

BULLETIN

DU

Musée royal d'Histoire  
naturelle de Belgique

Tome XIV, n° 24.

Bruxelles, mai 1938.

MEDEDEELINGEN

VAN HET

Koninklijk Natuurhistorisch  
Museum van België

Deel XIV, n° 24.

Brussel, Mei 1938.

---

LES MUTATIONS LÉTALES : LEUR INTÉRÊT THÉORIQUE  
ET LEUR IMPORTANCE PRATIQUE,

par F. TWIESELDMANN (Bruxelles).

---

La plupart des propriétés héréditaires, dont les généticiens étudient la transmission, sont des caractères morphologiques facilement reconnaissables. Elles ont trait à la couleur du pelage, ou bien à la forme et à la pigmentation des yeux, à la structure des ailes ou à des malformations de nature diverse. Ces signes, d'observation commode, facilitent l'étude des mécanismes intimes de l'Hérédité.

Mais les mutations qu'ils caractérisent n'occupent qu'une toute petite zone du « spectre » que forment les caractères mutants. On connaît maintenant un bon nombre de mutations physiologiques, dont voici un exemple : une souche particulière de *Drosophile* présente une sensibilité propre à l'anhydride carbonique. Cette propriété découverte par l'Héritier et Teissier (1937) la distingue des autres, normales ou mutantes, autant que ne le fait le gène visible « ebony » qu'elle présente également. Le facteur « ebony » n'est sûrement pas lié à l'apparition de la propriété physiologique. De même, les « races ou les espèces physiologiques » (Cuénot, 1936) diffèrent par leur comportement, par leur teneur en certains corps chimiques, etc., mais sont semblables extérieurement.

Toutefois, les mutations physiologiques sont plus faciles à mettre en évidence lorsqu'elles sont concomitantes d'un change-

ment dans la morphologie. Ainsi, chez la *Drosophila*, une longévité propre à la race apparaît chez les divers groupes mutants, en même temps que leurs caractères morphologiques particuliers, plus aisément observables.

Les changements anatomiques peuvent donc s'accompagner de modifications variables, souvent légères de la durée de la vie. Mais, dans d'assez nombreux cas, la vitalité des individus est fortement réduite; la vie même est compromise. Le gène peut se manifester par un simple retard de la croissance, mais il peut aussi tuer l'organisme à un stade précoce de son évolution. Cette action néfaste devient, dans ce dernier cas, particulièrement frappante; elle devient caractéristique de la nature du gène, qui porte dès lors le nom de *gène létal*.

D'après ce qui précède, on voit que souvent un remaniement profond de la physiologie accompagne l'apparition de caractères morphologiques nouveaux; l'action létale peut ainsi s'associer à des mutations dominantes, ou à des mutations récessives; elle pourra naturellement aussi apparaître liée au sexe, si le gène est localisé sur l'un des chromosomes sexuels.

D'après l'intensité et d'après le moment d'apparition de la tare, on applique aux caractères létaux des dénominations différentes. Le gène qui tue l'individu pendant la période embryonnaire est appelé *létal*; le gène *sublétal* agit plus tardivement, à un moment variable après la naissance.

Gènes létaux et sublétaux sont nommés *zygotiques*, par opposition aux gènes *gamétiques*. Ceux-ci s'attaquent aux gamètes, avant la fécondation.

Cette nomenclature doit être l'objet de deux remarques:

1) La première concerne les gènes zygotiques et les gènes gamétiques.

Les animaux n'ont pas révélé jusqu'ici d'atteinte par un gène gamétique. On en connaît, cependant, chez les plantes. Ce fait ne tient pas à une différence essentielle séparant les deux règnes. Il est facile à expliquer (Mohr, 1926).

Le cycle évolutif des végétaux se distingue par la durée et la netteté de la phase haploïde. Chez les fongères, par exemple, les cellules du sporophyte (plante feuillée) possèdent  $2n$  chromosomes; mais, après la division réductionnelle, cette plante donne naissance à un gamétophyte (prothalle) haploïde. Chez les phanérogames, plantes supérieures, la division réductionnelle est suivie de la formation des grains de pollen et du sac embryonnaire, haploïdes.

Chez les animaux, dans les conditions ordinaires, la phase haploïde peut être considérée comme inaccessible à l'observation. Il est donc naturel que ce soient les végétaux qui nous aient présenté les gènes létaux gamétiques (ou, mieux, goniques) connus.

Voici un exemple de ces facteurs agissant sur les gamètes. *Oenothera rubrinervis* n'existe qu'à l'état hétérozygote, A a. A la première génération, elle se disjoint en individus a a et A a. La combinaison homozygote A A ne se montre pas. Nous verrons plus bas l'explication de ce fait. Mais, de plus, au lieu de la proportion théorique de 2 plantes aA pour une plante aa, on obtient 3 Aa pour 1 aa. Cette surabondance d'individus hétérozygotes est due à une vitalité inégale de grains de pollen A et a.

2) La deuxième remarque a trait aux notions de létalité et de sublétalité. La distinction entre les deux catégories de gènes est difficile à établir. Nous verrons que, par des soins appropriés, on peut prolonger beaucoup la vie d'animaux porteurs d'un facteur sublétal. Rien n'empêche de penser que si l'on pouvait traiter les foetus avant leur naissance, on ne parviendrait à les maintenir en vie pendant quelque temps après celle-ci.

Ces préliminaires posés, nous allons d'abord passer en revue, chez les animaux surtout, les mutations létales qui présentent un intérêt théorique. Et puis, nous étendrons à l'homme les notions acquises.

#### A) Actions létales liées à un gène dominant.

a) *Généralités.* — Le cas des souris jaunes examiné par M. Cuénot est celui qui se trouve à l'origine de la question. Ces souris jaunes se comportent dans les croisements comme des hétérozygotes Ay a. Par interfécondation, on obtient un mélange de souris jaunes et de non-jaunes. Des expériences répétées ont montré que ces animaux de teinte différente se présentent dans les proportions de 1,906 jaunes pour 984 non-jaunes, c'est-à-dire selon le rapport 2 : 1. Cependant en croisant des souris hétérozygotes on aurait dû obtenir à la première génération :

$Ay a \times Ay a = Ay Ay + 2 Ay a + aa$ ; c'est-à-dire 3 souris jaunes pour 1 d'autre couleur. Comme on sait que toutes les jaunes sont hétérozygotes et si l'on veut faire concorder les prévisions et les faits, il faut admettre que les individus Ay Ay ont disparu.

Effectivement, en examinant l'utérus des femelles gravides, on découvre à coup sûr des embryons morts avant la nidation. Dix-

neuf utérus ont montré la présence de 43 embryons létaux pour 131 normaux. C'est dire que l'on a trouvé exactement  $\frac{1}{4}$  ( $\frac{43}{172}$ ) d'animaux tués.

On saisit ainsi une démonstration précise de l'action létale et de la valeur des prévisions basées sur les lois de Mendel.

L'apparition de la mutation dominante « poils jaunes », présentant en soi peu d'intérêt apparent, est donc liée à une anomalie considérable de l'embryon. Lorsque ce dernier est homozygote pour le caractère, il périt dès le stade de blastocyste.

L'action létale, associée à un gène dominant, ne se produit qu'à l'état homozygote.

La question se pose donc immédiatement de savoir si l'apparition simultanée de la coloration et de l'effet pathologique est attribuable à un seul gène ou à deux. Est-ce que le gène dominant *Ay*; en plus de la coloration jaune, possède une action létale récessive, manifeste seulement à l'état homozygote ? Ou bien existe-t-il, fortement uni à lui, un facteur létalement récessif différent ?

Le problème a pu être résolu chez des drosophiles porteuses sur un même chromosome des gènes « *Dichaete* » et « *pink* ». *Dichaete* est dominant et *pink*, récessif. Si nous représentons par *D* l'allélomorphe normal et par *P* celui de *p*, nous pouvons schématiser les œufs et spermatozoïdes comme suit :

*Œufs.* — 1) Lorsque les gènes *D* et *p* restent localisés sur le même chromosome, conformément à ce que nous venons de dire, il y a un nombre égal d'œufs *Dp* et *dP*.

2) Chez la femelle des *Drosophiles*, on admet qu'il se passe, lors de la réduction chromatique, des échanges de particules entre les chromosomes de la même paire; par ce processus de « *crossing over* », un gène donné va prendre la place de son allélomorphe. Ainsi, le gène *p* pourra remplacer *P* dans le chromosome antérieurement porteur des déterminants *dP*. Ce dernier chromosome acquerra ainsi la formule *dp* et l'homologue deviendra *DP*. Il se forme donc après *crossing-over* un nombre égal d'œufs *dp* et d'œufs *DP* (1).

(1) Le nombre d'œufs issus de *crossing-over* doit être inférieur à la moitié des œufs où les gènes demeurent couplés dans leur position initiale.

*Spermatozoïdes : Dp et dP.*

*Les 8 zygotes possibles seront dès lors :*

<u>Dp</u>	<u>dP</u>	<u>DP</u>	<u>dp</u>
Dp	Dp	Dp	Dp
<u>Dp</u>	<u>dP</u>	<u>DP</u>	<u>dp</u>
dP	dP	dP	dP

Si nous admettons que les combinaisons homozygotes pour D sont viables, nous aurons 4 individus dichaete  
 pour 2 » wilde (sauvages),  
 pour 2 » dichaete pink.

Si, autre hypothèse, cette combinaison est létale, les prévisions donneront les proportions suivantes :

3 dichaete, 2 wilde, 1 dichaete-pink ;

et, dans ce cas-ci, il devra y avoir plus d'individus sauvages que de dichaete-pink.

Voici des chiffres expérimentaux : 77 dichaete, 38 wilde et, seulement, 2 dichaete-pink.

« Cette analyse a donc conduit à cette constatation très importante au point de vue théorique que ce sont les facteurs dominants eux-mêmes qui sont létaux à l'état homozygote et que l'élimination n'est pas conditionnée par un facteur létal récessif fortement couplé à eux » (Mohr).

On sait d'ailleurs, grâce aux recherches de Mohr (1923), que caractère dominant et action létale récessive ne sont ni l'un ni l'autre dus à un gène ordinaire, mais bien à l'absence d'un morceau de chromosome déterminé (section deficiency). On sait, en outre, actuellement que d'autres aberrations chromosomiques peuvent intervenir : existence d'un chromosome supplémentaire, absence d'un chromosome ou transport d'un fragment de chromosome sur un autre.

b) *Leur présence chez les animaux.* — Les facteurs létaux récessifs associés à une action dominante sont assez répandus chez les animaux. En voici quelques cas :

OISEAUX :

1) *Canaris* : les éleveurs entretiennent une race fort appréciée, les canaris huppés. Ils sont, comme les souris jaunes, toujours

hétérozygotes, porteurs d'un gène létal. L'accouplement de deux canaris huppés a donné 157 descendants semblables aux parents et 76 canaris sans huppe; c'est-à-dire une proportion de 2 huppés pour 1 non-huppé. Les huppés homozygotes périssent soit dans l'œuf soit peu après l'éclosion. Il faut remarquer que le croisement d'un individu huppé avec un non-huppé est plus favorable que le croisement précédent. On a obtenu en effet 385 huppés pour 353 non-huppés; cela montre que, si la proportion de huppés ne change pas, on obtient plus d'individus viables.

La mutation « canaris blancs » se comporte de la même façon.

2) *Poules* : les poules « creeper ou scots-dumpie » portent le gène dominant « courtes pattes » létal à l'état homozygote; deux individus croisés donnent 2 creepers pour 1 normal; 28 % des embryons meurent pendant les six premiers jours de l'incubation. Si l'on tient compte de ce que le croisement creeper × normal produit 4 % de mort-nés, le chiffre de 28 % peut être ramené aux environs de 25 %, proportion théorique d'homozygotes tarés.

Les poules « frizzles » sont également toutes hétérozygotes; l'élevage d'individus homozygotes est tout à fait impossible.

3) *Souris* : les souris blanches à œil noir (souris panachées) possèdent le gène W qui conditionne l'apparition de la panachure. Elles sont hétérozygotes pour ce gène, car les individus WW présentent une anémie grave qui les tue durant les huit premiers jours de la vie extra-utérine. Le taux d'hémoglobine est alors de 22,60 %. L'examen des utérus après des croisements intraraciaux a montré 9 individus normaux et 23 abortifs (22,5 %).

Il existe, en outre, une autre lignée de souris caractérisées par l'absence de poils sur la moitié du corps. En 54 portées, sont nés 275 petits dont 182 atrichosiques et 93 normaux, c'est-à-dire en proportion 2/1.

Enfin le gène dominant qui provoque le raccourcissement de la queue et des anomalies du rachis possède une action létale récessive qui se manifeste chez les homozygotes au dixième jour du développement intra-utérin (1).

4) *Chiens* : le pelage tigré du lévrier Dunkerhund est sous la dépendance d'un facteur dominant à action sublétalement récessive. Les croisements intraspécifiques donnent un quart d'individus

(1) Grüneberg vient de décrire une mutation curieuse. Celle-ci consiste essentiellement en une hypertrophie considérable du cartilage des côtes. Le thorax en est rendu rigide et l'animal périt, après quelques jours, d'asphyxie ou de décompensation cardiaque.

noirs, deux quarts d'hétérozygotes pareils aux progéniteurs et un quart d'individus homozygotes pour le facteur de coloration. Le pelage est blanc tacheté. La tare sublétale se manifeste par des anomalies atteignant les dérivés du feuillet ectodermique: 1° le labyrinthe malformé entraîne la surdité; 2° il se présente régulièrement des maladies de l'œil: cécité par glaucome secondaire, colobome ou microphthalmie. Les animaux périssent après peu de temps.

Le dogue et le basset tigrés allemands sont porteurs de la même tare sublétale. Rappelons-nous que le gène « panaché » des souris est léthal.

5) *Moutons*: le facteur dominant de coloration « gris » des races Schirasi et Sokolsky élevées en U. R. S. S., est sublétal à l'état homozygote. Les moutons Schirazi gris succombent après quelques mois à la suite de maladies de l'estomac.

6) *Bovidés*: Les croisements des vaches Kerry d'Irlande et de Red Devons a fait apparaître des animaux du type Dexter. Ceux-ci sont caractérisés par le raccourcissement considérable des pattes et par la brachycéphalie. Ils ont été croisés entre eux, dans le but de conserver la lignée pure. Ce croisement produit 25.4 % de morts-nés. Ces veaux abortifs ont des caractères anatomiques tout à fait remarquables. Le tronc est court; les membres, nains. Le crâne est très brachycéphale. Le front est bombé et surplombe la racine du nez, très déprimée. La mâchoire supérieure est raccourcie; la mandibule par contre est normale. Le palais n'est pas soudé et la langue, trop longue, dépasse la barrière des dents. Ce sont là des malformations qui, chez le chien, caractérisent la race boule-dogue. Elles sont dues à un facteur dominant qui inhibe la formation d'os dans le cartilage des os longs et qui est léthal à l'état homozygote.

On a pu les rattacher en outre à un déficit en sécrétions internes. La thyroïde présente la même structure histologique que celle des crétins et les extraits de cette glande n'ont pas d'action sur la pression sanguine en injection intraveineuse. Toutefois, ce vice de fonctionnement de la thyroïde paraît être secondaire à celui de l'hypophyse, dont la sécrétion est à peu près indécélable expérimentalement, même au sixième mois. Cette analyse des animaux du type Dexter nous montre un type complet d'étude biologique de la transmission héréditaire chez les animaux supérieurs. Nous y reviendrons à propos de l'achondroplasie chez l'homme, dont les symptômes et le déterminisme sont tout à fait analogues.

B) Gènes létaux compensés.

Le gène « beaded », chez la drosophile, est un facteur dominant à action létale récessive, nous l'avons vu. Pendant de longs mois la souche en se reproduisant par fécondation intraracique produisit deux tiers de descendants hétérozygotes et un tiers d'individus normaux. Nous connaissons l'explication de cette dissociation : les animaux homozygotes sont tués.

Mais brusquement aucun descendant normal ne fut plus observé. La souche se mit donc à se comporter comme si elle était formée d'individus homozygotes, bien que, croisés avec des normaux, ils parussent nettement être restés hétérozygotes (50 % de descendants beaded et 50 % de descendants normaux).

Voici l'explication donnée à cette apparente contradiction. Il faut admettre d'abord qu'il y ait sur la paire de chromosomes déjà porteuse de Bd, létal, un autre gène létal ne se traduisant pas par un caractère morphologique. Soit l ce gène et L son allè-

lomorphe normal. Croisons femelles et mâles de structure  $\frac{Bd L}{bd l}$ .

Les œufs sont de formule

$\left. \begin{array}{l} Bd L \\ Bd l \\ bd L \\ bd l \end{array} \right\}$  avec crossing-over

les spermatozoïdes,  $\frac{Bd L}{bd l}$

la première génération :

$\frac{Bd L}{Bd L} \left\} \begin{array}{l} létal. \\ \\ \end{array} \right.$	$\frac{bd L}{Bd L} \left\} \begin{array}{l} beaded \\ \\ \end{array} \right.$
$\frac{Bd L}{bd l} \left\} \begin{array}{l} Beaded \\ \\ \end{array} \right.$	$\frac{bd L}{bd l} \left\} \begin{array}{l} Normales \\ \\ \end{array} \right.$
$\frac{Bd l}{Bd L} \left\} \begin{array}{l} létal \\ \\ \end{array} \right.$	$\frac{bd l}{Bd L} \left\} \begin{array}{l} beaded \\ \\ \end{array} \right.$
$\frac{bd l}{Bd l} \left\} \begin{array}{l} létal \\ \\ \end{array} \right.$	$\frac{bd l}{bd l} \left\} \begin{array}{l} létal. \\ \\ \end{array} \right.$

la fécondité est, on le voit, réduite de 50 %.



En outre, si les facteurs létaux en cause sont suffisamment rapprochés, le crossing-over sera très rare; les individus normaux produits seront par le fait même exceptionnels et il ne restera à considérer que des individus porteurs de la tare Beaded à l'état hétérozygote. Ces animaux se reproduisant entre eux, auront l'air de donner une lignée pure. En 18 générations, on a trouvé 2,735 drosophiles « dichaete » et seulement 4 normales, alors que la proportion attendue d'après le comportement primitif de la souche est de 2/1.

Grâce à ces gènes compensés, il est possible et facile de conserver sans sélection des facteurs létaux en culture quasi-pure.

La mutation truncate (ailes tronquées) offre les mêmes phénomènes.

Le diagnostic de la présence de gènes létaux compensés est délicat. Il ne peut se baser que sur deux données :

a) la réduction de la fécondité, mais celle-ci ne s'impose pas toujours immédiatement à l'esprit;

b) la comparaison des résultats de croisements de porteurs entre eux ou avec des animaux normaux. Cette épreuve n'est faite que si l'attention est attirée au préalable, comme ce fut le cas pour les mouches Beaded-létal. D'ailleurs elle ne peut être concluante que si le nombre des descendants est suffisamment grand pour que l'on puisse admettre qu'ils reflètent la réalité. De telles conditions sont rarement réalisées chez les animaux supérieurs, car la fécondité est réduite, chez eux. D'autre part, les éleveurs se contentent généralement de croiser entre eux les représentants d'une lignée intéressante; nous avons vu à propos des canaris huppés et des vaches Dexter que cette méthode peu avantageuse dans ces cas est cependant la règle.

Malgré ces difficultés, Wright et Eaton (1923) ont signalé chez le cobaye des petits mort-nés avec des anomalies de la face qui laissent présumer l'existence de facteurs létaux compensés.

Gairdner et Haldane (1929) ont mis en évidence chez une variété à feuilles jaunes d'*Antirrhinum majus* des faits analogues. Par croisement endogène on obtient 9 plantes « yellow » et 1 plante verte normale et autant de plantes viables que de non-viables. C'est que la plante est doublement hétérozygote. Les deux facteurs *y* (yellow) et *g* (green) sont létaux à l'état homozygote. Si l'on admet que les gènes sont liés selon les formules YG et yg, et si l'on suppose qu'il se produit 10 % de crossing-over, les résultats obtenus s'expliquent bien.

C) Gènes létaux liés au sexe.

On rattache la détermination du sexe à la possession par l'un d'eux d'une paire de chromosomes inégaux; en effet, alors que l'un des sexes présente deux éléments égaux XX, dans sa formule, l'autre possède une paire inégale XY ou bien même ne montre pas de chromosome Y (formule XO). Il y a homogamétie dans un sexe (XX) et hétérogamétie dans l'autre XY ou XO. Il faut observer que lorsque « le chromosome Y existe, il n'aurait pas plus de valeur que quand il est absent » (Caullery, loc. cit., pp. 150). Les chromosomes X sont donc seuls porteurs de gènes actifs.

Chez les oiseaux, les reptiles et les papillons, c'est la femelle qui est hétérogamétique; chez la plupart des autres animaux, c'est le mâle; et il en est ainsi notamment chez la drosophile.

Les gènes létaux, dans ce cas, sont susceptibles de se localiser sur l'un des X de la femelle ou sur l'unique chromosome X du mâle.

Les femelles homozygotes seront naturellement condamnées à périr. Mais, fait nouveau, les mâles porteurs de la tare seront tous tués car il n'existe pas d'allélomorphe normal du gène létaux; on ne trouve en effet dans leur formule chromosomiale qu'un seul chromosome X. Si bien que les femelles hétérozygotes XI X croisées avec des mâles Xy normaux donneront

25 % XI X	25 % XX	25 % X Y	25 % XI Y
50 % de femelles viables		25 % de mâles viables	25 % de mâles tués.

Dans la descendance, nous allons trouver un déséquilibre dans la proportion des sexes. Au lieu de compter autant de mâles que de femelles, sex ratio habituelle, nous trouverons deux fois plus de femelles que de mâles. Ce sera là un des effets les plus frappants de la présence d'un facteur létaux.

Comme pour les autres gènes, la position occupée par ce gène létaux peut être déterminée par rapport à d'autres gènes liés au sexe.

Notons qu'il peut se trouver deux gènes létaux sur l'un des chromosomes X ou bien un gène sur chacun des deux. On démontre alors que la proportion d'individus des deux sexes varie de deux femelles pour aucun mâle à deux femelles pour un mâle selon la position réciproque des deux gènes (1).

(1) *Remarque:* dans certains élevages, c'est le sexe mâle qui est le mieux représenté; le rapport des sexes devient: 1 ♀ : 2 ♂, de même

Chez la drosophile, les premières mutations létales connues furent des mutations liées au sexe. On en connaît plus de trente.

Dans une lignée de souris valseuses, le croisement d'un mâle valseur japonais et d'une femelle normale a donné la sex ratio attendue 1 : 1. Mais le croisement d'une souris valseuse femelle et d'un mâle normal a produit deux fois plus de femelles que de mâles.

Ces résultats se comprennent aisément si nous admettons la présence d'un facteur létal lié au sexe.

Le mâle valseur japonais ne possède pas ce gène, car les mâles qui le possèdent sont tués pendant la vie intra-utérine ; le croisement d'un tel individu sain et d'une femelle normale ne pourra donner qu'une descendance offrant la sex ratio attendue 1 : 1.

La femelle valseuse du deuxième croisement présente le gène létal à l'état hétérozygote, puisqu'elle est adulte et fertile. Un chromosome X est taré ; la moitié des fils doit recevoir nécessairement le facteur létal et doit disparaître.

#### D) Gènes récessifs à action létale récessive.

a) *Généralités.* — Nous venons de voir que l'existence d'un gène létal lié au sexe peut être soupçonnée dès que les individus de formule XY deviennent nettement moins nombreux que les individus XX. Un facteur létal lié au sexe se diagnostique donc aisément de la sorte, même s'il n'est accompagné par aucun changement morphologique. D'autre part, lorsque ce dernier signe apparaît à l'état hétérozygote, on possède un repère commode pour suivre dans ses effets la tare transmise. Au contraire, lorsque l'action létale est associée à un gène récessif, les difficultés sont grandes.

Soient l le gène létal, L son antagoniste normal, soient a le facteur morphogène et A l'allélomorphe, le croisement des individus hétérozygotes, d'aspect normal, sera dans un tel cas théoriquement



0 ♀ pour plusieurs dizaines de mâles. Dans ce cas, la mort des femelles est provoquée par un gène dont l'action est *limitée* à un sexe. Les gènes font apparaître chez la femelle des manifestations incompatibles avec la vie, le sexe mâle échappe à ces malformations. De telles mutations sont connues chez l'homme, mais limitées au sexe ♂, et non létales: dipsomanie, calvitie héréditaire précoce, hypospadias, certaines malformations du scrotum.

Les individus aall sont condamnés. Mais AALL et AaLl ont des aspects morphologiques analogues. La seule anomalie visible d'un tel croisement sera la réduction de  $1/4$  du nombre des descendants.

Comme cette réduction porte sur les femelles aussi bien que sur les mâles, elle sera beaucoup moins apparente que la diminution quantitativement équivalente, liée au sexe et n'intéressant que les mâles dont il a été fait mention déjà. Le point de repère offert par le caractère anatomique n'a pas d'utilité puisque les individus qui le portent sont précisément ceux qui périssent.

Cependant, lorsque le gène est sublétal, l'examen des homozygotes est possible.

Il résulte de ce qui vient d'être dit que les gènes létaux récessifs échappent souvent à l'analyse. Il est pourtant des indices qui permettent de les déceler.

Chez les drosophiles, bien étudiées génétiquement, l'étude des liaisons de gènes récessifs avec d'autres permet de déterminer s'ils sont porteurs d'une action létale. Cela a été possible pour la mutation dachs, par exemple, grâce à sa liaison avec la mutation star.

Chez les oiseaux, la présence d'un grand nombre d'embryons morts dans l'œuf trahit l'action d'un gène létal récessif. Chez les vivipares, c'est la découverte de l'utérus gravide d'embryons abortifs.

b) *Leur présence chez les animaux.* — Voici quelques cas de mutations létales récessives :

*Chez la poule :*

1) gène « congénital loco ». Dans les lignées porteuses de cette tare, un certain nombre de poussins ont les pattes et la tête anormales, ils tombent à la renverse, sur le dos. En croisant des hétérozygotes, on trouve 607 poussins normaux d'aspect et 146 poussins tarés, c'est-à-dire  $1/4$  d'homozygotes pour le caractère et  $2/4$  d'hétérozygotes +  $1/4$  d'homozygotes pour le gène normal.

2) chez les wyandottes blanches, albinos récessives, la létalité a été discernée par rétrocroisement d'un mâle hétérozygote né du croisement blanc × noir et d'une femelle blanche. La descendance se compose de 2 noirs + 1 blanc au lieu de 1 noir + 1 blanc normalement.

3) le gène stickiness provoquant un ramollissement des os est récessif et sublétal.

4) le gène congénital palsy est récessif, les poussins homozy-

gotes sont agités de tremblements dès leur naissance et sont rapidement tués.

*Chez les serins*, le phénotype sauvage serait AA BB CC, les serins jaunes seraient Aabbcc; la présence de Bc ou bc dans les diverses formules apporterait la panachure. Mais a-a aurait une action létale.

*Souris :*

1) il existe un gène récessif provoquant des malformations de la tête. Les homozygotes meurent dans l'utérus ou à la naissance.

Les croisements entre individus hétérozygotes ont donné 391 petits dont 321 normaux et 70 porteurs de l'anomalie de la tête.

2) les souris atteintes de bec-de-lièvre et de fissure du palais ne peuvent têter et sont tuées en 24 heures. Cette malformation grave est héréditaire et elle est récessive (la même condition a été retrouvée chez le boule-dogue).

3) lorsqu'on se livre systématiquement à la dissection de l'utérus de femelles d'aspect normal, on constate souvent la présence de nombreux petits abortifs. Ces recherches effectuées pour examiner les résultats de l'irradiation des mâles ont montré que la nette diminution de la prolificité est due à la mort de nombreux embryons aux tout jeunes stades.

*Cobaye :* On attribue à un facteur récessif létal la diminution du nombre des petits après irradiation des mâles et aussi la maladie nerveuse congénitale décrite par Cole et Ibsen.

*Mouton :* Chez des races variées (Welsh mountain sheep; Down breed, Longwool breed) on connaît une malformation sublétale; les membres, surtout les pattes antérieures, sont rigides. Il est impossible de les plier. La plupart de ces homozygotes sont des mort-nés.

*Vache :* La race norvégienne Telemark porte une tare récessive introduite par un taureau étranger que l'on a propagée par croisements intrafamiliaux. Les homozygotes ont l'aspect de bouledogues; ils ne tiennent pas debout, leurs pattes sont courtes et arquées. Ils meurent d'accidents respiratoires avant la troisième semaine. Les anomalies sont donc analogues à celles des « Dexters », bien que le gène qui les provoque soit différent.

Par l'opothérapie hypophysaire, on a pu prolonger la vie d'un de ces veaux jusqu'au troisième mois.

Un autre gène récessif atteint le feuillet ectodermique: après quelques semaines se déclarent des vices de structure de la peau

incompatibles avec la vie: epitheliogenesis imperfecta neonatorum bovis.

Dans un troupeau de Holstein-Frisons sont apparues :

1) la mutation « amputated » récessive (acroteriasis congenita) : absence de pieds et de la partie inférieure des pattes, atrophie du maxillaire, fissure palatine, atrophie de la mandibule, hydrocéphalie ; les animaux atteints meurent de suite après la naissance ; le croisement ♂ hétérozygotes × filles de ♂ hétérozygotes a donné 102 normaux et 13 tarés alors que le rapport attendu était 4/1. Remarquons que dans ce cas-ci, la tare a été apportée par un seul taureau : Gallus, venu de Frise orientale (Allemagne).

2) la mutation « hairless » se comporte comme « amputated ». Elle provoque une absence quasi-complète des poils à l'état homozygote (hypotrichosis congenita). Le même croisement que le précédent a donné 96 normaux et 14 tarés.

3) La mutation récessive létale « Elch » se caractérise par un raccourcissement considérable de la colonne vertébrale qui n'est formée que de fragments d'os irréguliers.

Chez le *cheval* : On a décrit une malformation du côlon, sub-létale à l'état homozygote : le côlon est atrésique, non-fonctionnel, la mort survient après 2-4 jours. Elle a été introduite d'Ohio au Japon par un seul étalon. Sa persistance est assurée par la pratique de croisements intrafamiliaux.

c) *Leur présence chez les plantes.* — Les plantes nous donnent également un grand nombre d'exemples de gènes létaux zygotiques récessifs. Les gènes qui règlent l'apparition et la répartition de la chlorophylle sont à ce propos particulièrement intéressants. Le plus anciennement connu d'entre eux est le facteur « Aurea » chez *Antirrhinum majus*. Les plantes Aurea ont des feuilles vert-doré et sont très prisées pour leur beauté. Toutes les plantes aurea sont hétérozygotes Aa. Les croisements intraraciaux fournissent 25 % de plantes AA : vertes (77) ; 50 % de Aa, variété aurea (160), 25 % de aa (51) ; ces homozygotes aa ne possèdent pas de chlorophylle et périssent d'inanition dès les jeunes stades.

Le seigle, le sarasin, le haricot, le maïs, *Allium cepa*, *Mirabilis jalapa*, *Taraxacum vulgare*, *Melandrium*, etc., ont montré la présence de gènes létaux analogues au gène aurea.

Des facteurs dominants avec action létale récessive ont été trouvés chez l'ortie, chez le tabac (facteur *peraurea*), chez *Antirrhinum brevis* et diverses céréales (facteurs de nanisme). Le maïs

a été tout particulièrement étudié. On connaît au moins cent mutations récessives. Au contraire, on n'a découvert que trois mutations dominantes. La première stérilise la plante à l'état homozygote. La deuxième est sublétale. La troisième est intéressante du point de vue théorique ; elle est sublétale déjà à l'état hétérozygote et sa mise en évidence n'a pu se faire qu'en raison d'une circonstance particulière : la mutation intéressait une partie des cellules d'une chimère sectorielle, si bien que le reste de la plante avait pu fournir aux tissus létaux assez d'énergie pour leur permettre de vivre et d'extérioriser leurs propriétés.

Ne pourrait-on expliquer la rareté relative des mutations dominantes par rapport aux récessives en admettant que la plupart d'entre elles sont, comme celles du maïs, létales à l'état hétérozygote. Leur transmission serait ainsi rendue impossible en raison de la disparition des porteurs. Rappelons que chez la drosophile on ne connaît qu'une cinquantaine de mutations dominantes alors qu'il en existe plus de 400 récessives. De plus, à l'état homozygote, parmi les gènes dominants, 30 sont létaux et 3 sublétaux, tandis que 5 seulement permettent une vitalité normale. Chez l'homme, d'après Mohr, le nombre des tares dominantes est très élevé proportionnellement au total des propriétés héréditaires connues, car les conditions de vie particulières à l'homme permettent la survie des porteurs.

### Les gènes létaux chez l'homme.

La recherche de ces gènes chez l'homme se heurte à de nombreuses difficultés. Nous savons quel rôle les prévisions statistiques jouent dans cette détection. La fécondité de l'homme étant, malheureusement pour le généticien, extrêmement réduite, le petit nombre des descendants d'un couple taré ne permet pas l'analyse mathématique. Celle-ci est rendue plus difficile encore, du fait que l'on peut rarement remonter avec certitude plus haut que la troisième ou la quatrième génération, car les documents qui permettraient de les explorer sont souvent erronés ou faussés.

D'autre part, les unions humaines ne sont pas dirigées, comme peuvent l'être celles des animaux, vers la réalisation d'un but biologique précis. Des arguments moraux et scientifiques interdisent d'unir des individus tarés, et pourtant c'est le croisement de porteurs hétérozygotes qui éclaire le problème des facteurs létaux. Au point de vue de l'analyse génétique, l'homme est très mal connu. L'existence de 24 paires de chromosomes rend parti-

culièrement difficile la question du couplage des gènes, car deux caractères auront d'autant plus de chance de se transmettre solidairement, lorsqu'ils sont placés sur deux chromosomes différents, que ces derniers sont plus nombreux. Leur apparition simultanée chez quelques individus ne pourra donc pas faire conclure sans autre preuve à leur présence sur un même chromosome. Les tares létales récessives échapperont ainsi facilement, nous savons déjà pourquoi.

Pendant, il est un cas relativement favorable; c'est celui des mutations létales liées au sexe: en effet, l'atteinte élective des hommes, la transmission par les femmes, en apparence indemnes, aux mâles de la génération suivante fixent immédiatement l'attention, si bien que l'étude des généalogies met le chercheur sur la piste des tares létales que trahissent les changements de la sex-ratio.

Heureusement la biologie et la pathologie humaines sont mieux connues que celles de *toute autre espèce*. Il en résulte des avantages: la présence d'une mutation risque moins de passer inaperçue que chez les animaux, les variations que les circonstances imposent à l'établissement de cette mutation seront mieux appréciées, l'analyse des processus qui accompagnent l'apparition d'un effet génique déterminé sera plus facile. Aussi, bien qu'il reste vrai que la génétique humaine progresse seulement grâce aux données acquises chez les animaux et les plantes, pourra-t-on résoudre quelque point particulier en s'attachant à appliquer les connaissances acquises chez l'homme.

#### *Facteur dominant à action létale récessive.*

##### *Brachydactylie.*

Durant six générations, une famille norvégienne a présenté un caractère héréditaire dominant. Il s'agit d'un raccourcissement de la deuxième phalange de l'index et du deuxième orteil. L'examen systématique des membres de cette famille grâce à la radiographie a révélé la présence du raccourcissement chez des personnes en apparence normales.

Il s'est présenté à un moment donné un mariage consanguin réalisant des conditions analogues à celles d'une expérience. Un homme hétérozygote a épousé sa cousine. Celle-ci était la fille d'un oncle brachydactyle et, d'après les dires d'un parent, était elle-même porteuse de la tare.

Des deux filles nées de cette union, l'une était hétérozygote et



portense du caractère dominant; l'autre ne put être gardée en vie pendant un an qu'avec beaucoup de peine : elle était toute rabougrie, son squelette était contrefait, elle ne possédait ni doigts ni orteils.

L'existence de consanguinité chez les parents et les connaissances acquises chez les animaux permettent d'attribuer les graves malformations de l'enfant à l'action létale, à l'état homozygote, du gène dominant caractéristique de la famille.

*Facteur à action létale liée au sexe.*

a) *L'hémophilie* est une tare héréditaire liée au sexe. Elle se caractérise par les faits suivants : les plaquettes sanguines ne libèrent pas aisément le cytozème; le temps de coagulation du sang est allongé. Au lieu de se constituer en 4 à 8 minutes, le caillot ne se forme qu'après plus de deux heures.

Il faut admettre que le facteur « hémophilie » affecte le chromosome X. Chez l'homme, l'allélorphte normal du gène Xh n'est pas présent pour « dominer » son action morbide. Aussi l'homme taré présentera-t-il un tableau nosologique sévère : la moindre coupure, l'avulsion d'une dent peuvent provoquer une hémorragie mortelle; la moindre contusion est suivie de la formation d'un hématome considérable; un mouvement brusque peut causer une hémarthrose de fâcheux pronostic. Des cas indiscutables de transmission de la maladie du grand-père au petit-fils par l'intermédiaire de la fille sont actuellement connus. La transmission par l'homme est donc possible, contrairement à ce que prétendait la « loi de Lossen ». Et si les cas rapportés ne sont pas très nombreux, c'est que l'homme hémophilique atteint avec peine l'âge du mariage.

Les femmes peuvent être hétérozygotes par rapport à la tare. L'influence de l'allélorphte normal va se faire sentir. Il peut annihiler complètement l'action du gène morbide; mais ce n'est pas toujours le cas; et les propriétés du sang de la « conductrice » peuvent être sensiblement modifiées. Un travail tout récent confirme à cet égard d'autres recherches. Le temps de coagulation peut être augmenté jusqu'à atteindre la valeur de 1 heure 09 ou même 1 heure 50; mais il peut aussi rester normal. Les accidents qui découlent de là sont naturellement fort divers. Dans les cas frustes, où le temps de coagulation est peu augmenté, on observe simplement des hémorragies menstruelles trop considérables, des pertes abondantes de sang lors de l'accouche-

ment. Mais dans les cas prononcés, la symptomatologie devient analogue à celle de l'homme. La gamme des variations est donc étendue. Cette constatation peut s'expliquer soit par l'action d'autres gènes présents dans la formule chromosomiale, ou bien par des différences de races, de tempérament, de fonctionnement des organes sexuels, etc. (Fonio). On sait d'ailleurs que les symptômes graves se cantonnent dans certains districts ou même dans certaines familles. Il existe donc une hémophilie féminine qui n'atteint pas le degré de gravité qu'offre la maladie chez l'homme.

La théorie prévoit la possibilité de rencontrer la tare à l'état homozygote chez la femme. Le mariage d'une femme hétérozygote et d'un hémophile produirait des filles tarées dont 50 % d'hétérozygotes et 50 % d'homozygotes. Or, fait curieux, parmi les nombreuses familles étudiées, on n'a découvert aucun cas vraiment indiscutable d'homozygotie.

L'explication la plus conforme à l'ensemble des données de la génétique est d'admettre que le gène « hémophilie » est létal à l'état homozygote.

L'accumulation de nombreuses études de familles hémophiliques a permis de traiter la question par les méthodes statistiques. Après avoir subi une telle analyse, la constatation, probablement erronée d'ailleurs, qu'il existe plus de garçons tarés que de garçons sains avait fait croire que l'alléломorphe normal X de Xh était porteur d'un gène létal. Les discussions qui se sont élevées à ce propos ne semblent pas avoir laissé subsister la possibilité d'une telle interprétation. En tous cas, celle-ci ne serait guère conciliable avec l'idée que c'est le gène hémophilie qui est létal à l'état homozygote. Il faut maintenant formuler une remarque: les familles tarées semblent bien présenter plus d'enfants que les familles saines de la même région. Aucune explication biologique n'a été donnée à ces constatations qui ne paraissent guère en accord avec les idées discutées plus haut.

#### b) *Action létale du gène M.*

Moebius a réuni et commenté les manifestations provoquées par les alléломorphes multiples du gène M.

M est un facteur autosomal qui conditionne l'apparition du sexe. Chacun de ces alléломorphes fait apparaître un état par-normal ou même pathologique déterminé et caractéristique de sa présence. Leur champ d'action s'étend non seulement aux caractères sexuels primaires et secondaires, mais encore à la crois-

sance, au développement squelettique, à la répartition et à la valeur du pannicule adipeux, à la vitesse du développement, à la structure et au fonctionnement des organes des sens et, enfin, aux fonctions psychiques. M est donc un gène très important qui agit en régulateur depuis le début du développement.

Voici le phénotype correspondant à l'un des alléломorphes : apparence générale féminine ; forte hypertrophie du clitoris (hypospadias peniscriptalis) ou bien organes génitaux externes entièrement masculins (le plus souvent avec hypospadias glandis) ; ovaires, utérus et vagin (abouché à l'urèthre), hypertrophie plus ou moins notable des glandes surrénales (corticale) ; létalité élevée, la vie s'éteint après quelques heures, au maximum, quelques mois. Exitus caractéristique : convulsions, troubles gastro-intestinaux graves, dépérissement rapide, symptôme de bronchite.

L'action du gène M sur la différenciation sexuelle et sur les symptômes concomittants serait contrôlée par le gène gonosomal F qui favorise ou inhibe l'apparition de telle ou telle de ces manifestations. Ainsi certaines d'entre ces dernières pourront apparaître en liaison avec le sexe. Mœbius pense que l'on pourrait trouver là l'explication de la surmortalité masculine pendant la première période de la vie, dont il sera parlé ultérieurement.

L'auteur attribue également à l'action du facteur M les particularités qui permettent de caractériser certaines races. C'est le cas notamment de la race stéatopygienne (Bochimans et Hotentots). La morphologie bien connue des organes génitaux, la position caractéristique des ébauches de la glande mammaire, la conformation du squelette (lordose lombaire prononcée, infantilisme des proportions) de même que la disposition du pannicule adipeux (stéatopygie) se trouveraient sous la dépendance d'un état particulier du facteur M qui se perpétue héréditairement parmi les représentants de la race.

Ce bref aperçu du champ d'action du gène M montre combien est grande son influence sur le développement de l'individu ; il permet de saisir la précision des mécanismes qu'il guide. Aussi est-il bien surprenant que son action ne soit pas plus souvent dérégulée, provoquant ainsi des effets pathologiques.

#### *Gènes récessifs à action létale récessive.*

On en connaît un bon nombre :

1) *Ichtyosis congenita*. — Cette affection est caractérisée par un épaissement hyperkératosique de la peau. Celle-ci est en

oultre sillonnée de rhagades profondes. Les porteurs de cette tare à l'état homozygote naissent prématurément, ou bien meurent avant l'accouchement ou quelques jours après.

Un cas bien typique de cette action létale du gène a été décrit par Lesser. Une femme normale engendre d'un premier mari cinq enfants sains. Devenue veuve, elle a d'un autre homme trois enfants ichtyosiques. Il a été reconnu que cet homme était son demi-frère, par le père. Ce dernier avait donc transmis la tare récessive à l'état hétérozygote à ses deux enfants.

2) *L'idiotie amaurotique infantile.*

Elle tient à une dégénérescence des éléments ectodermiques du système nerveux ; la névroglie demeure saine. Les unions consanguines, rapprochant les gènes, permettent à la tare de s'extérioriser et de tuer l'individu à coup sûr dans son tout jeune âge (2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> année).

3) *Le xeroderma pigmentosum.*

La moindre insolation irrite la peau à un point tel que de véritables cancers cutanés se déclarent. Le malade meurt avant l'âge de 12 ans.

4) *Le gliome de la rétine.*

Cette maladie héréditaire se caractérise par la production d'une tumeur cancéreuse très maligne aux dépens des cellules rétinienne. Elle est inévitablement mortelle avant la seconde enfance, si l'on ne pratique assez tôt le traitement chirurgical consistant en l'énucléation de l'œil malade.

5) *L'épidermolyse bulleuse.*

Une friction même légère de la peau provoque la formation de grosses ampoules. La maladie est probablement récessive, et les formes sévères sont dues à l'action létale du facteur présent à l'état homozygote.

6) *L'achondroplasie.*

Cette affection se transmet, chez l'homme, fort capricieusement. Tantôt elle paraît être dominante, tantôt récessive, tantôt elle saute une génération. Elle est d'autre part plus fréquente chez la femme que chez l'homme (25 cas : 4 cas). Mohr la trouve létale à l'état homozygote. Cette constatation permettra peut-être d'expliquer dans une certaine mesure l'irrégularité de sa transmission.

7) *Mohr signale encore en fait de tares létales*: le pemphigus, l'ostéogénésis imperfecta, la dégénérescence hépato-lenticulaire de Wilson.

Le nombre des facteurs létaux connus chez l'homme est donc déjà considérable. La présence de ces gènes peut être invoquée dans un grand nombre de cas où elle n'est pas encore formellement démontrée.

Voici quelques données d'observation à ce sujet :

a) Grosser a dénombré chez les mammifères les corps jaunes de grossesse. Comme chacun de ceux-ci correspond à un ovule détaché, il lui a été possible, en comptant les embryons fixés dans l'utérus, d'affirmer que beaucoup d'ovules donnent lieu à un développement abortif. Les proportions qu'il admet sont de  $\frac{1}{3}$  pour le rat et de 28 % pour le porc. Chez l'homme, Grosser estime que 10 % des œufs ne se divisent pas normalement ; 10 % périssent au stade de vésicule embryonnaire et de 5 à 20 % pendant les premiers mois.

b) Nous savons tout l'intérêt que présente l'étude des embryons abortifs chez les animaux. L'examen anatomique et l'analyse génétique conduisent souvent à mettre en évidence les formes atténuées, hétérozygotes de la malformation familiale, et permet ainsi les vérifications statistiques indispensables.

Chez l'homme, des considérations tout à fait compréhensibles et très respectables empêchent nos connaissances de progresser avec autant d'assurance. L'apparition d'un fœtus monstrueux est considérée comme une honte et soigneusement dissimulée. On sait toutefois que la mortalité est très élevée durant les premiers mois de la grossesse. Elle décroît alors jusqu'au 8<sup>e</sup> mois pour remonter ensuite. (Davenport a émis l'idée qu'il y aurait beaucoup plus de fécondations doubles que de jumeaux ; un des embryons avorterait. Ce fait expliquerait en partie la mortalité anténatale.)

On sait qu'il y a en France 35,000 mort-nés par an et que 80,000 enfants n'atteignent pas l'âge d'un an. Si l'on pense que les progrès de l'hygiène et de la thérapeutique ont réduit dans une proportion notable les effets néfastes du « milieu », on voit quel rôle important paraissent jouer ici les facteurs héréditaires.

C'est aussi en évoquant la présence de gènes létaux liés au sexe que l'on peut s'expliquer la surmortalité masculine pendant la première période de la vie.

Parmi les fœtus avortés, où le sexe est déjà reconnaissable sans erreur, on compte de 500 à 700 garçons pour 100 filles. Cette pro-

portion considérable de mâles diminue ensuite pour remonter vers la naissance, parallèlement à la courbe de mortalité totale.

Certes, l'on a fait observer (von Verschuer) que notre ignorance du nombre de fœtus de chaque sexe qui meurent avant que les caractères sexuels ne soient évidents, empêchent de donner à cette disproportion une importance exagérée; néanmoins les chiffres restent valables et éloquents si l'on s'en tient à la période de la grossesse où ils ont été contrôlés.

En voici d'autres également démonstratifs se rapportant au pourcentage de décès pendant la première année de la vie en Allemagne. D'après Lenz, il mourait, en 1904, sur 100 enfants, 21.2 garçons pour 18.0 filles; c'est-à-dire 117.8 garçons pour 100 filles. En 1914, les progrès réalisés en puériculture avaient fait tomber la valeur absolue de ces nombres; cette année-là, ils furent en effet de 17.7 ♂ pour 14.9 ♀. Mais la proportion de mâles parmi les décédés ne fit que croître: 118.8 garçons pour 100 filles. Cette augmentation tient à ce que les facteurs héréditaires liés au sexe agissent indépendamment du milieu. Il meurt donc 1/4 de garçons en plus que de filles, ce qui représente 3 % du total des naissances.

Ajoutons que cette surmortalité masculine qui pourrait paraître énorme ne dépendrait, d'après Lenz, que d'un petit nombre seulement de gènes létaux liés au sexe.

Ces considérations font ressortir l'importance que revêtent les recherches génétiques chez l'homme, non seulement au point de vue biologique, mais surtout au point de vue social. Il serait donc indispensable que l'on pût examiner avec toutes les précisions désirables les familles où apparaît une tare grave et surtout une tare létale.

### Considérations générales.

#### A) *Vitalité et gènes.*

Les gènes létaux connus actuellement ou dont l'existence est soupçonnée tuent l'organisme à un moment variable de son existence. La plus grande partie d'entre eux s'attaquent à l'organisme en voie de croissance, au moment où l'enchaînement délicat des processus vitaux est le plus facile à troubler; chacun d'eux, dans la brutalité de son action, nous révèle un faux-pas de la surveillance que les gènes doivent exercer, à l'état normal, sur le maintien de l'équilibre de l'organisme.

En cela, un facteur létal ne diffère d'un gène ordinaire que par l'importance des processus qu'il trouble. Nous savons, en effet, que l'apparition d'une mutation anatomique banale chez la drosophile octroie à la nouvelle souche une vitalité caractéristique, nous l'avons noté au début de cette revue. Nous ajouterons encore que l'action du gène sur la longévité ne s'accompagne pas nécessairement de l'apparition de propriétés visibles; des observations minutieuses ont montré que le facteur récessif *b*, qui provoque la coloration noire des larves de la teigne des farines diminue la vitalité de 22 %, aussi bien chez les individus hétérozygotes *Bb* que chez les animaux *bb* (1).

La vitalité d'un organisme est donc soumise à un grand nombre de gènes qui travaillent en collaboration; elle est la résultante d'un grand nombre d'effets partiels dont la réalisation et l'enchaînement normaux sont indispensables. Elle peut donc être considérée comme dépendant surtout du milieu héréditaire. Lenz l'a d'ailleurs formellement démontré. Ayant examiné 5,585 enfants, il conclut que la mortalité pendant les cinq premières années est d'autant plus réduite que les parents atteignent un âge plus avancé. Lorsque le père et la mère arrivent à dépasser l'âge de 85 ans, la mortalité des enfants est moindre de moitié (11.2 % de morts au lieu de 32 % et 15.4 % au lieu de 31 %). Si l'on se rappelle combien peu les précautions hygiéniques et les progrès thérapeutiques font diminuer le % de mortalité infantile, on admettra que la durée de la vie dépend fondamentalement du complexe génique. Il ne faut naturellement pas sous-estimer l'influence du milieu extérieur (genre de vie, métier, situation de fortune, habitation, etc.) ni l'importance des interventions thérapeutiques. Et à ce propos, il faut faire observer que la présence d'une tare permet à l'homme de survivre alors qu'elle élimine à coup sûr les animaux, surtout les bêtes sauvages. L'achondroplasie et la gueule-de-loup peuvent être citées en exemple à cet égard.

#### B) *Milieu génique, milieu cytoplasmique et gènes.*

a) Les recherches de Timofféeff-Ressovsky sur la *Drosophile* nous obligent à nous représenter les gènes comme des unités qui travaillent en mutuelle et constante collaboration. L'extériorisation des potentialités d'un facteur donné est soumise à l'in-

(1) Koboziéff et Pomriaskinsky citent des exemples de tares létales sans changement morphologique. *Revue générale des Sc.*, T. 48, n° 1.

fluence du « milieu génique ». Celui-ci détermine en effet le pourcentage d'apparition du caractère (Pénétrance), l'intensité (Expressivité) et la nature même de celui-ci (Spécificité). L'action du milieu génique est d'autant plus décisive que les plus considérables variations du milieu extérieur peuvent modifier Pénétrance et Expressivité, *mais* ne peuvent avoir d'action sur la Spécificité.

b) Si un facteur donné est sous le contrôle du milieu génique, il est soumis également à celui du cytoplasme. Il est très probable actuellement que le cytoplasme soit doué d'une spécificité autonome capable de transmettre par voie héréditaire un certain nombre de dispositions physiologiques, telles que « comportement de l'organisme envers son ambiance, réactions de croissance, de vigueur, de fertilité vis-à-vis du climat, de la nutrition » (Pasteels, 1938).

Grâce à cette spécificité, qu'il détient de la lignée maternelle, le cytoplasme exerce une action quantitative de contrôle sur l'apparition des caractères héréditaires. Ainsi, les disharmonies entre un cytoplasme et un génome étranger provoquent des dégénérescences et des inhibitions : celles-ci peuvent se limiter à l'incompatibilité pour un chromosome donné. (Les inhibitions de la potentialité mâle sont un exemple de ces faits.) Mais, elles peuvent aussi amener un avortement total, plus ou moins rapide, du développement (1).

De ces deux ordres de données, nous concluons que l'apparition d'un caractère est soumise à l'effet du milieu génique et cytoplasmique qui se marque depuis le début du développement, depuis la fécondation. C'est sans doute à cette influence qu'il faut attribuer la variabilité de l'action phénotypique des gènes. La revue des gènes létaux chez l'homme nous a montré deux exemples typiques de cette dernière propriété : a) les « conductrices » de l'hémophilie présentent les symptômes de cette affection à des degrés très divers (cfr. page 17) ; b) la surveillance que le gène gonosomal F exerce sur l'extériorisation du syndrome M permet des manifestations variables de celui-ci. L'influence du « milieu intérieur » pourrait aussi être invoquée pour expliquer les variations de dominance à récessivité qu'un même facteur peut présenter selon les races, selon les familles ou même selon les générations issues de la même souche.

(1) Plusieurs de ces cas de « létalité » sont rapportés dans la mise au point récente de Pasteels. *Loc. cit.*, 1938.



C) *Mécanisme d'action des gènes létaux.*

a) La méthode expérimentale s'est attaquée au problème que posent ces gènes : l'organisme est-il tué dans toutes ses parties à la fois, ou bien la mort de l'ensemble résulte-t-elle du dépérissement de quelque partie importante? C'est surtout pour les gènes létaux vrais que ces questions se posent; certains, en effet, tuent l'embryon à un stade tellement jeune que l'on pouvait penser à une non-viabilité de l'ensemble des tissus et organes.

Hadorn a opéré sur une souche de drosophiles portenses du gène létaux « géant », lgl. Dans les larves homozygotes, les disques imaginaux dégénèrent complètement, mais les organes larvaires continuent à vivre. Les gonades offrent un intérêt tout particulier; elles se forment tôt dans le développement, tout comme les organes larvaires, mais continuent leur développement dans l'imago des individus normaux. Hadorn (1937) prélève au deuxième stade larvaire des ovaires et des testicules pour les greffer dans la cavité générale d'un hôte génétiquement normal. Dans ces conditions, les ovaires continuent à vivre, alors que les testicules dégénèrent. Les ovaires ont donc encore des capacités nettes de développement au moment où les disques imaginaux s'histolysent. La constitution génétique létale arrête donc le développement à des moments divers pour les différents organes.

Ephrussi (1935) avait également trouvé que les gènes létaux ne s'expriment pas dans toutes les cellules. En culture « in vitro », les cellules cardiaques des souris homozygotes brachyours continuent à proliférer et à se contracter. Du cartilage peut même se constituer aux dépens des cellules qui, dans l'embryon, eussent été condamnées à disparaître avant d'en avoir formé. Ce dernier fait est particulièrement significatif, car c'est le squelette qui est affecté chez les hétérozygotes.

Les expériences d'Ephrussi qui montrent nettement que l'on peut faire survivre des tissus d'embryons létaux en les soustrayant à ceux-ci, laissent cependant sans réponse la question de savoir s'il y a une catégorie particulière de cellules atteintes.

Chesley l'a tranchée par l'affirmative. Les embryons de souris hétérozygotes brachyours montrent dès le 11<sup>e</sup> jour après la copulation une réduction nette de la queue. Celle-ci, à son extrémité distale, n'est qu'un mince filament qui possède des somites, mais pas de chorde, ni de tube neural. Ailleurs, la chorde est amincie à certains niveaux et présente des diverticules anormaux, ce qui provoque, dans la région caudale surtout, des anomalies secondaires dans le tube nerveux.

Les embryons homozygotes ne font qu'exagérer la gravité des anomalies. Ils meurent au 11<sup>e</sup> jour, mais, dès le 8 1/2 jour (stade à 4 somites), les caractères létaux commencent à se manifester. La région postérieure renfermant normalement les bourgeons des pattes et de la queue est entièrement absente. Il n'y a pas du tout trace de corde dorsale, les somites sont très petits et irréguliers, le système nerveux est malformé, on note la présence de granules, signes de la désintégration cellulaire en cours. L'auteur attribue à la dégénérescence des cellules de la ligne primitive et particulièrement des ébauches chordales, les anomalies constatées au niveau du système nerveux (cfr. Lehmann, 1926, 1928; Holtfretr, 1933; Hunt, 1931, 1932). Ce serait donc à un tissu particulier, à l'ébauche de la corde, que l'on devrait rapporter la létalité.

La cause première de cette non-viabilité de la corde nous échappe, mais peut-être pourrions-nous serrer la question d'un peu plus près encore en comparant ces résultats de Chesley à ceux que les méthodes de l'embryologie ont fournis à Baltzer (1930) et à Hadorn (1930 et 1932).

Des fragments d'œufs anucléés d'une espèce de triton sont fécondés par des spermatozoïdes d'une autre espèce. Ces fragments haploïdes se développent jusqu'à un stade variable selon la nature du complexe cytoplasme-noyau étranger. En s'adressant à des combinaisons qui arrêtent leur développement au stade de formation des vésicules optiques, Hadorn a montré que cette non-viabilité n'est pas généralisée à l'ensemble des tissus de l'embryon. En les greffant dans une gastrula normale à des endroits correspondant à leur situation primitive, on voit que le système nerveux, les somites et même la corde continuent à croître et à se différencier comme les cellules voisines de l'hôte, tandis que le mésoblaste céphalique dégénère rapidement. Les coupes montrent des pycnoses nucléaires analogues à celles que Chesley a trouvées chez la souris. Comme chez celle-ci, la mort, chez l'embryon mérogonie, est due à la dégénérescence d'un tissu particulièrement important pour l'organogénèse. Jusqu'au stade où ce foyer morbide dégénère, les processus de développement se poursuivent. Gastrulation, neurulation, histogénèse continuent sans que les inhibe l'hétérogénéité des éléments du protoplasme. Celle-ci n'intervient que plus tard, et le fait à des moments et dans des proportions diverses selon les organes et selon son degré.

b) Des recherches expérimentales récentes ont attaqué le problème de savoir comment les gènes peuvent imprimer leur action à une partie élective de l'organisme.

Caspari (1933), chez la teigne des farines, et Ephrussi et Beadle (1935 à 1937), chez la drosophile, sont arrivés à d'intéressantes conclusions. Voici l'expérience cruciale de Caspari. Un tissu ou un organe, le testicule par exemple, porteur dans sa formule chromosomiale d'un facteur dominant A peut être greffé dans un hôte a. Le greffon garde ses caractères A, mais, de plus, il provoque chez son hôte l'apparition de propriétés phénotypiques A : les testicules de l'hôte, primitivement incolores, deviennent bruns comme l'est le greffon.

Les conditions expérimentales font croire que le gène influence les tissus de l'hôte par l'intermédiaire d'une substance particulière déversée dans la circulation générale. L'action de cette substance paraît être élective, car seuls les organes que le gène contrôle dans le donneur réagissent à sa présence.

Rien n'empêche d'admettre qu'un tel mécanisme n'intervienne dans le développement et la vie normale. Et nous connaissons des malformations létales qui illustrent cette liaison élective de gène à organe. Nous avons noté que l'hypophyse et, secondairement, la thyroïde jouent le rôle d'intermédiaires entre gène et caractère phénotypique dans la pathogénie des malformations « bouledogue », « Dexter » et « acroteriasis » (1). De plus, on a constaté que les petits-fils non-viables de Dachshund  $\times$  Boston Terriers présentent une exophtalmie attribuable à un fonctionnement anormal de la thyroïde.

Cette action conjuguée et successive des gènes et du système glandulaire à sécrétion interne constituerait un appoint de plus à la théorie de l'action morphogène des hormones qui contrôlent non seulement le développement du squelette (cfr. les mises au point de Coryn, 1937-1938), mais aussi la détermination du sexe (Dantschakoff, Willier, Wolff, Gallien). Elle soutiendrait également d'autres vues. On a, en effet, voulu voir dans un fonctionnement héréditairement différent, parfois paranormal, du système endocrinien, la cause des particularités propres aux diverses races (Keith) et aux divers types constitutionnels chez l'homme et chez l'animal (Stockard). Comme les glandes endocrines sont sous la dépendance des gènes depuis le début du déve-

(1) Des malformations aussi différentes que le type Dexter et le type acrotériasique s'obtiennent selon le moment où le gène propre à la lignée se manifeste par un dysfonctionnement de l'hypophyse. Les noyaux de calcification de la base du crâne et de la colonne vertébrale apparaissent en effet plus tard que ceux des extrémités (Koehler).

loppement, il n'est pas étonnant que l'hérédité ait pu fixer dans un groupe important d'individus (race, catégorie typologique, etc.) tel ensemble de propriétés caractéristiques du nouvel état d'équilibre glandulaire.

D) *Intérêt médical des gènes létaux.*

L'examen des gènes létaux impose quelques conclusions susceptibles d'intérêt pratique :

a) Ainsi que J. Duesberg le faisait observer en 1926, c'est fort probablement à tort que l'on a coutume d'incriminer toujours *la syphilis* lorsque l'on assiste à l'accumulation de fausses-couches dans une famille. La présence de facteurs létaux peut en expliquer au moins une bonne partie.

Il en est de même en ce qui concerne les affections congénitales. On attribue à la présence de brides amniotiques, à la syphilis héréditaire de nombreuses malformations dont la cause doit être en réalité recherchée dans la structure génique. A ce propos, un cas tout à fait démonstratif a été discuté par Koehler. Il s'agit d'une famille brésilienne issue du mariage de l'oncle et de la nièce. Douze enfants en sont issus ; l'aîné, âgé actuellement de 44 ans, le 5<sup>e</sup>, le 6<sup>e</sup>, le 8<sup>e</sup>, le 10<sup>e</sup> et le dernier des enfants sont porteurs de la même tare. Les membres sont réduits à des moignons. Aux bras manquent l'épiphyse inférieure de l'humérus et l'articulation du coude ; il ne subsiste des os de l'avant-bras qu'un osselet unique très court. Les genoux sont normaux, mais le tibia et le péroné sont remplacés par un os unique de 22 cm. de longueur à l'état adulte. Des voyageurs ayant noté que les réflexes pupillaires étaient lents chez tous ces enfants et chez les parents, on a incriminé la syphilis dans la pathogénie de la tare. D'autres auteurs ont voulu montrer que l'on se trouvait en présence d'amputations spontanées de portions de membres par des brides amniotiques ou par le cordon ombilical. Mais des objections se présentent à ces façons de voir : la malformation se répète six fois exactement pareille. Entre deux naissances d'enfants tarés se sont placés jusqu'à trois enfants normaux. Au contraire, le tableau cadre beaucoup mieux avec l'idée d'une tare héréditaire révélée par une union consanguine. Comme les enfants n<sup>o</sup> 6 et n<sup>o</sup> 10 sont morts respectivement au 10<sup>e</sup> et au 11<sup>e</sup> jour, on serait tenté d'admettre que la tare peut être sublétales. Les mêmes réflexions s'imposent à propos de la gueule-de-loup. Cette affection que la chirurgie seule empêche d'être létale, en permettant

aux enfants de têter, a été attribuée à la présence de replis amniotiques entre les bourgeons maxillaires. Cette opinion a été combattue par von Winkel (cité d'après Lenz) : l'affection, nous le savons, est héréditaire ; elle se rencontre chez des jumeaux univitellins à même potentiel génique ; on connaît d'ailleurs des cas de fissuration isolée du palais sans bec-de-lièvre. On pourrait multiplier les exemples d'affections congénitales passibles des mêmes discussions.

b) Il faut maintenant dire quelques mots au sujet des *mariages consanguins*.

Dans les familles saines, ces unions ne présentent aucune conséquence défavorable, même s'ils se répètent. D'après Löhner, ces mariages étaient fréquents chez les anciens Perses, chez les Egyptiens et chez les Incas. Cléopâtre, dernière représentante des Ptolémée, descendait d'une série de mariages consanguins. Le dernier des rois Incas, normal physiquement et psychologiquement, était le fruit d'une série de 14 générations d'unions consanguines.

Mais il faut redouter qu'une union entre parents ne rapproche deux facteurs demeurés jusque là à l'état hétérozygote. Nous connaissons les sanctions que comporte souvent la réunion de gènes qui, isolés, ne produisent que des tares bien anodines.

Chez les animaux domestiques, on continue à perpétuer et à améliorer certaines dispositions transmissibles avantageuses par des croisements intrafamiliaux. Même lorsque les qualités dépendent de la présence d'un gène létal à l'état homozygote, l'éleveur trouve parfois avantageux de continuer à procéder à l'« Inzucht ». Toutefois, en pratique, d'après Mohr, on ne devrait plus choisir comme reproducteur qu'un animal n'ayant donné que des descendants sains par accouplement avec 20 de ses filles (cfr. page 14).

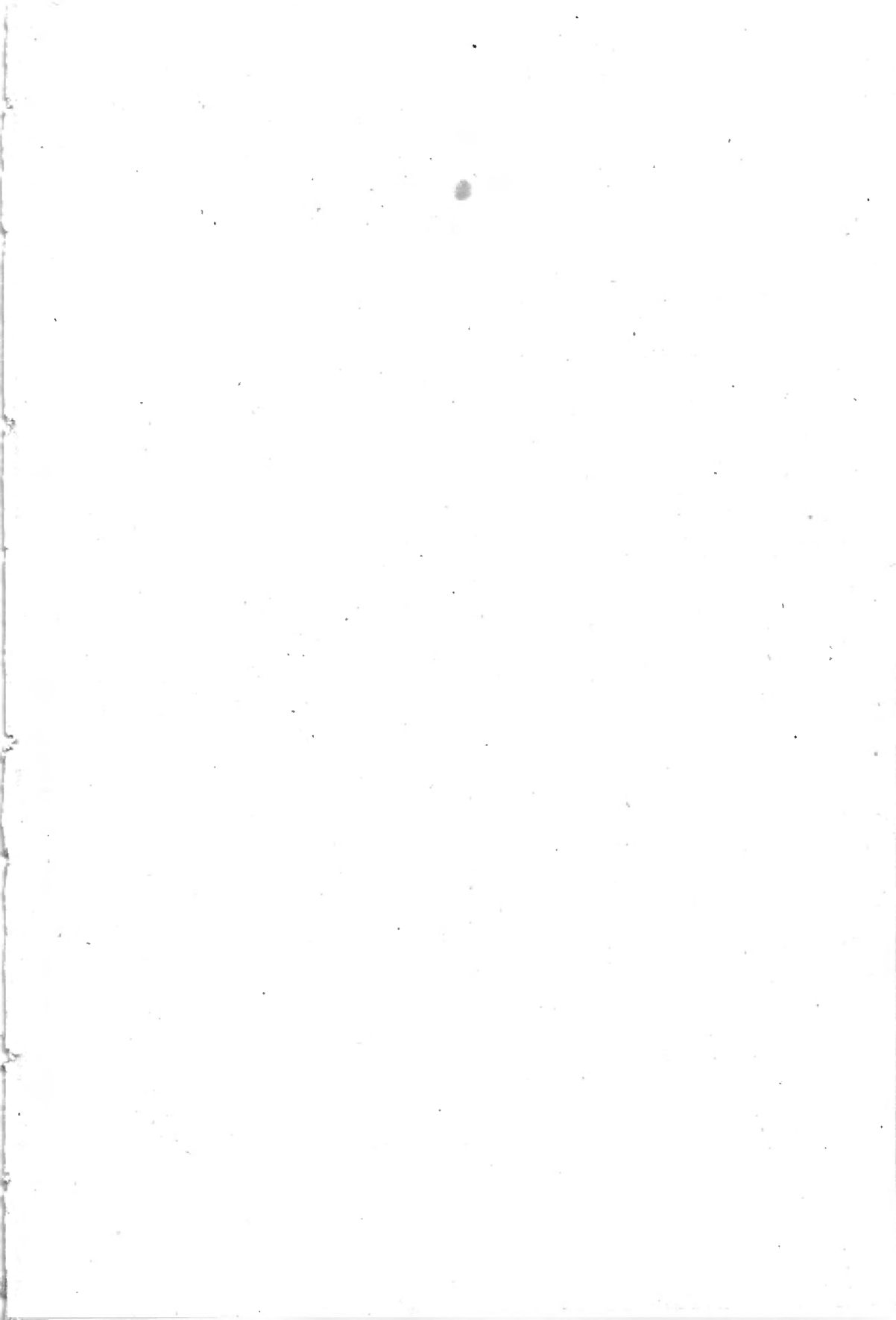
Le problème se pose naturellement d'une façon tout autre pour l'homme. Dans notre espèce, les mariages consanguins ne sont pas systématiquement recherchés. Mais le médecin, consulté, déconseillera toujours ces unions lorsqu'une tare héréditaire, si légère soit-elle, se transmet dans la famille.

*Remerciements.* — Arrivé au terme de cette Revue, je me fais un agréable devoir de reconnaître l'amabilité de M. le Prof. A. DALCQ qui a bien voulu en relire le manuscrit.

Je tiens également à remercier M. le Prof. PASTEELS pour les conseils et les suggestions qu'il m'a présentés.

## BIBLIOGRAPHIE.

- 1) MOHR. — *Zeit. f. indukt. Abstammgs. u. Verbg. lehre*, 41, 1926.  
Cet article est suivi d'une copieuse liste bibliographique comprenant les ouvrages antérieurs à lui.
- 2) *Ouvrages généraux et mises au point* :
- BAUR, E. — *Einführung in die Vererbungslehre*. Bornträger, Berlin, 1930.
- BAUR, E., FISCHER, E., LENZ, F. — *Menschliche Erblehre*. Lehmann, München, 1936.
- CAULLERY, M. — *Les conceptions modernes de l'Hérédité*. Flammarion, Paris, 1935.
- DUESBERG. — *Les facteurs léthals et leur intérêt pour les praticiens*. Liège Médical, n° 48 et n° 49, 1926.
- GATES, R. R. — *Heredity in Man*, Londres, 1929.
- KOBOZIEFF, N. et N. A. POMRIASKINSKY-KOBOZIEFF. — *Revue de Génétique: Les mutations létales*. Rev. gén. des Sc. pures et appliquées, T. 48, n° 1, 1937.
- PASTEELS, J. — *Ann. Soc. Roy. Zool. Belg.*, 69, 1938 (sous presse).
- VANDEL, A. — *L'état actuel de la génétique*. Rev. gén. des Sc., T. 46, n° 1, 10, 23, 1935.
- 3) *Articles cités* :
- CHESLEY, Paul. — *J. of exp. Zoöl.*, v. 70, 1925 (429-455).
- CORYN, G. — *La Presse médicale*, 1937, n° 90, 93 et 103; 1938, n° 13.
- DAVENPORT. — *Genetics*, v. 15, n° 5, 1930.
- EISELE. — *Züchtungsk.*, v. 11, 1936 (432-437).
- EPHRUSSI, B. and BEADLE, G. W. — *Amer. Naturalist*, v. 70, 1936.
- EPHRUSSI, B. — *J. of exp. Zoöl.*, v. 70, 1935.
- GRÜNEBERG, H. — *Proceed. of the Roy. Soc. London*. Series B, n° 838, vol. 125, 1938.
- HADORN, E. — *Rev. Suisse de Zool.*, vol. 37, 1930 (333-341).  
— *Arch. f. Entomech. d. organ.*, Bd. 125, 1932 (495-565).  
— *Proceed. of the Soc. f. exp. Biol. a. Med.*, 36, 1937 (632-634).
- HAMMERSCHLAG, V. — *Wien. Med. Wschr.*, 84, 1934 (119-122).
- KOEHLER, O. — *Z. f. menschl. Verbg. lehre*, 19, 1936 (670-691).
- LEHMANN, E. — *J. of exp. Zoöl.*, 49, 1927 (93-131).  
— *Arch. f. Entomech. d. organ.*, Bd. 113, 1928 (123-171).
- L'HÉRITIER, P. et TEISSIER, G. — *C. R. Acad. Sc.*, 205, 1937, p. 1099.
- LÖHNER, L. — *Die Inzucht*, München, 1929.
- MOEBIUS, H. — *Zeits. f. Menschl. Vererbglehre*, 19, 1936 (456-483).  
— *Idem*, 19, 1936 (643-645).
- MICHAELIS. — *Protoplasma*, 27, 1937.
- MOHR et WRIEDT, J. — *Genet.*, 19, 1928 (315-336); 20, 1928 (187-215); 22, 1930 (279-297).
- SIRKS. — *Proceed. Knigl. Akad. Wetensch.*, 34, 1931.
- STUBBE, H. — *Spontane u. Strahleninduzierte Mutabilität*, G. Thieme, Leipzig, 1937.
- VON VERSCHUER, O. — *Ergb. der allg. Path. u. Path. Anatomie des M. u. der T.*, 26, 1932.
- VON WETTSTEIN. — *Z. f. indukt. Abstammg. u. Vererbglehre*, 1937.



GOEMAERE, Imprimeur du Roi, Bruxelles.