

<b>Zeitschrift:</b>	Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche
<b>Herausgeber:</b>	Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
<b>Band:</b>	28 (1972)
<b>Artikel:</b>	Génétique clinique et génétique fondamentale
<b>Autor:</b>	Ferrier, P.E.
<b>DOI:</b>	<a href="https://doi.org/10.5169/seals-307928">https://doi.org/10.5169/seals-307928</a>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 24.01.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

## Génétique clinique et génétique fondamentale

P. E. FERRIER

Il n'y a point de fin en nos inquisitions;  
nostre fin est en l'autre monde.  
MONTAIGNE, Essais, LIII, Chap. XIII

Jamais comme aujourd'hui le médecin, et en particulier le pédiatre, n'a eu autant conscience de l'influence des facteurs héréditaires dans les maladies qu'il observe, et dans les maladies telles qu'on les lui ré-enseigne, puisque maintenant le médecin est un perpétuel étudiant. Aux dernières nouvelles, il a appris que nous sommes entrés dans la période où l'on va localiser les gènes structuraux sur les 23 paires de chromosomes, et dans la période où l'on commence à penser que l'on pourrait corriger de façon très fondamentale nos mutations les plus délétères: les orateurs qui me feront suite vont nous rendre compte de ces perspectives dans quelques minutes.

Il est évident que les malfonctions ou maladies associées à une mutation punctiforme, monogénique, transmises de façon mendéienne classique, représentent un but idéal pour le chercheur utilisant les techniques de la génétique cellulaire somatique, telle que l'hybridisation interspécifique. Grâce aux efforts de WEISS et GREEN [9] complétés par ceux de MILLER et coll. [4] on a pu localiser le gène structural de la thymidine-kinase sur le chromosome 17, et d'autres chercheurs ont pu confirmer l'assignation du gène spécifiant la phosphoglycerate-kinase au chromosome X. Il est donc certain que la localisation des gènes mutants associés aux enzymopathies humaines est dès maintenant chose faisable.

Les mutations punctiformes ou monomériques ne représentent cependant que le  $1/5$ , au plus, des maladies héréditaires, et le problème des affections d'origine polygénique ou de caractère héréditaire douteux va demander une autre approche. Certaines maladies, bien que transmises de façon prévisible, mendéienne récessive ou dominante, attendent encore que leur traduction enzymatique soit élucidée, ce qui empêche, temporairement du moins, l'analyse par les méthodes de la génétique cellulaire somatique. Tel est le cas par exemple de l'*achondroplasie*, maladie cliniquement bien définie, et répondant

à une hérédité autosomique dominante également très classique, mais maladie dont la transcription en termes enzymatiques nous échappe encore. Situation compliquée par le fait que les histologues ne sont pas d'accord sur la morphologie même de l'anomalie cartilagineuse enchondrale dans l'achondroplasie, ce qui fait planer quelques doutes sur l'unicité de la maladie, et sur la validité de différents modèles animaux proposés par le passé [6].

La difficulté apparaît encore plus grande lorsqu'on considère des anomalies congénitales dont la genèse est probablement influencée par un facteur héréditaire mais qui ne se conforment pas à un modèle mendélien classique. A ce groupe appartiennent l'anencéphalie et la spina bifida (myéloméningocèle), malformations du tube neural connues pour se reproduire, avec une prédisposition certaine mais de basse intensité, dans certaines familles. La consanguinité ne jouant pas de rôle d'une part, et la concordance entre jumeaux vrais étant remarquablement faible d'autre part, on a invoqué une hérédité polygénique ou des influences multifactorielles.

PENROSE, puis plus récemment NANCE [5] ont avancé l'hypothèse d'une hérédité cytoplasmique, c'est-à-dire que des facteurs héréditaires extra-nucléaires, probablement mitochondriaux, seraient transmis avec une partie du cytoplasme de l'ovocyte maternel, d'où une possibilité d'inégalité organogénétique entre deux jumeaux vrais. Ce mode d'hérédité «matrilinéaire» est suggéré par le risque égal observé pour tous les enfants d'une mère à risque élevé, quel que soit le père de ces derniers [10]. Ce genre d'observation suggère que des facteurs favorisants sont transmis par la mère et ces facteurs pourraient être cytoplasmiques [5]. Des exemples d'hérédité extra-chromosomique existent dans le règne animal, chez les paraméries, les drosophiles, et même peut-être chez un mammifère édenté, le tatou ou armadillo, dont les portées, bien que composées régulièrement de quadruplés monozygotes, diffèrent considérablement dans leurs capacités enzymatiques [8].

Un autre phénomène organogénétique humain très important, souvent perturbé, nettement influencé par le matériel héréditaire mais qui ne se laisse pas facilement réduire à une théorie unitaire, est celui de la différentiation gonadique et sexuelle. En principe c'est assez simple: les gonades se différencient en testicule, chez l'embryon humain, lorsqu'un chromosome Y est présent dans le génome. La différentiation gonadique dicte à son tour la différentiation des canaux génitaux, puis celle des organes génitaux externes. Or il existe des hommes XX avec une bonne différentiation testiculaire malgré l'absence de chromosome Y dans leur génome, ce qui contredit la théorie. De même il existe des femmes XY, stériles il est vrai, mais de phénotype parfaitement féminin. Des gènes autosomiques modifiant la différentiation sexuelle existent chez la drosophile [3], chez la chèvre [7], et chez la souris [1]. De tels gènes autosomiques récessifs existent peut-être chez l'homme, interférant avec la différentiation sexuelle normale. Nous avons observé nous-mêmes une famille dans laquelle un tel gène existait peut-être, qui inhibait la différentiation sexuelle normale chez les enfants du sexe masculin, XY, causant un pseudohermaphrodisme de sévérité variable [2]. L'absence de

mosaïcisme gonosomique démontrable, chez les individus affectés, était en faveur de cette hypothèse.

Il existe donc, en pathologie humaine, des exemples de malformations ou de maladies à déterminisme génétique probable ou même certain, mais qui ne se prêtent pas facilement à l'analyse selon un modèle déterminé. Il était peut-être bon de le rappeler avant d'écouter nos collègues les généticiens moléculaires.

### Résumé

Nous entrons dans l'ère de la localisation des gènes structuraux sur les chromosomes humains, grâce aux techniques nouvelles introduites en génétique cellulaire somatique. On a donc l'espoir de pouvoir assez rapidement assigner leur place dans le complément chromosomal aux mutations monomériques responsables des enzymopathies humaines transmises de façon mendélienne classique. Malheureusement ces mutations ne sont responsables que pour le  $1/5$ , au plus, des affections héréditaires, et l'analyse est beaucoup plus compliquée lorsqu'on a affaire à des affections d'origine polygénique, ou des affections dont la composante héréditaire est mal définie, ou encore des maladies à hérédité clairement mendélienne mais dont la traduction enzymatique n'a pas encore été élucidée. Un exemple de ce dernier type est l'achondroplasie.

Parmi les anomalies congénitales fréquentes mais dans la genèse desquelles un facteur héréditaire est difficile à démontrer figurent les défauts de fusion du tube neural: anencéphalie et spina bifida (myéломéningocèle). Certains observateurs au vu de la tendance à la répétition de ces anomalies dans une famille déjà touchée, de l'absence de consanguinité, et de la faible concordance entre jumeaux vrais, ont suggéré la possibilité d'une hérédité extra-chromosomal, cytoplasmique. Ce genre de transmission, connu dans d'autres espèces vivantes, est aussi compatible avec l'observation que tous les enfants d'une mère ayant déjà donné le jour à un enfant atteint courent le même risque d'être aussi atteints, quel que soit leur père. On manque encore à l'heure actuelle de moyens pour aller plus loin et vérifier une telle hypothèse.

Enfin le phénomène normal de la différenciation gonadique et sexuelle, chez l'homme, ne se laisse pas facilement réduire à un modèle théorique simple. Il existe peut-être, comme chez certains animaux (drosophiles, souris, chèvres) des gènes autosomiques récessifs qui modifient l'action puissamment masculinisante du chromosome Y.

Ces exemples ont été choisis au moment où l'on parle de chirurgie du gène, pour rappeler que la plupart des situations cliniques ne correspondent pas à des modèles monogéniques simples.

## Zusammenfassung

Wir haben den Zeitpunkt erreicht, in welchem die strukturellen Gene der menschlichen Chromosomen dank neuen Techniken der somatischen Zellulär- genetik lokalisiert werden. Es besteht daher die Hoffnung, dass es in Bälde möglich sein wird, den monomeren Mutationen, welche für menschliche, nach den klassischen Mendelschen Gesetzen übertragene Enzymopathien verantwortlich sind, ihren Platz im Chromosomensatz zuzuweisen. Leider sind diese Mutationen für nur höchstens  $\frac{1}{5}$  der Erbkrankheiten verantwortlich. Die Analyse ist wesentlich komplizierter bei Erkrankungen polygenischen Ursprungs, oder solchen, deren Vererbungsweise nicht klar definiert ist, oder auch bei Erkrankungen eindeutig Mendelscher Vererbung, deren enzymatische Grundlage jedoch noch nicht abgeklärt werden konnte. Ein Beispiel dieser Art ist die Achondroplasie.

Unter den häufigen kongenitalen Anomalien, in deren Genese jedoch ein Erbfaktor schwierig zu beweisen ist, reihen sich die Fusionsdefekte des Neuralrohrs ein: Anenzephalie und Spina bifida (Myelomeningozele). In Anbetracht der Wiederholungstendenz solcher Anomalien in einer bereits betroffenen Familie, des Fehlens von Konsanguinität und der schwachen Konkordanz bei echten Zwillingen haben einige Untersucher auf die Möglichkeit einer zytoplasmatischen, extrachromosomal Vererbung hingewiesen. Diese, bei anderen lebenden Arten festgestellte Weise der Übertragung ist auch vereinbar mit der Beobachtung, dass alle Kinder einer Mutter, welche bereits ein krankes Kind geboren hat, die gleiche Gefahr laufen, ebenfalls betroffen zu werden, ganz unabhängig vom Vater. Es fehlen derzeit noch die Mittel, um eine solche Hypothese zu verifizieren.

Schliesslich lässt sich das normale Phänomen der gonadischen und sexuellen Differenzierung beim Mann nicht einfach auf ein einfaches theoretisches Modell reduzieren. Vielleicht existieren wie bei gewissen Tieren (Drosophilen, Mäuse, Ziegen) rezessive autosomale Gene, welche den stark maskulinisierenden Effekt des Chromosoms Y beeinflussen.

Diese Beispiele wurden in einem Zeitpunkt gewählt, in welchem man von der Chirurgie des Gens spricht, um darauf hinzuweisen, dass die Mehrzahl der klinischen Situationen nicht einfachen monogenischen Modellen entspricht.

## Riassunto

Stiamo entrando nell'era della localizzazione dei geni strutturali sui cromosomi umani, grazie alle nuove tecniche introdotte in genetica cellulare somatica. Esiste dunque la speranza di poter determinare assai rapidamente il loro posto nel complemento cromosomico a mutazioni monomeriche, responsabili delle enzimopatie umane trasmesse secondo le leggi classiche di Mendel. Sfortunatamente queste mutazioni sono responsabili tutt'alpiù del  $\frac{1}{5}$  delle affezioni ereditarie, e l'analisi è molto complicata quando si tratta di affezioni di origine poligenica, od i affezioni la cui componente ereditaria è

mal definita, o ancora delle malattie a eredità chiaramente mendeliana la cui struttura enzimatica non è ancora stata elucidata. L'achondroplasia è un esempio di questo ultimo tipo.

Fra le anomalie congenite frequenti, ma nella genesi delle quali è difficile dimostrare un fattore ereditario, figurano i difetti di fusione del tubo neurale: anencefalia e spina bifida (mielomeningocele). Alcuni osservatori, vista la tendenza che queste anomalie hanno di ripetersi in una famiglia già affetta, vista l'assenza di consanguinità e la debole concordanza fra veri gemelli, hanno suggerito la possibilità di un'eredità extra-cromosomale, citoplasmatica. Questo genere di trasmissione, conosciuto in altre specie viventi, è anche compatibile con l'osservazione che tutti i bambini di una madre che ha dato la luce ad un bambino affetto da una malattia determinata, corrono lo stesso rischio di esserne pure affetti, qualunque sia il loro padre. Attualmente mancano ancora i mezzi per approfondire e verificare una tale ipotesi. Infine il fenomeno normale della differenziazione gonadica e sessuale dell'uomo non si lascia facilmente ridurre ad un modello teoretico semplice. Forse che esistono, come nel caso di certi animali (drosofili, topi, capre), dei geni autosomali recessivi che modificano la potente azione virilizzante del cromosoma Y.

Questi esempi sono stati scelti in un momento in cui si parla di chirurgia del gene, per richiamare l'attenzione sul fatto che la maggior parte delle situazioni cliniche non corrispondono a dei modelli monogenici semplici.

### Summary

We are at present entering the era of the localisation of the structural genes in the human chromosomes, thanks to the new techniques introduced into somatic cellular genetics. There is therefore hope of soon being able to assign the place in the chromosomal complement of monomeric mutations responsible for human transmittable enzymopathies, in the classical mendelian way. Unfortunately these mutations are not responsible for more than  $\frac{1}{5}$  at most of hereditary disorders, and the analysis is much more complicated when it is a question of disorders of polygenic origin, or disorders in which the hereditary component is ill defined, or in diseases of heredity which are clearly mendelian but of which the enzymatic traduction is not yet clear. An example of the latter type is achondroplasia.

Amongst congenital anomalies which are frequent but in which the hereditary factor in the genesis is difficult to show, we have the defects in fusion of the neural tube: anencephalia and spina bifida (myelomeningocele). Some observers, in view of the tendency for repetition of these disorders in families, the absence of consanguinity, and the weak concordanza between true twins, have suggested the possibility of extra-chromosomal heredity, cytoplasmic. This sort of transmission, known in other living species is also compatible with the observation that all the children of a mother who has already given

birth to an affected infant run the same risk to be also affected, whoever the father may be. At present there are no means to test this hypothesis.

Thus the normal phenomenon of gonadal and sexual differentiation in man cannot easily be reduced to a simple theoretical model. There may be, as in some animals (*drosophila*, mouse and goat) autosomic recessive genes which modify the strongly masculinising of chromosome Y.

These examples are chosen in connection with the question of surgery of genes, to emphasise that the majority of clinical situations do not correspond to simple monogenic models.

1. CATTANACH B. M., POLLARD C. E. et HAWKES S. G.: *Cytogenetics* 10, 318 (1971).
2. FERRIER P. E., FERRIER S. A. et KELLEY V. C.: *Amer. J. Dis. Child.* 120, 566 (1970).
3. HILDRETH P. E.: *Genetics* 51, 659 (1965).
4. MILLER O. J., ALLDERDICE P. W., MILLER D. A., BREG W. R. et MIGEON B. R.: *Science* 173, 244 (1971).
5. NANCE W. E.: Birth defects: Original article series Vol. VII, No 1, p. 97 (D. BERGSMAN, éditeur). Williams & Wilkins, Baltimore 1971.
6. RIMOIN D. L. et coll.: *New Engl. J. Med.* 283, 728 (1970).
7. SOLLER M. et coll.: *Cytogenetics* 8, 51 (1969).
8. WAGNER R. P.: *Science* 163, 1026 (1969).
9. WEISS M. C. et GREEN H.: *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 58, 1104 (1967).
10. YEN S. et MACMAHON B.: *Lancet* 1968/II, 623.

Adresse de l'auteur: Prof. Dr P. Ferrier, Clinique universitaire de pédiatrie, Boulevard de la Cluse 30, CH-1211 Genève 4.