La génétique et les rayonnements ionisants

1^{re} partie

Génétique et maladies héréditaires (*)

B. DUTRILLAUX (**)

(Manuscrit reçu le 8 mai 1980)

RÉSUMÉ

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est le véhicule chimique de l'hérédité. Très schématiquement, chaque caractère héréditaire est déterminé par un court segment de la molécule d'ADN appelé gène. Il existe des systèmes de régulation du fonctionnement des gènes. L'ADN est localisé dans les chromosomes qui peuvent être analysés au microscope. Le nombre et la forme des chromosomes sont assez caractéristiques d'une espèce donnée. La nôtre en possède 46, soit 23 paires. Les anomalies du matériel héréditaire peuvent être qualitatives, elles affectent alors un seul gène et se traduisent par des maladies de gravité variable. Elles peuvent être aussi quantitatives, et porter sur l'absence ou l'excès d'un chromosome ou d'un segment de chromosome. Les maladies qui en résultent sont presque toujours très graves, le mongolisme en étant un exemple bien connu. La transmission de ces caractères héréditaires se fait selon des modes variés, qui sont analysés. Le changement d'une forme normale en une forme anormale d'un gène ou d'un chromosome s'appelle mutation. C'est un événement rare, mais l'effet des mutations s'accumule. On peut estimer qu'à la naissance, près de 10 % des enfants ont au moins un caractère héréditaire anormal, mais une grande partie de ces caractères n'induisent pas une vraie maladie. La fréquence des anomalies est beaucoup plus grande à la conception, beaucoup d'embryons ou fœtus anormaux étant éliminés par fausses couches.

(*) **Note de la Rédaction.** — *Nous avons pensé que cet article sera très utile pour les lecteurs de notre revue car le problème des effets génétiques des rayonnements ionisants est un des problèmes essentiels qui se posent à la radioprotection. Ce texte peut, bien entendu, paraître d'une lecture difficile à ceux qui ne sont pas familiarisés avec la génétique, mais il s'agit d'un document de base.*

Pour ceux qui souhaiteraient des précisions supplémentaires ou qui voudraient compléter leurs connaissances dans ce domaine, nous envisageons de faire regrouper, dans un courrier des lecteurs, les réponses aux demandes d'éclaircissements sur certains points développés dans les deux parties de cet article.

(**) Institut de progénèse, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris.

ABSTRACT

The desoxyribonucleic acid (DNA) is the chemical vehicle of heredity. Very roughly, each hereditary character is determined by a short segment of the DNA molecule called gene. Gene operations are governed by regulating systems. The DNA is located in the chromosomes, easily analysed by light microscopy. The chromosome number and form are fairly characteristic of a species. Ours has 46 chromosomes, *i.e.* 23 pairs. Anomalies of the hereditary stock can be qualitative: affecting one gene they are expressed by diversely serious diseases. They can be quantitative and bear on the lack or excess of a chromosome or a segment of chromosome; most often, resulting diseases are very serious; Downs's syndrome is a well-known example. The various modes of transmission of these hereditary characters are analysed. The change of a chromosome or a gene from a normal to an abnormal form is called a mutation. It occurs scarcely, but the effects of mutations accumulate. At birth, nearly 10% of children should have one abnormal hereditary character at least, however most of these characters do not induce a true disease. Anomalies are more frequent at conception, many abnormal embryos or fetuses being eliminated by miscarriages.

INTRODUCTION

La génétique est la science traitant de la transmission des caractères héréditaires, normaux ou pathologiques ⁽¹⁾. Elle a accompli, durant la dernière vingtaine d'années, des progrès considérables, grâce en particulier à l'accroissement des moyens de diagnostic. Ces moyens s'appliquent non seulement aux malades eux-mêmes mais aussi aux « malades potentiels » risquant de développer un jour une affection, ainsi qu'aux fœtus susceptibles d'être anormaux, et même aux couples « risquant » de concevoir un enfant anormal.

Cependant, la rapidité des progrès n'est pas homogène. Par exemple, lorsqu'un enfant naît porteur d'une affection héréditaire, la médecine est presque complètement désarmée devant les manifestations de sa maladie. Ce déséquilibre entre diagnostic et thérapeutique est un caractère propre à l'état actuel de nos connaissances en pathologie génétique.

La prise de conscience de l'existence de toute une série de maladies incurables qui ne sont pas nouvelles, mais seulement nouvellement connues, a ainsi engendré une préoccupation de l'opinion et une juste et profonde réaction envers les risques génétiques et les facteurs propres à les accroître. Dans les

⁽¹⁾ Il faut bien remarquer que les malformations pouvant survenir *après* la conception, durant le développement des embryons et fœtus, par exemple sous l'effet de certaines drogues absorbées ou d'irradiations à dose élevée subies par des femmes en état de grossesse, ne sont pas du domaine de la génétique car l'hérédité y est tout à fait étrangère. Il n'en sera donc pas question dans cette note.

développements qui suivent nous nous efforcerons de répondre aux questions suivantes :

— Quels sont les supports biologiques de l'hérédité? Comment se transmettent les caractères à travers les générations successives? Quelles sont les anomalies de cette transmission? Quelles maladies peuvent en résulter?

— Que sait-on des effets génétiques des rayonnements ionisants?

1. LES SUPPORTS BIOLOGIQUES DE L'HÉRÉDITÉ

1.1. LES CELLULES VIVANTES

Qu'il pèse quelques milligrammes ou quelques tonnes, le corps des êtres vivants est constitué des mêmes éléments fondamentaux : les cellules. Celles-ci, délimitées par une membrane, sont assemblées pour former les différents tissus et organes.

Cependant, à l'origine, chaque individu, quelle que soit l'espèce à laquelle il appartienne, n'est constitué que par une seule de ces cellules : l'œuf fécondé. Celui-ci contient un cytoplasme, qui est le suc où s'effectuent les réactions chimiques, sources à la fois de l'énergie et de molécules structurales nécessaires à la multiplication des cellules. Il contient aussi un noyau, où se trouve concentrée sous une forme moléculaire la quasi-totalité de l'information qui va permettre le développement de l'individu (le matériel héréditaire).

Chez les êtres les plus simples, l'individu ne restera constitué que d'une seule cellule. Les bactéries sont des exemples bien connus d'êtres monocellulaires. Chez les pluricellulaires, il y aura une période de formation et de croissance, pendant laquelle les organes prendront forme et, en particulier, la lignée *germinale* (cellules sexuelles) se différenciera des autres tissus dits *somatiques* (tout le reste du corps). Cette croissance résultera, bien entendu, de la prolifération des cellules qui se diviseront selon un mode conservateur de sorte que les deux cellules filles auront reçu toute l'information que possédait la cellule mère.

Toutefois, aussi précise que soit la reproduction cellulaire, il existe une certaine variation des caractères, car le système de duplication n'est pas infallible. Ces « bavures » appelées mutations affectent le matériel héréditaire. Si elles touchent une cellule somatique, elles pourront n'avoir aucune conséquence, ou bien entraîner une dégénérescence dont le cancer est peut-être un aspect. Si elles touchent une cellule germinale, celle-ci pourra éventuellement être fécondée et donner naissance à un enfant anormal.

Pour mieux comprendre comment ces mutations surviennent, il faut, d'abord, rappeler quelques notions sur la structure du matériel héréditaire. Il est d'usage de se rapporter aux organismes vivants les plus élémentaires tels que les bactéries et les virus. Presque toutes les découvertes de la biologie moléculaire ont été réalisées sur ces matériels, et de nombreux travaux montrent qu'il n'existe pas de différence fondamentale entre les systèmes génétiques des bactéries et des mammifères, malgré des variations quantitatives et quali-

tatives importantes, accumulées au cours des dizaines de millions d'années d'évolution.

1.2. LA MOLÉCULE D'ADN

Il existe une unanimité, aujourd'hui, dans le monde scientifique, pour considérer que la molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique) est l'élément essentiel du matériel génétique. Très schématiquement, cette molécule comprend une double chaîne qui est constituée de sucre (le désoxyribose) et d'acide phosphorique. Sucre et acide phosphorique sont alternés des millions de fois dans chaque molécule, pour former les montants d'une échelle, dont les « barreaux » sont composés de bases. Ces bases sont au nombre de quatre : l'adénine (A), la thymine (T), la guanine (G) et la cytosine (C) si l'on excepte quelques autres bases rares. Les séquences formées par ces quatre bases AAT, GAC, TAG, etc., vont permettre la reconnaissance d'une information qui se répercutera sur la synthèse des composants cellulaires par de nombreuses étapes qu'il ne nous appartient pas de détailler ici. La plupart de ces composants sont des protéines, molécules constituées par de longues chaînes d'acides aminés repliées sur elles-mêmes.

Pour schématiser à l'extrême, disons que la succession de trois bases (*triplet*) code un acide aminé, brique élémentaire d'une protéine. A une séquence de triplets donnée correspondra une séquence d'acides aminés donnée, laquelle aboutira à la composition d'une protéine spécifique. Rappelons ici que les protéines sont non seulement une partie essentielle des composants structuraux de la cellule, mais aussi et même surtout, que beaucoup d'entre elles ont une fonction d'enzyme, c'est-à-dire de catalyseur. La catalyse enzymatique permet l'essentiel des réactions chimiques de la cellule et, par voie de conséquence, du métabolisme, c'est-à-dire de l'ensemble des fonctions vitales de tout individu (digestion, respiration, production d'énergie, etc.). L'ensemble des triplets qui codent une protéine correspond à ce qu'on appelle un *gène*. Ainsi, pour une protéine de 500 acides aminés, le gène comprendra 500 triplets, donc 1 500 *nucléotides* (le nucléotide est formé par l'association d'une base avec le désoxyribose et l'acide phosphorique).

On sait depuis peu qu'en plus de ces triplets, de nombreux autres nucléotides sont intercalés, de telle sorte que l'espace couvert par un gène de 1 500 nucléotides « efficaces » comprendra, en réalité, un segment beaucoup plus long sur la molécule d'ADN. Le rôle des segments de nucléotides intercalés (appelés *introns*) est pour l'instant inconnu.

A côté de ces gènes structuraux, il existe aussi des systèmes de régulation. Ces systèmes font intervenir plusieurs gènes qui peuvent commander la mise en route (transcription) de la synthèse protéique (ce sont des *opérateurs*) ou encore commander son arrêt (*répresseurs*). Le fonctionnement de plusieurs gènes codant des protéines enzymatiques intervenant dans de mêmes réactions chimiques est généralement commandé par un seul système de régulation. On appelle *opéron* l'ensemble des gènes structuraux commandés par un

FIG. 1. — Caryotype de l'homme. Chaque chromosome existe en double exemplaire, l'un venant du père, l'autre de la mère. La femme possède deux chromosomes X, mais pas d'Y.

même système de régulation. Au total, un assez long segment d'ADN sera donc nécessaire pour contenir l'opéron et les nombreux introns.

1.3. LES CHROMOSOMES

Aussi long qu'il soit, le segment d'ADN correspondant à un opéron est encore minuscule à l'échelle chromosomique. Le chromosome est un petit composant du noyau cellulaire. Il comprend une molécule d'ADN à laquelle sont étroitement associées des protéines.

Les chromosomes se reconnaissent par leur taille. On les classe habituellement du plus grand au plus petit. L'ensemble des chromosomes d'une cellule, ainsi ordonnés, constitue le caryotype (*fig. 1*). A la phase de la cellule où ils sont observés, c'est-à-dire à la mitose (*voir plus loin*), les chromosomes sont dédoublés, constitués de deux chromatides reliées en un point appelé centromère. La position du centromère détermine la forme du chromosome, en X, en V ou intermédiaire. Elle permet aussi de distinguer des bras courts et des bras longs. Par exemple, le chromosome 21, qui a une forme en V possède de tout petits bras courts. Enfin, par des techniques appropriées, on peut faire apparaître des bandes plus ou moins sombres sur les chromatides, permettant d'apparier et de classer les chromosomes avec sûreté.

Chez l'homme, le caryotype comprend 46 chromosomes, c'est-à-dire 23 paires, chaque lot de 23 chromosomes provenant de l'un des parents. Chaque gène se trouve donc au moins en double exemplaire. Remarquons l'existence d'une paire particulière de chromosomes, dénommés *chromosomes sexuels*. Chez l'espèce humaine et beaucoup d'animaux, les deux chromosomes sexuels sont semblables pour l'organisme femelle, constituant une paire de chromosomes X, tandis que pour l'organisme mâle, l'un des chromosomes est différent de ceux des femelles; il s'agit du chromosome Y (*fig. 1*).

La quantité totale d'ADN par cellule humaine est environ 1 000 fois plus grande que celle d'une bactérie. Et pourtant, dans une simple bactérie, existe l'essentiel des gènes, c'est-à-dire l'essentiel de la chimie nécessaire aux êtres vivants.

1.4. LA RÉPLICATION DU MATÉRIEL GÉNÉTIQUE. LA MITOSE ET LA MÉIOSE

La bactérie et la cellule humaine ont une autre propriété commune. Toutes deux sont capables de se dédoubler pour donner deux copies conformes. Ce dédoublement concerne aussi, et surtout, la molécule d'ADN (on dit qu'elle se duplique ou se réplique). A un moment du cycle cellulaire, il y aura, en prenant chaque brin de la molécule d'ADN comme modèle, une synthèse qui aboutira à la formation de deux molécules-filles, chacune étant donc composée d'un brin de la molécule-mère et d'un brin nouvellement formé. Ce processus s'appelle, pour cette raison, une *réplication* semi-conservative. Sauf exceptions, les deux molécules-filles sont identiques entre elles, et identiques à la cellule-mère. Dans le tissu somatique, ces divisions cellulaires

— ou *mitoses* — vont permettre la croissance des organes, et leur maintien par renouvellement des vieilles cellules. A la fin d'une mitose, tous les chromosomes se sont dédoublés en deux chromatides, et celles-ci se séparent, devenant les chromosomes des deux cellules-filles qui se cloisonnent ensuite. Le cycle cellulaire complet dure moins de 20 heures dans un tissu en prolifération.

La *méiose* est un autre processus de division cellulaire, spécifique aux cellules germinales. Elle se caractérise, entre autres, par deux divisions cellulaires successives sans duplication du matériel chromosomique. Ceci aboutit à envoyer dans les cellules sexuelles matures (gamètes) un stock chromosomique diminué de moitié : il est dit haploïde (phénomène de réduction). En plus de ces ségrégations chromosomiques, un brassage des gènes survient au début de la méiose par suite d'échanges de matériel entre chromosomes homologues.

2. LES ANOMALIES DU MATÉRIEL HÉRÉDITAIRE

Au cours de la vie d'une cellule, qu'elle soit germinale ou somatique, des modifications diverses de son matériel génétique peuvent survenir. Ces modifications s'appellent toutes des *mutations*. Ce nom s'applique, en fait, à de nombreux changements dont la nature et les conséquences sont très différentes.

2.1. LES MUTATIONS PONCTUELLES

Dans cette catégorie sont comprises toutes les modifications qui n'atteignent qu'un seul gène. Parmi ces modifications, seules seront reconnues celles qui entraînent l'apparition d'un caractère nouveau, qui est souvent défavorable. En effet, la modification de la molécule d'ADN elle-même reste très difficile à déceler.

Par contre, il est moins difficile de reconstituer la modification en analysant la protéine formée. On sait qu'il suffit qu'une seule base de l'ADN soit absente, ou dédoublée, ou encore remplacée par une autre pour qu'un caractère anormal puisse apparaître. Des lésions un peu plus étendues, comme la perte de plusieurs bases, peuvent aussi survenir. Cependant, toute lésion de l'ADN n'entraînera pas nécessairement la modification d'une protéine et donc d'un caractère. Nous avons vu qu'une petite partie seulement de l'ADN codait effectivement pour la synthèse protéique.

D'autre part, on sait aujourd'hui qu'une grande partie des lésions de l'ADN est immédiatement réparée par des enzymes spécialisées. Cette notion nouvelle est très importante; ses mécanismes sont complexes et encore incomplètement connus. En définitive, seule une petite fraction des lésions primaires se transmettra aux cellules filles.

Dans le tissu somatique, ces mutations sont peut-être en rapport avec le vieillissement et la cancérisation. Dans le tissu germinale, elles sont suscep-

tibles de faire apparaître un caractère nouveau, souvent anormal, dans la descendance.

La fréquence avec laquelle apparaissent les mutations reste assez mal connue. Au niveau des cellules sexuelles (ou gamètes), on estime qu'un gène donné a une probabilité de mutation de l'ordre de $1/100\ 000$ par gamète. Le nombre de gènes portés par les mammifères, et donc par notre espèce, est également assez mal connu. Approximativement, il serait compris entre 5 000 et 50 000.

Bien que ces données soient imprécises, on voit immédiatement qu'une cellule sexuelle a une chance de $1/2$ à $1/20$ d'être porteuse d'une mutation. Cette fréquence globale est loin d'être négligeable, et les conséquences de ces mutations sont, en partie, responsables de l'hétérogénéité des individus, tant sur le plan de la santé (mutations pathologiques) que de la simple variation physique.

Homozygotes et hétérozygotes. Un même gène existe habituellement sous plusieurs formes qui « codent » pour une information légèrement différente. Si les deux formes du même gène possédées par un individu sont identiques, l'individu est dit homozygote pour le gène, sinon il est dit hétérozygote. On sait que les populations naturelles, humaines et animales, sont hétérozygotes pour beaucoup de gènes. On verra, plus loin, les relations éventuelles entre les états homozygotes, hétérozygotes et la pathologie.

2.2. LES MUTATIONS CHROMOSOMIQUES

Ces changements surviennent à un tout autre niveau du matériel héréditaire, du moins en apparence. Deux catégories doivent être distinguées.

2.2.1. Les aneuploïdies

Dans cette rubrique sont rangées toutes les anomalies quantitatives des chromosomes. Elles surviennent par suite d'une malségrégation, c'est-à-dire d'une mauvaise répartition des deux lots chromosomiques lors de la division cellulaire. Il en résulte que, dans une cellule fille, un chromosome sera manquant : on parlera de *monosomie*, et dans l'autre cellule fille, un chromosome sera excédentaire : on parlera de *trisomie*. Les termes monosomie et trisomie sont utilisés car normalement, nous l'avons vu, chaque chromosome est en double exemplaire : disomie.

Si la malségrégation survient lors de la formation des cellules sexuelles (fig. 2), celles-ci, qui ont subi la réduction de leur nombre chromosomique, seront soit nullosomiques, soit disomiques pour le chromosome considéré, au lieu d'être monosomiques. Après fécondation, l'œuf sera soit monosomique, soit trisomique au lieu d'être disomique.

D'une façon générale, les monosomies sont peu compatibles avec la survie. De ce fait, les anomalies numériques des chromosomes observés à la naissance seront essentiellement des trisomies.

FIG. 2. — Schéma très simplifié d'une ségrégation normale et d'une malségrégation des chromosomes 21, lors de la fabrication des cellules sexuelles maternelles. Il en résulte la formation d'enfants normaux (disomie) ou anormaux. Parmi ces derniers, on n'observera que des trisomiques 21 (mongoliens) car la monosomie n'est pas compatible avec la vie.

2.2.2. Les remaniements de structure (fig. 3 à 6)

Des chromosomes normalement indépendants peuvent fusionner (fig. 3) ou encore échanger un segment (fig. 4). Il s'agit alors de *translocations*. Il se peut encore qu'un seul chromosome soit atteint, et qu'il subisse une perte de segment ou *délétion* (fig. 5) ou encore un changement de morphologie ou *inversion* (fig. 6). Souvent, les remaniements n'entraînent pas de perte ou de gain. Ils sont dits équilibrés; de tels remaniements n'affectent pas leur porteur, mais ils risquent d'entraîner secondairement des anomalies chez les descendants, comme nous le verrons plus loin.

A l'inverse des mutations ponctuelles, les mutations chromosomiques peuvent être décelées par analyse au microscope.

La fréquence globale des trisomies résultant d'une simple malségrégation n'excède pas 1 sur 300 chez les nouveaux-nés. Presque tous les cas connus peuvent être considérés comme des mutants et non des descendants de mutants puisque la reproduction des sujets atteints est exceptionnelle.

Le taux de mutation des remaniements de structure, estimé à partir des nouveaux-nés, est de l'ordre de 2.10^{-4} par gamète par génération.

FIG. 3. — Schéma d'une *fusion* entre deux chromosomes (14 et 21, par exemple. Ici, le risque de trisomie 21, pour la descendance est de l'ordre de 3 p. 100 pour les hommes porteurs et de 15 p. 100 pour les femmes porteuses.

FIG. 4. — Schéma d'une *translocation* réciproque équilibrée. Le sujet porteur est en général normal, mais il risque d'avoir des enfants anormaux si les chromosomes remaniés ne se transmettent pas correctement à la méiose. Le risque, selon les cas, varie de 0 à 100 p. cent, mais se situe généralement autour de 10 p. 100.

FIG. 5. — Schéma d'une *délétion*. Ce remaniement ne se transmet que très exceptionnellement, car les sujets atteints sont anormaux et ne se reproduisent pas.

FIG. 6. — Schéma d'une *inversion* péricentrique (autour du point de jonction des bras chromosomiques). Ce remaniement peut entraîner aussi la naissance d'enfants anormaux dans la descendance des sujets porteurs, à la suite de processus complexes de la méiose.

En réalité, ces taux sont très sous-estimés, car la plupart des anomalies chromosomiques déséquilibrées entraînent des fausses couches, et passent donc inaperçues par la seule analyse des enfants.

3. LA PATHOLOGIE GÉNÉTIQUE

Les anomalies du matériel héréditaire peuvent engendrer des maladies, dont l'ensemble constitue la pathologie génétique. Comme nous l'avons fait pour présenter les mutations, il est ici nécessaire de séparer la pathologie génique (résultant des mutations ponctuelles) de la pathologie chromosomique que de nombreux points opposent.

3.1. LES MALADIES DÉTERMINÉES PAR DES GÈNES

Ce type de maladie apparaît lorsqu'un gène est incapable de remplir sa fonction. C'est une anomalie *qualitative* du matériel héréditaire, et qui s'exprime, schématiquement, par l'impossibilité de fabriquer une enzyme intervenant à une étape quelconque d'un métabolisme. Ces anomalies géniques sont de gravité variable, allant du simple caractère morphologique bénin, comme une phalange trop courte ou mal articulée, aux troubles gravissimes, incompatibles avec une survie prolongée, et il existe de nombreux intermédiaires. Elles peuvent atteindre n'importe quel métabolisme, et ce n'est donc ni leur gravité, ni leur effet qui permet de les classer, mais plutôt leur mode de transmission.

3.1.1. *Les maladies dues à des gènes dominants*

Les gènes dominants sont ceux qui, lorsqu'il sont mutés, expriment leur caractère anormal, même si le gène porté par l'autre chromosome de la paire est normal. On dit qu'ils se manifestent chez l'hétérozygote (porteur de la forme normale et anormale du gène). Par exemple, de nombreuses maladies affectant le squelette sont de ce type.

Le fait que le gène se manifeste lorsqu'il est présent en un seul exemplaire entraîne que tout sujet anormal, qui transmettra une fois sur deux son gène normal et une fois sur deux son gène anormal, pourra avoir un enfant sur deux atteint de la maladie. De plus, l'effet de la mutation sera sensible dès la première génération, comme le montre l'arbre généalogique de la figure 7. Il est évident que si la maladie est incompatible avec la reproduction, le gène, et donc la maladie, ne se transmettront pas au-delà du sujet mutant. Si le gène est seulement défavorable, le sujet mutant se reproduira, mais souvent moins que les normaux, et le gène et la maladie disparaîtront en peu de générations, par un effet de sélection.

On connaît actuellement environ 1 000 maladies déterminées par des gènes dominants. Chacune est très rare (fréquences entre 1/10 000 et 1/1 000 000) et, toutes groupées, ces maladies atteignent près de 1 enfant sur 100. Cette fréquence est donnée à la fois pour les gènes transmis et pour les gènes mutés. La fréquence des malades donne directement celle du gène dans la population.

FIG. 7. — Arbre généalogique d'une famille où se transmet un gène dominant.

3.1.2. Les maladies dues à des gènes récessifs

Les gènes récessifs doivent, pour se manifester, être présents sur chacun des deux chromosomes. Étant donné la rareté du taux de mutation de chaque gène (probabilité de 1.10^{-5}), il est extrêmement peu probable qu'un individu atteint ait reçu un chromosome paternel et un chromosome maternel mutants (probabilité de l'ordre de 1.10^{-10}). Dans la grande majorité des cas, les gènes anormaux ont muté depuis de nombreuses générations et ont été transmis comme le montre l'arbre généalogique de la figure 8.

Donc, le sujet atteint n'est généralement pas mutant, mais traduit, n générations plus tard, l'existence d'une mutation ancienne. Ses deux parents sont porteurs hétérozygotes (d'un seul gène anormal) et risquent, une fois sur quatre, d'avoir un enfant atteint. Une fois sur quatre, ils auront un enfant

FIG. 8. — Arbre généalogique où se transmet un *gène récessif*. Celui-ci ne se manifeste qu'après plusieurs générations, souvent après un mariage consanguin (double trait).

avec deux gènes normaux, et une fois sur deux, leur enfant sera hétérozygote comme eux.

La rareté des mutations et la faible fréquence de la forme anormale d'un gène donné font que la consanguinité des parents, comme dans l'exemple ci-dessus, est un facteur favorisant la survenue des maladies à gène récessif.

La consanguinité, en effet, tend à rendre homozygotes les descendants (porteurs des deux mêmes formes d'un même gène) puisqu'elle implique l'existence d'un ou plusieurs ancêtres communs. Il ne faut pas, toutefois, trop surestimer l'effet de la consanguinité, qui devient très faible, au-delà des mariages entre cousins germains.

A l'inverse des gènes dominants, les gènes récessifs défavorables ne disparaissent que très lentement puisqu'ils n'entraînent que rarement un trouble de la reproduction chez les hétérozygotes. La fréquence des gènes récessifs va donc avoir tendance à augmenter par mutation, ce qui contribue à la détérioration, ou à la variabilité (car toutes les mutations ne sont pas défavorables) du matériel génétique d'une espèce. Ceci constitue ce qu'on appelle le fardeau génétique.

Par rapport à beaucoup d'autres, l'espèce humaine est considérée comme jeune, et n'ayant donc pas encore accumulé beaucoup de mutations récessives. Les maladies dues à des gènes récessifs sont très nombreuses mais chacune d'elle est très rare (sauf dans quelques petites populations très consanguines). Leur fréquence globale serait de l'ordre de 1 pour 1 000. La fréquence des malades correspond au carré de la fréquence du gène dans la population (par exemple, pour une fréquence d'un gène $q = 1/100$, la fréquence des malades sera $q^2 = 1/10\ 000$).

3.1.3. Les maladies multifactorielles

Cette catégorie est assez mal définie. Elle comprend, théoriquement, des maladies déterminées par la coexistence de plusieurs gènes, ou de plusieurs facteurs, dont les gènes anormaux pourraient ne constituer qu'une partie. Par sa fréquence qui se situe autour de 4 à 5 p. cent des naissances, elle est extrêmement importante. Ces maladies sont peu transmissibles.

En réalité, l'ignorance de la cause de la maladie se cache souvent derrière cette appellation et il est probable qu'on y inclut de nombreuses maladies congénitales (apparentes à la naissance) non héréditaires car, souvent, on attribue un caractère héréditaire à ce qui est seulement congénital, c'est-à-dire lié à l'effet d'un facteur extérieur sur le développement de l'embryon. La syphilis a été, naguère, un exemple fameux de cette méprise.

3.1.4. Les maladies dues à des gènes liés au sexe

Les gènes liés au sexe sont ceux portés par les chromosomes sexuels. Comme on l'a dit précédemment, la femme possède deux chromosomes X et l'homme un seul, son second chromosome sexuel étant l'Y. Du fait de cette distribution, les gènes portés par le chromosome X qui sont récessifs chez la femme, se manifestent comme des gènes dominants chez l'homme, c'est-à-dire avec une fréquence q et non q^2 . Cette pathologie se caractérise donc essentiellement par une atteinte des hommes et par une transmission par les femmes qui sont cliniquement normales. L'hémophilie et le daltonisme en sont deux exemples bien connus.

3.2. LES MALADIES DÉTERMINÉES PAR LES CHROMOSOMES

En cas de désordre chromosomique, il n'existe généralement pas d'anomalie qualitative du matériel génétique, mais une anomalie quantitative. Un chromosome ou un segment de chromosome est en excès ou fait défaut, de sorte qu'il en résulte un mauvais dosage des gènes qu'il porte. Ceci se traduira par des ralentissements ou des accélérations de certaines fonctions

métaboliques. Généralement, de nombreuses fonctions seront perturbées à la fois.

3.2.1. *Les trisomies libres*

L'exemple type en est la trisomie 21, connue sous le nom de mongolisme. Les trisomies pour les chromosomes 8, 13 et 18 sont aussi connues, mais sont plus rares. Toutes ces affections sont graves, et généralement incompatibles avec la procréation. La fréquence globale de la trisomie 21 est de 1/750 à la naissance. Elle est proportionnelle au vieillissement maternel et, dans une moindre mesure, paternel.

3.2.2. *Les aneuploïdies sexuelles*

Bien qu'aussi fréquentes dans leur ensemble que la trisomie 21, elles sont beaucoup moins connues car moins graves, et souvent non congénitales, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas « visibles » à la naissance et l'état pathologique ne devient net qu'au moment de la puberté, et sa conséquence principale est la stérilité. Chez les filles, la monosomie X (présence d'un seul chromosome sexuel) est responsable du syndrome de Turner. Chez les garçons qui ont normalement un X et un Y, la présence d'un X de plus est responsable du syndrome de Klinefelter.

Ces anomalies du nombre de chromosomes sont donc non transmissibles, sauf exception, et se manifestent à la première génération. Un parallèle peut donc être fait avec les gènes dominants entraînant une atteinte grave. Toutes groupées, ces affections atteignent un nouveau-né sur 250.

3.2.3. *Les anomalies de la structure chromosomique*

Ce sont essentiellement les translocations et les inversions (plus rares) dont nous avons parlé plus haut. Ces anomalies sont parfaitement transmissibles et les individus porteurs peuvent donc soit être mutants, soit avoir reçu un remaniement transmis depuis de nombreuses générations. Nombre de sujets porteurs sont parfaitement normaux.

Cependant, comme le montre l'arbre généalogique de la figure 9, ils peuvent dans certains cas, selon le type de remaniement, avoir des enfants anormaux par malségrégation secondaire.

Du point de vue de la transmission, on peut donc faire un parallèle avec les gènes récessifs qui ne se manifestent que plusieurs générations après la mutation.

3.3. LA RÉCURRENCE DES FAUSSES COUCHES

Une grossesse sur 10 à 15 se termine spontanément par une fausse couche. Des troubles hormonaux ont longtemps été incriminés comme la cause principale de ces avortements. Depuis quelques années, des études chromosomiques pratiquées sur les fœtus expulsés ont montré qu'en fait, un sur deux environ était porteur d'une anomalie chromosomique.

FIG. 9. — Arbre généalogique montrant une famille où se transmet un *remaniement*. La fréquence des porteurs déséquilibrés dépend du type du remaniement et du sexe du parent transmetteur.

Il est probable, bien que non démontré, qu'une fraction non négligeable des autres cas puisse résulter d'une anomalie génique (des gènes létaux ont été identifiés, chez la souris au moins). Finalement, les troubles génétiques sont donc beaucoup plus fréquents qu'il n'y paraît à la naissance, la majeure partie d'entre eux étant incompatibles avec la survie fœtale ou embryonnaire. Leur fréquence est, selon toute vraisemblance, supérieure à 1/10 à la conception.

CONCLUSIONS

Pour résumer l'étude de la pathologie génétique, nous rappellerons donc que les mutations peuvent être ponctuelles et n'intéresser qu'un seul gène, ou encore peuvent porter sur tout un chromosome ou un segment de chromosome. Les anomalies géniques sont nombreuses mais toutes rares. Certaines apparaissent immédiatement comme des tares (gènes dominants),

d'autres ne se manifestent que de nombreuses générations après la mutation, lorsque deux gènes identiques se rencontrent chez un même sujet (gènes récessifs). Les gènes liés au sexe, récessifs chez les filles, se comportent, chez les garçons, comme des dominants. La pathologie chromosomique est moins variée, mais certaines formes comme la trisomie 21 ne sont pas rares. Les aneuploïdies se manifestent d'emblée, tandis que les remaniements de structure n'entraînent qu'occasionnellement la survenue d'une descendance anormale. Compte tenu des naissances anormales et des fausses-couches, on peut considérer que plus d'une conception sur 10 est génétiquement anormale. Si l'on tient compte des gènes récessifs qui n'ont pas d'effet pathologique direct, on peut alors considérer que les produits de conception, et même les individus considérés comme normaux, exempts de tout gène ou de tout chromosome anormal, sont exceptionnels.

Nous sommes donc tous porteurs d'au moins un caractère héréditaire anormal, susceptible de se manifester ultérieurement (éventuellement de nombreuses générations plus tard) dans notre descendance. Bien souvent, ces caractères héréditaires anormaux résultent d'une mutation survenue chez un lointain ancêtre.

GLOSSAIRE

Aneuploidie : État d'une cellule (ou, par extension, d'un individu) qui ne porte pas la même quantité de matériel chromosomique que les cellules (ou les autres individus) de l'espèce. Les monosomies et trisomies (respectivement un et trois chromosomes au lieu de deux) sont des aneuploïdies. L'état normal est l'euploidie.

Centromère : Région du chromosome par laquelle se fait l'association avec le fuseau, responsable de la mobilité des chromosomes lors des divisions cellulaires. C'est aussi la région où les deux chromatides (*voir* ce terme) du même chromosome sont reliées. Le clivage du centromère permet la formation des deux chromosomes fils, qui ne comportent alors qu'une seule chromatide.

Chromatide : C'est le composant essentiel du chromosome, qui, selon la phase du cycle cellulaire, on comprend une ou deux. A la métaphase (*voir* mitose), il en existe deux. A l'anaphase, après clivage du centromère, chaque chromosome fils n'en comporte plus qu'une. Au milieu de la phase suivante, appelée interphase, la chromatide unique sera dupliquée. Les chromatides ne sont visibles au microscope optique qu'à la mitose (*voir* ce terme).

Génique : Déterminé par un gène. Une maladie génique est donc une maladie déterminée par un gène anormal. Un caractère ou une maladie peuvent être aussi polygéniques : déterminés par plusieurs gènes.

La pathologie génique constitue, avec la pathologie chromosomique, l'ensemble de la pathologie génétique.

Introns : Séquences de nucléotides (*voir* ce terme) qui semblent ne pas coder pour le message héréditaire, et qui sont intercalées dans des séquences de nucléotides codant pour la synthèse de protéines. Le rôle des introns est inconnu. Leur existence contribue largement à faire qu'une petite partie seulement du matériel chromosomique a une activité de synthèse.

Méiose : Division cellulaire spécialisée, survenant exclusivement dans les cellules germinales. Le début de la méiose se caractérise par l'association intime des paires chromosomiques qui échangent des segments (brassage génique). La fin de la méiose se traduit par une double division cellulaire sans synthèse de matériel chromosomique. Ainsi, partant d'une cellule à $2n$ chromosomes, chacun constitué de deux chromatides (*voir ce terme*), on aboutira à des gamètes, ou cellules sexuelles matures, ne comportant que n chromosomes à 1 seule chromatide. Le lot de $2n$ chromosomes sera reconstitué par la fécondation.

Mitose : Période durant laquelle les chromosomes sont individualisés. Elle se décompose en quatre phases :

- prophase : condensation des chromosomes;
- métaphase : disposition en plaque des chromosomes qui sont attachés au fuseau par leur centromère;
- anaphase : clivage des centromères et montée de chaque lot de chromosomes à une seule chromatide (*voir rubrique*) vers un pôle cellulaire;
- télophase : perte progressive de l'individualisation des chromosomes.

La mitose, qui correspond au moment de la division cellulaire, alterne avec l'interphase, pendant laquelle s'effectuent les synthèses des protéines et la duplication des chromosomes.

Nucléotide : Composant élémentaire de la molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique) ou d'ARN (acide ribonucléique). Il comprend :

- une base : adénine, thymine, guanine, cytosine (ou uracile à la place de thymine dans l'ARN). La base donne sa spécificité au nucléotide;
- un sucre, désoxyribose (ADN) ou ribose (ARN);
- un acide phosphorique.

La chaîne d'ADN ou d'ARN est constituée des liaisons sucre-acide phosphorique

S, sucre; P, phosphate; B, base.

Les deux chaînes de la molécule d'ADN sont liées par des ponts hydrogène entre les bases.

Opéron : Segment de la molécule d'ADN comprenant plusieurs gènes soumis à un même système de régulation. Ces gènes codent pour la synthèse des protéines intervenant dans un même métabolisme. Le système de régulation comprend un opérateur qui est un segment d'ADN faisant partie de l'opéron et qui règle le fonctionnement des gènes.

Le fonctionnement de l'opérateur est lui-même réglé par un système d'induction-répression en rapport avec le produit de la réaction commandée par les gènes.

En plus de ces gènes de structure ou de régulation, le segment d'ADN correspondant à l'opéron comprend de nombreux introns (*voir ce terme*).