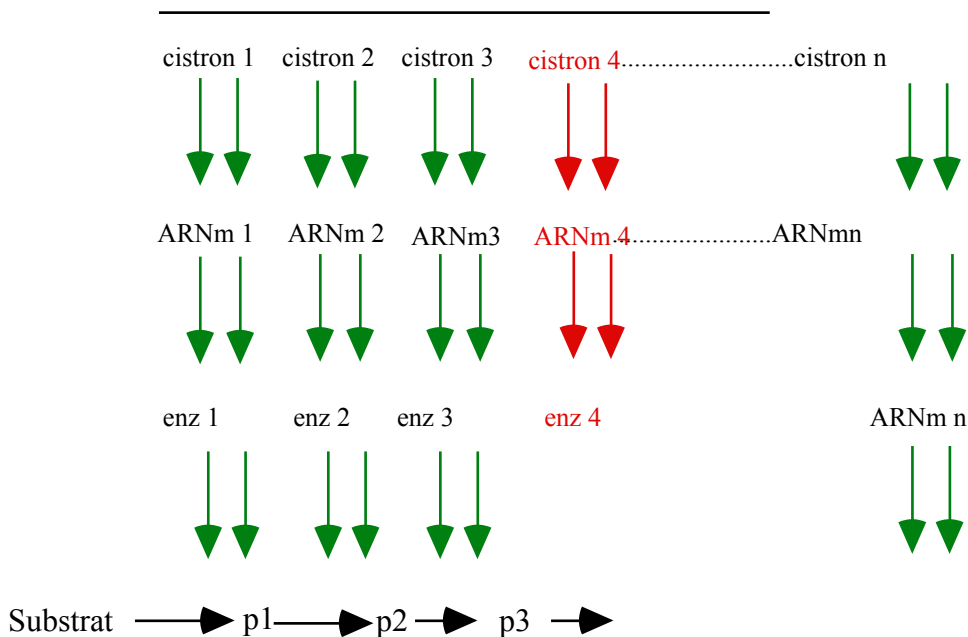


Schéma 24

Une union entre les sujets A et B, tous deux homozygotes, leur permettra d'avoir une descendance indemne de l'affection qu'ils portent. En effet, s'ils transmettent obligatoirement le gène déficient qu'ils portent, cette déficience est compensée par l'apport de l'allèle normal de son partenaire (Schéma 25)

### OPÉRONS

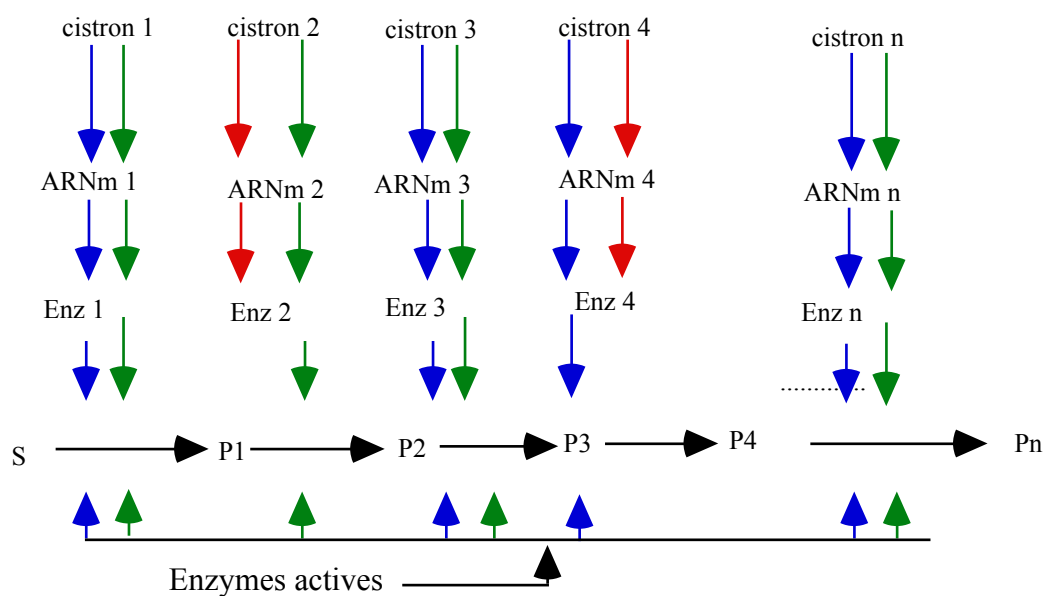


Schéma 25

Ce mode de transmission est en désaccord avec les lois de Mendel si on se contente d'analyser le phénotype de l'individu. Ce mécanisme a fait l'objet de nombreuses études expérimentales (7).

En pathologie humaine les surdités héréditaires constituent un groupe d'affections très hétérogènes, certaines se transmettant sur le mode autosomique dominant, d'autres selon le mode autosomique récessif et, enfin, d'autres sont récessives liées à l'X.

Les couples de sourds-muets ne sont pas rares et il arrive que leur descendance ne soit pas affectée par cette pathologie parce qu'à ce phénotype anormal peuvent correspondre plusieurs génotypes, ce qu'évidemment Mendel n'avait pu prévoir.

**Chapitre neuvième:**

*"Où triomphe le matriarcat"*

Le patrimoine génétique humain est constitué d'un génome paternel et d'un génome maternel, apportant au total quelque 6 milliards de paires de bases, et de génomes apportés par les mitochondries de l'oeuf qui contiennent chacune seulement 16569 paires de bases (12).

Ce contingent mitochondrial peut paraître négligeable par rapport aux 6 milliards de paires de bases apportées par les chromosomes, toutefois ce génome peut, comme le nucléaire, être porteur d'anomalies induisant une pathologie (8,18). Ces pathologies surviennent le plus souvent de manière sporadique et correspondent à des mutations ponctuelles, mais lorsqu'elles sont transmises, elles ont exclusivement une origine maternelle puisque l'homme ne transmet pas ses mitochondries à sa descendance. L'arbre généalogique (Schéma 26) de la transmission d'un diabète lié à une anomalie mitochondriale montre ce mode de transmission particulier (2).

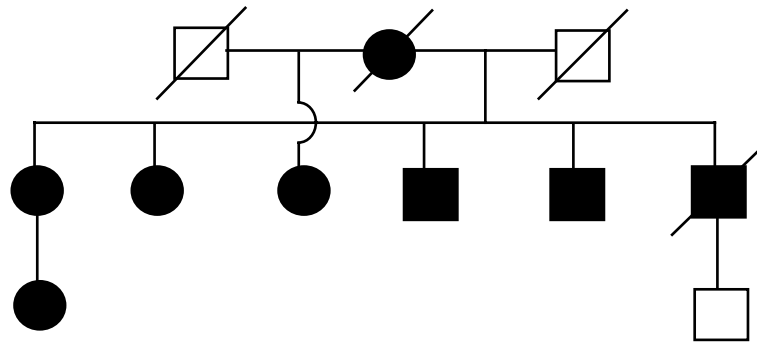


Schéma 26

Ceci pose le problème de la filiation. D'une manière générale, la filiation est traditionnellement patriarcale et patronymique. Mais, sur le plan génétique, un descendant en ligne directe de Charlemagne pourrait n'avoir dans son patrimoine génétique aucun élément commun avec son illustre ancêtre, alors qu'un descendant par les femmes de Berthe au grand pied pourrait affirmer avoir le même patrimoine mitochondrial que l'empereur à la barbe fleurie!

L'ADN mitochondrial (ADNmt) possède la propriété de se conserver sans dommage très longtemps (plusieurs centaines d'années). Cette propriété a permis récemment de résoudre une énigme historique restée jusqu'ici non élucidée.

Le fils de Louis XVI est officiellement mort au Temple le 8 juin 1795. Cette version a été contestée : un enfant mort aurait été substitué au Dauphin. Carl Wilhelm Naundorff qui vivait en Hollande à Delft où il mourut en 1845 prétendait être Louis

XVII, ce qui ne put être ni infirmé, ni confirmé . Récemment, une étude a été entreprise par deux laboratoires (12) pour déterminer à partir de l'analyse de l'ADN mitochondrial si Naundorff était ou non le fils de Louis XVI et Marie-Antoinette.

Un os de Naundorff avait été extrait de son tombeau en 1950. Un fragment de cet os a été prélevé. Les deux laboratoires se sont partagés l'os afin d'en analyser l'ADN mitochondrial.

Des cheveux de Marie-Antoinette et de ses deux soeurs Johanna-Gabriella et Maria-Josepha ont été étudiés ainsi que ceux de Louise-Marie, reine de Belgique, (1812-1850) et de sa fille Charlotte (1840-1927), descendantes en ligne directe par les femmes de Maria-Theresa, mère de Marie-Antoinette (Schéma 27). Par ailleurs, l'étude de l'ADN mitochondrial de la Reine Anne de Roumanie et de son frère André de Bourbon Parme, tous deux descendants de Marie-Antoinette en ligne directe par les femmes, a été réalisé à partir d'un prélèvement sanguin.

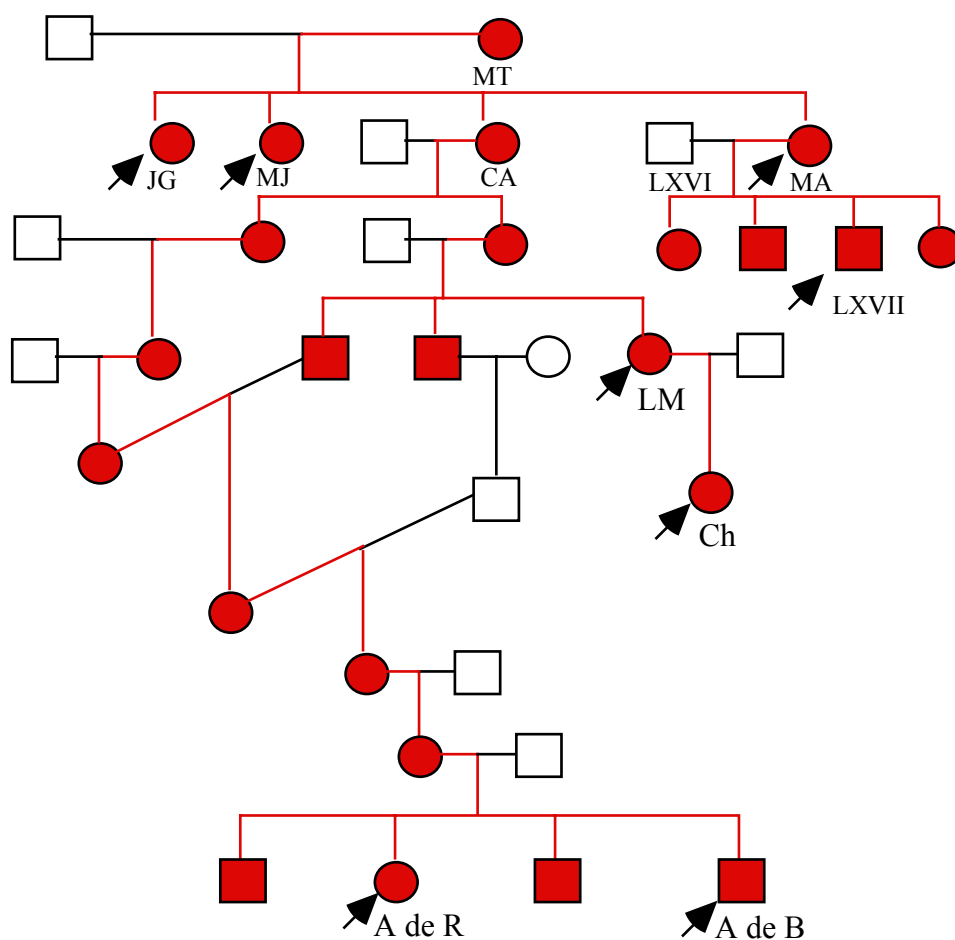


Schéma 27

La comparaison de l'ADNmt du prélèvement osseux de Naundorff et celui des différents membres de la famille de Marie-Antoinette a permis de démontrer que celui-ci n'était pas Louis XVII.

Nous constatons, une fois de plus que des caractères génétiques sont transmis de génération en génération selon des règles qui ne correspondent pas aux lois de Mendel, et qui perturbent, en outre, nos habitudes socioculturelles patriarcales.

**Chapitre dixième :**

*"Où les excès nuisent à la santé"*



Le syndrome caractérisé par un retard mental associé à une fragilité de l'X ou Syndrome de l'X-fragile est comme l'atteste l'anomalie chromosomique, une affection authentiquement génétique mais dont le mode de transmission est resté longtemps un défi aux lois de l'hérédité. En effet, l'anomalie chromosomique associée à ce syndrome qui atteint les hommes, était retrouvé dans certaines familles chez des ascendants de sexe masculin parfaitement normaux (Schéma 28)

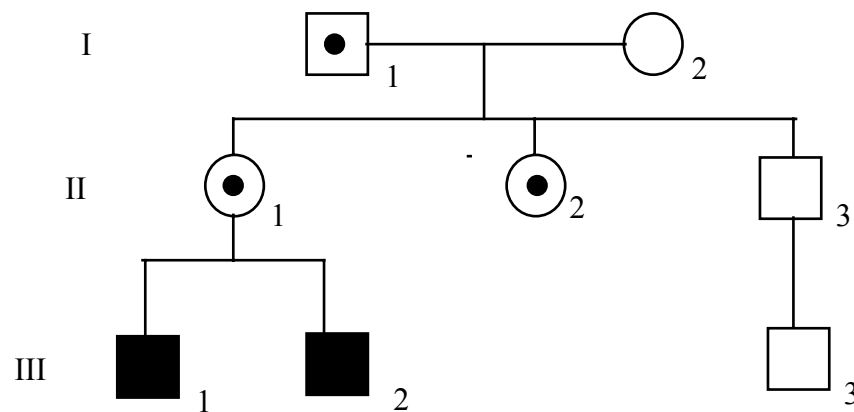


Schéma 28

Les sujets III<sub>1</sub> et III<sub>2</sub> présentent un retard mental et une fragilité de l'X, le sujet I<sub>1</sub> est tout à fait normal mais présente une fragilité de l'X.

Il s'agit en fait d'un phénomène d'anticipation qui est caractérisée par la tendance de certaines maladies dominantes à devenir plus sévères, ou apparaître plus précocement, au cours des génération successives (13).

Il a fallu attendre les études de biologie moléculaire pour comprendre ce phénomène. Dans le cas de l'X fragile, l'analyse génotypique du gène concerné montre qu'il est normalement précédé par une séquence constituée de triplets CGG répétés de 6 à 46 fois. Chez les sujets atteints du syndrome le nombre de répétitions est supérieur à 300. Lorsqu'on examine les ascendants normaux mais présentant la fragilité chromosomique on constate qu'ils ont un nombre de répétitions compris entre 52 et 200. Ici le mode de transmission de cette affection est particulier. Un homme ayant entre 52 et 200 répétitions, qui ne présente aucune manifestation pathologique, est considéré comme "prémuté". A la génération suivante, l'X transmis par ses filles présentera un nombre de répétitions plus important : de 300 à 600. Cet X sera considéré comme "muté" et induira l'apparition d'un retard mental (13).

C'est ainsi que sont définies les mutations instables qui permettent d'expliquer les phénomènes d'anticipation. En effet, on retrouve ces mutations instables dans un certain nombre de maladies comme la dystrophie myotonique, la maladie de Huntington etc..(27)

Dans le cas de l'X fragile, l'excès de triplets répétés inhibe la transcription du gène situé en aval. On pense que cette anomalie entraîne une méthylation du gène qui serait alors inactivé entraînant un retard mental.

Ce cas particulier montre qu'il existe des mécanismes agissant sur l'expression de l'information génétique sans affecter la quantité ou la qualité des gènes qui sont transmis de manière atypique et qui, une fois de plus n'obéissent pas aux lois de Mendel.

## CONCLUSION

S'il est vrai, comme le disent souvent les juristes "qu'une bonne loi est une loi qu'on peut contourner", les lois de Mendel sont certainement de bonnes lois. Mais il en est de la génétique comme du droit, si la loi n'y est pas toujours respectée son détournement peut être tantôt bénéfique, tantôt nuisible.

Si plus de 130 ans après leur énoncé, les lois de Mendel sont heureusement toujours valables, il aura fallu près d'un siècle pour comprendre que la nature n'était pas plus respectueuse que nous des lois, et que, de temps à autre, elle enfreignait les règles de la biologie.

C'est la découverte de cet accident chromosomique qu'est la trisomie 21 qui nous a fait prendre conscience que ce n'était pas avec des dogmes qu'on ferait avancer la génétique mais, bien au contraire, en essayant de comprendre ce qui dérogeait à la règle.

Une expression populaire dit que "le hasard fait bien les choses". Dans le domaine scientifique elle se vérifie, mais le hasard ne suffit pas car on peut dire que de nombreuses découvertes sont le fruit "du hasard et de la curiosité". Il a fallu la curiosité de T.C.HSU pour découvrir le choc hypotonique à partir d'une erreur commise, par hasard, par une de ses techniciennes (cf page 17).

Nous avons vu au long de ces chapitres que chaque entorse aux lois de Mendel était l'occasion de découvrir de nouveaux mécanismes de transmission des caractères héréditaires. L'exemple le plus frappant est peut-être le cas des disomies uniparentales qui ont permis de découvrir l'empreinte génomique parentale.

Il n'en reste pas moins vrai que les lois de Mendel sont toujours d'actualité et constituent le fondement de la génétique, mais lorsqu'on étudie ce qu'elles sont devenues on constate qu'au fil du temps ces lois ont été amendées compliquant ainsi la tâche du généticien. La conséquence est que les problèmes du conseil génétique deviennent de plus en plus compliqués et doivent prendre en considération tous les mécanismes parallèles intervenant dans les transmissions "atypiques" de caractères génétiques.

D'une manière très générale cette étude nous a montré qu'en pratique médicale les attitudes dogmatiques, non seulement sont stérilisantes, mais encore conduisent à des prises de position qui ne sont pas conformes à la réalité. Elle nous a montré également que dans le domaine de la recherche médicale l'important n'était pas ce qui obéissait à la règle mais ce qui s'en écartait. Ce n'est pas en cherchant à savoir pourquoi les malades meurent d'une maladie qu'on en trouvera le traitement mais en essayant de comprendre pourquoi certains guérissent.

Lorsqu'on parle de génétique ou d'hérédité, on évoque inmanquablement les lois de MENDEL. Elles occupent, dans l'histoire de la science, la place particulière réservée à ces lois qu'on peut qualifier de mythiques telles que les lois de la pesanteur, le principe d'ARCHIMEDE, le théorème de PYTHAGORE, le postulat d'EUCLIDE ou la théorie de la relativité d'EINSTEIN.

## BIBLIOGRAPHIE

1 - BABINET C., BARRA J., RENARD J.P.

Le marquage et l'expression différentiels des génomes paternel et maternel : deux conditions nécessaires pour le développement à terme de l'embryon de souris. Médecine/Sciences 1989, **5**, 8-15.

2 - BALLINGER S.W., SHOFFNER J.M., HEDAYA E.V., TROUNCE I., POLAK M.A., KOONTZ D.A., WALLACE D.C.

Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4kb mitochondrial DNA deletion.

Nature Genet 1992, **1**, 11-15.

3 - BELLAMY R.

Genetics and pulmonary medicine. 3. Genetic susceptibility to tuberculosis in human populations.

Thorax 1998, **53**, 588-593.

4 - BELLAMY R.J., HILL A.V.

Host genetic susceptibility to human tuberculosis.

Novartis Found Symp 1998, **217**, 3-13.

5 - BOTHAMLEY G.H.

Genetics and tuberculosis

Thorax 1998, **53**, 1095.

6 - CAVENEE W.K., DRYJA T.P., PHILLIPS R.A., BENEDICT W.F., GODBOUT R., GALLIE B.L., MURPHREE A.L., STRONG L.C., WHITE R.L.

Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma.

Nature, 1983, 305, 779-784.

7 - DAIGNAN-FORNIER B.

Complémentation.

Médecine/Sciences 1998, **14**, 1108-1112.

8 - DREYFUS J.C.

Quand deux chromosomes viennent d'un seul parent... les disomies uniparentales en pathologie.

Médecine/Sciences 1990, **6**, 57-60.

9 - ENGEL E.

A new genetic concept : uniparental disomy and its potential effects, isodisomy.

Ann Genet Med 1980, **6**, 137-143.

10 - FORD C. E., HAMERTON J.L.

The chromosomes in man.

Acta Genet 1956, **6**, 264-266.

11 - HSU T.C.

Mammalian chromosomes in vitro. I. The karyotype of man.

J Hered 1952, **43**, 172.

12 - JEHAES E., DECORTE R., PENEAU A., PETRIE J.H., BOIRY P.A., JILISSEN A., MOISAN J.P., VAN DEN BERGHE H., PASCAL O., CASSIMAN J.J.

Mitochondrial DNA analysis on remains of a putative son of Louis XVI, King of France and Marie Antoinette

Eur J Hum Genet 1998, **6**, 383-395.

13 - KAPLAN J.C., DELPECH M.

Biologie moléculaire et Médecine

Médecine/sciences Flammarion Ed 1993

14 - LEJEUNE J., GAUTIER M. et TURPIN R.

Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens.

C R Acad Sc 1959, **248**, 1721-1722.

15 - LIANG M.H., WONG L.J.

Yield of mtDNA mutation analysis in 2000 patients.

Am J Med Genet 1998, **77**, 395-400.

16 - MOULLEC J., LE CHEVREL P.

A rare variant of B in a human blood sample belonging to group AB.

Nature Lond 1959, **183**, 1733.

17 - ODENT S. , MAIRE I., MICHEZ K., HENRY C., DENEUVILLE E., ROUSSEY M., LE MAREC B.

Une maladie peut en cacher une autre : Maladie de Hurler et syndrome 4p-  
Ann Génét 1998, **41**, 231-232.

18 - PASSAGE G. du.

Les maladies du génome mitochondrial.

Médecine/Sciences 1991, **7**, 172-174.

19 - QUAN F., JANAS J., TOTH-FEGEL S., JOHNSON D.B., WOLFORD J.K.,  
POPOVICH B.W.

Uniparental disomy of the entire X chromosome in a female with Duchenne muscular  
dystrophy.

Am J Hum Genet 1997, **60** 160-165.

20 - RACE R.R., SANGER R.

Les groupes sanguins chez l'homme.

Masson et Cie ed 1970.

21 - ROCKMAN-GREENBERG C., RAY M., EVANS J.A., CANNING M.,  
HAMERTON J.L.

Homozygous robertsonian translocation in a foetus with 44 chromosomes.

Hum Genet 1982, **61**, 181-184.

22 - RULLIÈRE R.

Histoire de la Médecine.Masson Editeur, Paris, 1981.

23 - SERRE J.L.

La genèse de l'oeuvre de Mendel.

La Recherche 1984, **15**, 1072-1080.

24 - SEYFRID H., WALESKA I. and WERBLINSKA B.

Unusual inheritance of ABO group in a family with break B antigens.

Vox Sang 1964, **9**, 268-277.

25 - SPENCE J.E., PERCIACCANTE R.C., GREIG G.M., WILLARD H.F., LEDBETTER D.H., HEJTMANCIK J.F., POLLACK M.S., O'BRIEN W.E., BEAUDET A.L.

Uniparental disomy as a mechanism for human genetic diseases.  
Am J Hum Genet 1988, **42**, 217-226.

26 - STERN C.

Somatic crossing-over and segregation in drosophila melanogaster.  
Genetics 1936, **21** 625-730

27 - STRACHAN T., READ A.P.

Génétique moléculaire humaine.  
Médecine/science Flammarion Ed 1998

28 - TERAN ESCANDON D., TERAN ORTIZ L., CAMARENA OLVERA A., GONZALES AVILA G., VACA MARIN M.A., GRANADOS J., SELMAN M.

Human leucocyte antigen-associated susceptibility to pulmary tuberculosis : molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in mexican patients.

Chest 1999, **115**, 428-433.

29 - TJIO J.H., LEVAN A.

The chromosome number of man.  
Hereditas 1956, **42**, 1-6.

30 - VIDAUD D., VIDAUD M., PLASSA F., GAZENGEL C., NOEL B., GOOSENS M.  
FATHER-TO-SON TRANSMISSION OF HEMOPHILIA A DUE TO UNIPARENTAL DISOMY.

Am J Hum Genet 1989, **45** suppl. A, 226.

31 - VOSS R., BEN SIMON E., AVITAL A.

Isodisomy of chromosome 7 in a patient with cystic fibrosis : could uniparental disomy be common in humans ?

Am J Hum Genet 1988, **42**, 217-226.

32 - WARBURTON D.

Uniparental disomy : a rare consequence of the high rate of aneuploidy in human gametes.

Am J Hum Genet 1988, **42**, 215-216.



33 - WINNIWARTER H. de  
Etudes sur la spermatogenèse humaine.  
Arch Biol 1912. **27**, 91-189.

## TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	p 1
INTRODUCTION.....	p 2
Chapitre premier	
<i>"Où naquit la génétique "</i> .....	p 3
Chapitre deuxième	
<i>"Où les principes de la génétique sont énoncés"</i> .....	p 7
Chapitre troisième	
<i>"Où apparaissent les premières discordances"</i> .....	p 11
Chapitre quatrième	
<i>"Où un petit chromosome bouleverse la génétique humaine"</i> .....	p 16
Chapitre cinquième	
<i>"Où deux chromosomes homologues proviennent d'un seul parent"</i> .....	p 19
Chapitre sixième	
<i>"Où après avoir pu exclure la paternité, la génétique exclut la maternité"</i> .....	p 31
Chapitre septième	
<i>"Où le gène et le chromosome forment une association de malfaiteurs"</i> .....	p 34
Chapitre huitième	
<i>"Où deux malades s'unissent pour concevoir un bien portant"</i> .....	p 37
Chapitre neuvième	
<i>"Où triomphe le matriarcat"</i> .....	p 41
Chapitre dixième	
<i>"Où les excès nuisent à la santé"</i> .....	p 45
Conclusions.....	p 48
Bibliographie.....	p 50