

## ETUDE CLINIQUE DE LA GENETIQUE HUMAINE

PAR

IVAN STANKOVIC, M.D.

Beograd - Yugoslavia

L' intérêt pour les études génétiques en médecine dépasse depuis longtemps l'intérêt académique et devient la partie composante des examens cliniques complets. Ce problème est surtout important en ophtalmologie, car au moins 240 gènes pathologiques concernent l'organe de la vue dans la génétique humaine. Cependant, c'est juste à ces manifestations héréditaires que nous ne prêtons pas assez de l'intérêt. D'habitude nous étudions plus profondément l'étiologie de la maladie, en oubliant les principes héréditaires qui s'imposent tant par leur régularité que par leur bizarre apparence.

Cependant, il faut rappeler que le tableau clinique n'est pas toujours manifeste en ce qui concerne l'expression héréditaire. Bien qu'il y ait des maladies tout à fait héréditaires (albinisme), il y en a aussi que ne le sont jamais (traumatisme). Mais, entre ces deux groupes opposés il y a une série de formes intermédiaires où le facteur héréditaire est mêlé avec le facteur extérieur et où il est souvent difficile de les détacher l'un de l'autre. Ce fait est surtout intéressant dans la cataracte congénitale où l'hérédité peut avoir un rôle important à côté d'une série d'autres troubles (infection, trouble métabolique) qui ne sont pas liés à la substance héréditaire. Pour cette raison, il faut bien distinguer *le phénotype* qui représente le tableau clinique de l'action des facteurs héréditaires et *la phénocopie* qui représente le tableau clinique des facteurs extérieurs. Nous devons mentionner ce fait parce que le tableau clinique peut être identique et présenter des embarras fonctionnels identiques.

D'autre part, il faut mentionner que si la substance héréditaire a un effet quelconque sur un facteur extérieur aussi les influences extérieures peuvent avoir un certain effet sur le facteur héréditaire. Le syndrome de Van der Hoeve en est un bon exemple.

Ajoutons qu'on a longtemps cru que les anomalies héréditaires ne sont pas seulement congénitales, mais aussi statiques et qu'elles ne se développent pas, qu'elles n'évoluent pas dans un organisme. Nous savons aujourd'hui qu'une telle opinion est erronée. Mentionnons les abiotrophies qui peuvent se manifester plus tôt ou tard et qui ont un cours évolutif clair et indubitable. Cela se rapporte aussi à certaines dystrophies cornéennes héréditaires ou à la xeroderma pigmentosum.

A cause des raisons mentionnées, ainsi qu'à cause d'une série d'autres raisons, on a du faire une classification des maladies héréditaires, qui a facilité leur connaissance et leur étude. L'ophtalmologie a de nombreux représentants dans chaque groupe. Le tableau clinique de chaque affection oculaire doit être bien connu à cause de raisons pratiques.

Nous avons séparé de notre matériel cliniques des exemples pour chaque groupe de maladies héréditaires et nous les présenterons ici, à cause de raisons didactiques, avec une documentation nécessaire.

Dans le groupe d'anomalies congénitales —où on n'est pas toujours sûr s'il s'agit d'une anomalie héréditaire ou d'une phénocopie— les confirmations qui parlent en faveur d'une anomalie héréditaire peuvent être d'un intérêt spécial. Ce sont: l'arbre généalogique à une même anomalie dans une même famille, l'absence de toute inflammation au niveau d'anomalie et surtout la symétrie de l'altération. Ajoutons encore que nous connaissons aujourd'hui un grand nombre de facteurs responsables pour la manifestation d'anomalies congénitales qui ne se distinguent pas cliniquement des celles conditionnées par l'action des facteurs héréditaires, para exemple l'infection syphilitique ou celle à virus de la mère (rubéole, toxoplasmose). Ajoutons encore les troubles au cours du développement foetal, comme hypoxie, diabète, déficience vitaminique, etc.

Parmi les facteurs héréditaires, ceux concernant le nombre de chromosomes, sont surtout intéressants. Nous avons appris des travaux de Tito et Leven (1956) que le nombre exact de chromosomes chez l'homme est 46 et non 48, comme on le supposait auparavant. Alors une nouvelle question s'est posée: quels sont l'action et l'effet du "surplus" ou du "manque" des chromosomes. On a établi que si un être zygote contient plus de chromosomes (47 par exemple comme dans la trisomie) certaines anomalies apparaissent. M. Janoff, W. C. Frayer et H. G. Scheil (1963) ont établi que la trisomie au caryotype de 13-15 gènes provoque dans la plupart des cas, entre autres manifestations, l'anophtalmie ou encore plus souvent la microphtalmie.

Nous avons fait le caryotype d'un de nos cas à l'anophtalmie ou encore mieux à la cryptophtalmie avec microphtalmie, mais n'avons établi aucun trouble trisomique. Cela plaide en faveur du fait que cette manifestation ne peut être toujours

contribuée à l'altération génétique liée au nombre des chromosomes. Bien sûr qu'il faut poursuivre ces recherches afin de déterminer le vrai pourcentage de la manifestation de trisomie dans les altérations décrites.

Le groupe d'abiotrophie (renfermant le processus dégénératif progressif, partiel ou total atteignant les éléments tissulaires, qui était normal au cours du développement sans aucun signe de processus inflammatoire ou traumatique, mais en manifestant le défaut tissulaire faible) contient un plus grand nombre de maladies héréditaires oculaires. Les critères cliniques qui pourraient nous aider à poser le diagnostic d'une abiotrophie seraient les suivants: le tissu normal au moment de la naissance, son bon fonctionnement jusqu'à un certain âge, puis en s'éteignant lentement de la jeunesse à la vieillesse, et en manifestant une constante progression de la fonction. Les altérations symétriques et simultanées aux deux yeux, l'identité des caractères morphologiques, localisants et fonctionnels et le caractère récessif autosomique fréquent, comme un type héréditaire classique sont, à côté de l'anticipation, les signes cliniques de l'abiotrophie liée aux facteurs héréditaires. Sur le plan ophtalmologique nous devons mentionner l'hérédogénérescence chorio-rétinienne que nous avons spécialement étudiée à cause de sa fréquente apparition, ainsi qu'à cause de son intérêt pratique et théorique.

Sur le plan théorique il faut mentionner le problème du type et mode héréditaires d'une même maladie. Nous avons pu établir que l'hérédité peut être autosomique récessive. Nous présentons un tel arbre généalogique. L'hérédité peut être autosomique dominante. Nous l'avons observée dans une famille où la dégénérescence pigmentaire et le glaucome ont été associées. Nous l'avons notée dans quatre générations de cette famille. Cependant, l'hérédité peut être aussi liée au sexe. Nous l'avons notée dans trois générations d'une famille, dont les membres ont manifesté la sclérose choroidienne primaire.

D'après ces observations l'hérédité d'une même abiotrophie, d'une dégénérescence chorio-rétinienne héréditaire peut être faite par tous les modes classiques possibles. Alors, nous avons posé la question suivante: un même processus abiotrophique peut-il être transmis par de modes différents et peut-on supposer certaines différences qualitatives héréditaires? Précisément, nous avons posé la question de l'hérédité du type "dominant" et "récessif", comme deux antipodes tout à fait différents. Nos études sur les abiotrophies nous ont persuadé que ces termes ne sont que relatifs et que le mode héréditaire est unique et seulement quantitativement déterminé par la force de pénétration d'un gène et par la force de son expression dans le phénotype. C'est J. François qui a établi que la force de pénétration et d'expression d'un gène varie de 0-100. Ce fait met en péril l'explication classique du mode héréditaire, marqué comme "dominant" ou "récessif". En fait, il n'y a aucune différence dans le mode héréditaire, il s'agit des deux aspects qui

se trouvent aux bouts extrêmes d'une même chaîne, dont l'un est "dominant" et l'autre "récessif". La différente force de pénétration et d'expression d'un ou de plusieurs gènes dépend des facteurs à l'intérieur d'un gène, ainsi que des facteurs péristatistiques extérieurs. A la base de notre matériel des abiotrophies choriorétiniennes nous pouvons dire qu'il n'y a qu'un mode héréditaire qui, sous l'influence de différents facteurs, cause ces différences à phénotype.

Mentionnons le groupe de phacomatoses ou de dysplasies neuroectodermiques caractérisées par la présence de "points" ou de tumeurs pédiculées, ainsi que par le mode héréditaire. L'hérédité de cette affection ne peut être facilement prouvée, car le nombre de maladies est relativement petit et l'observation d'une famille pendant des générations n'est pas toujours possible. Cependant, afin de compléter nos recherches, nous présentons ici l'arbre généalogique d'une famille au syndrome de v. Hippel-Lindau, où le dernier membre avait une tumeur vasculaire de la papille. Alors, nous avons fait l'examen et l'analyse de cette famille et avons établi le syndrome mentionné.

Le problème de l'hérédité des tumeurs intraoculaires est plus intéressant. Voici une intéressante observation. Trois enfants de la troisième génération, dont deux étaient des jumeaux homozygotes, avaient un rétinoblastome. Cette famille est intéressante parce qu'ici se pose la question du conducteur. La mère de la deuxième génération présentait la régression du rétinoblastome, mais en le transmettant aux enfants. Ne soulevant pas ici la question de la mutation des gènes comme le pense Franceschetti (1946), ainsi que de nos observations sur le processus bilatéral dès le début, ou des suppositions sur le facteur héréditaire lié ou au moins contrôlé par le sexe parce que dans cette famille seulement les membres féminins ont été atteints par la tumeur, nous poserons une question clinique importante concernant le rôle des jumeaux identiques dans l'analyse des conséquences génétiques.

Nous éluciderons cette question par une famille dans laquelle les jumeaux identiques étaient porteurs de la cataracte congénitale. Quatre générations de cette famille ont été observées. Dans la quatrième génération nous avons noté des jumeaux identiques. D'après les critères internationaux nous avons prouvé l'identité et la monozygotie, c'est-à-dire le même couleure structure de l'iris, la même couleur des cheveux, la même stature, la même taille, le même poids, la même couleur de la peau, la même forme du nez, des oreilles, surtout de la lèvre supérieur, la même position de la langue, la même apparence des dents, la même configuration de la tête et de la colonne vertébrale et, bien sûr, la même opacité du cristallin. Tous ces critères permettent d'affirmer qu'il s'agit des jumeaux identiques, où l'hérédité concordante de la cataracte congénitale atteint 85,7%, tandis qu'elle n'atteint que 7,3% chez des jumeaux non-identiques (Jancke, 1941). La plus grande valeur de cette preuve clinique se trouve dans la détermination des conséquences héréditaires pendant la manifestation d'une altération au phénotype.

Nous ne voulons pas aborder ici la question des autres facteurs héréditaires, comme par exemple: troubles endocriniens à la conséquence sur l'organe de la vue (diabète); ou troubles métaboliques (la maladie de Niemann-Pick ou le syndrome de Christian-Schüller), où le trouble métabolique est héréditaire et lié aux lipides. D'un intérêt spécial pour la clinique sont les syndromes unissant des symptômes caractéristiques déterminés, souvent héréditaires; par exemple le syndrome de Bardet-Biedl. Nous présentons ici une telle famille. Nous avons noté dans cette famille l'anomalie chromosomique dans le sens de trisomie 21 et de translocation, et avons fait les caryogrammes des deux frères examinés. C'est la première description d'une telle anomalie chromosomique dans le syndrome de Bardet-Biedl.

Si nous avons établi les groupes principaux de symptômes des maladies héréditaires oculaires alors, nous devons poser une question pratique: qu'est-ce qu'on doit faire pour pouvoir prouver qu'une altération soit cliniquement claire, et en même temps héréditaire, c'est-à-dire qu'elle soit exprimée en génotype. Nous pouvons aujourd'hui obtenir de données indirectes sur le génotype par une analyse chromosomique, mais l'étude directe est plus accessible et volumineuse.

Pour une maladie que nous soupçonnons d'être héréditaire il faut d'abord faire un arbre généalogique, le plus complet possible. Les données sur les antécédants familiaux directs ou collatéraux doivent être très précises et se rapporter au moins à trois générations. Tous les membres atteints doivent être examinés, mais aussi la plupart des bien-portants. Alors, il faut noter le sexe, le nombre d'avortements et d'enfants mort-nés, la cause de la mort, la consanguinité, les jumeaux, etc.

Il faut prendre l'anamnèse de tous les membres atteints et bien portants. Cette anamnèse doit être bien détaillée, elle doit comprendre le nombre d'accouchements, toutes les maladies de la mère pendant la grossesse, les premiers symptômes de la maladie, le résultat de l'examen systématique des yeux, surtout de la vision colorée, l'électrorétinogramme, les groupes sanguins etc. Chez les jumeaux on doit pratiquer encore une série d'autres examens que nous avons déjà mentionnés.

Ces examens sont surtout important pour la création d'un marquage des gènes. L'importance pratique de la détermination et marquage des gènes est énorme. Voici un exemple. Si nous savons qu'un gène pathologique a une place déterminée dans un autosome qui, en même temps détermine la couleur de l'iris, alors l'existence ou l'absence de ce gène normal se manifeste dans la présence d'un gène pathologique et permet, par l'analyse statistique, la prévoyance de son effet éventuel dans une des générations, ou même de son action retardée. Nous nous efforçons maintenant à déterminer la position des gènes d'un autosome, en examinant l'hémophilie et les anomalies de la vision colorée. Ces examens ont pour but l'élaboration d'une carte chromosomique qui permettrait un pronostic héréditaire plus sûr.

Nous devons aussi examiner l'effet éventuel des *facteurs péristatiques* extérieurs, comme en sont par exemple: l'état de la mère pendant la grossesse, la date exacte de la manifestation des maladies, l'alimentation, la prise des médicaments, l'effet des facteurs chimiques, physiques et autres, les conditions alimentaires de l'enfant, le développement de l'enfant, la puberté, etc.

Selon notre avis ce sont juste ces facteurs-là qui déterminent la force de pénétration et d'expression du génotype dans un phénotype, et ce sont les interactions d'un génotype d'une part et les facteurs péristatiques d'autre part qui déterminent le phénotype et le mode de l'hérédité.

La question du *porteur des gènes* a un rôle spécial dans ce problème, et surtout de celui qui ne manifeste pas d'altérations à phénotype visibles. Le terme du *conducteur des gènes* n'est pas uniforme. En effet, sous ce terme on comprend une personne qui est capable de transmettre une maladie héréditaire, mais qui ne manifeste pas, elle-même, des signes de la maladie à phénotype. D'habitude cette personne ne manifeste aucune altération visible ou bien ces altérations sont très discrètes, sous forme de "petits signes" ou de microsynchrones.

La découverte du conducteur de la maladie est très importante non seulement sur la plan théorique mais aussi sur le plan pratique. Cette découverte permettrait de prévoir les maladies héréditaires à travers les générations, ce qui représente l'un des buts pratiques de l'étude de l'hérédité humaine. La découverte du porteur des gènes est difficile. En décrivant un cas de rétinoblastome héréditaire nous avons déjà noté chez la mère les "microsymptômes" sous forme de régression du rétinoblastome. Cependant, le problème du porteur des gènes dans l'atrophie du nerf optique de Leber est plus intéressant. En étudiant ce problème nous avons établi qu'il n'y a aucune différence artificielle entre le porteur des gènes et la personne manifestement atteinte, parce qu'ici ce sont la force de pénétration d'un gène et celle de son expression qui jouent le rôle principal. En règle, c'est le père atteint qui transmet son gène pathologique aux filles qui, de cette manière, deviennent conductrices, tandis que les fils en restent exemptés. Le conducteur de son côté transmet la maladie à ses filles dans 50% des cas et dans 50% de cas ils deviennent de nouveaux conducteurs. Le fils atteint attrape obligatoirement le gène pathologique de la mère et la fille n'en peut être atteinte que si elle est homozygote. Cependant, cette règle héréditaire n'est pas toujours observable chez tous les malades atteints de l'atrophie du nerf optique de Leber. Dans la famille observée la fille atteinte appartenait à la troisième génération. Nous supposons que le père ait dû être malade, parce que selon la règle la fille doit être une homozygote. Cependant, nous n'avons aucune preuve pour la maladie du père. Même dans la littérature il n'y a aucune famille où on a sûrement établi la maladie de Leber chez la femme, dont le père a été atteint. Ce fait disqualifie totalement nos hy-

pothèses sur le mode héréditaire de cette maladie, parce que, de cette manière la maladie peut apparaître aussi chez la femme hétérozygote. Cet exemple est une preuve évidente de nos opinions sur la forme "dominante", "récessive" ou "liée au sexe", notamment que ces formes ne représentent qu'une chaîne ininterrompue d'un même processus héréditaire sans différences qualitatives. A côté des facteurs péristatistiques extérieurs il y s'agit en effet du degré et de la force de pénétration d'un gène et du contrebalance entre les paires chromosomiques. Peut être qu'ici joue le rôle du facteur extérieur le cytoplasme ovulaire, mais pour lequel nous ne disposons pas aujourd'hui avec des données nécessaires.

La question de *consanguinité* est très importante dans l'étude de l'hérédité humaine. L'investigation des descendants des mariages consanguins élucide facilement le problème des maladies transmises par voie récessive, surtout si nous nous rappelons que les porteurs des gènes récessifs des mariages consanguins en apparence sains, forment un descendant homozygote en manifestant la maladie dans un phénotype. On a calculé (Nemin, Sutter et Tabah, 1951) que le pourcentage qui atteint 2% chez les parents sans consanguinité augmente dans les mariages éloignés à 18%, dans les mariages entre les cousins proches à 36% et dans ceux entre les cousins très proches à 54% pour une même maladie héréditaire. Les données sont assez démonstratives et n'exigent aucun commentaire. Le risque de la manifestation d'une maladie héréditaire dans un mariage consanguin est grand s'il y existe déjà une maladie héréditaire au phénotype. Ce risque augmente en proportion 1:8 dans un mariage consanguin.

Les difficultés des examens génétiques dans la pathologie humaine sont très grandes parce que, grâce à la croisée des groupes et des individus, l'humanité est composée d'un grand nombre de bâtards à la genèse très complexe. La conséquence en est que les maladies héréditaires ne réagissent pas strictement et conformément aux lois héréditaires. Les caractères héréditaires pures sont rares. Cependant, les expérimentations dans la pathologie humaine étant impossibles, l'examen des arbres généalogiques devient très important. Ce n'est que cet examen — à côté d'un grand nombre d'autres examens complexes — qui peut nous aider à mieux comprendre les régularités de la génétique humaine et d'établir de mesures préventives, surtout parce que l'homme, en changeant la nature autour de soi et en utilisant les sources d'énergie de plus en plus fortes, agrandit et élargit l'action des facteurs péristatistiques, chimiques et physiques, ce qui a pour conséquence l'augmentation du nombre des maladies héréditaires manifestes dans la pathologie humaine.

## SUMMARY

## CLINICAL STUDY OF HUMAN GENETICS

On the basis of his earlier work, the author points out the importance of the clinical study of human genetics in ophthalmology. After having explained the interaction of hereditary and outside factors, the author draws attention to the importance of the differentiation between phenotypes and phenocopies, indicating the difficulty of separating the action of these two factors. He then gives the classification of hereditary diseases in ophthalmology, with concrete personal observations. A normogram of patients with anophthalmia and coloboma is also presented. The author describes families in whom one affection, such as primary tapetoretinal degeneration, can be transmitted in various ways autosomal, recessive and dominant —as well as associated with sex. On the basis of this fact the author concludes that such a classification of hereditary diseases is very relative. He describes a family with inherited retinoblastoma in twins. In another example he refers to twins with congenital cataract. Further on, he mentions Bardet-Biedl's syndrome in two brothers, due to trisomia and translocation.

At the end of the article the author gives instructions for the correct observation of the genealogical tree, and for a detailed examination of the members of affected families, as well as for the proper interpretation of the possible action of peristatic factors. In some cases of Leber's atrophie of the optical nerve the author points out the role of the genes' conductor and of consanguinity. He pleads for the formation of "marked" genes, which needs further study.

The article includes documentation of personal observations, of genealogical trees, caryograms and other necessary clinical documentation.

## BIBLIOGRAPHIE

1. FRANCOIS J.: *Hérédité en Ophtalmologie*, Masson, Paris, 1958.
2. FRANCOIS J.: *Rév. Méd. Liège*, 15, 10, 1960.
3. FRANCESCHETTI A.: *Bull. Soc. Belge*, 17, 118, 1946.
4. TIJO H. L., LAVEN A.: *Hereditas (Lund)*, 42, 1-6, 1956.
5. JANCKE G.: *Graefe's Arch. Ophthalm.*, 142, 113, 1941.
6. STANKOVIC Iv.: *Glas. SAN*, 109, 6, 1952.
7. STANKOVIC Iv.: *Bull. et Mem. SFO*, 71, 441, 1958.
8. STANKOVIC Iv.: NIKOLIC S.: *Jug. pedijatrija*, 2, 2, 1960.
9. STANKOVIC Iv.: *Klin. Mbl. Augenklinik*, 139, 2, 165, 1961.
10. STANKOVIC In.: PAVICIC J.: *Srpski archiv*, 90, 2, 117, 1962.
11. STANKOVIC Iv.: *Zbr. rad. ? ed. fak., Beograd*, 1, 1, 51, 1962.
12. STANKOVIC Iv.: *Klin. Mbl. Augenkli.*, 143, 3, 332, 1963.
13. STANKOVIC Iv.: *Srpski archiv*, 91, 3, 259, 1963.
14. STANKOVIC Iv.: *Bull. et Mem. SFO*, Paris, 76, 130, 1963.
15. STANKOVIC Iv.: DERGENC S., SAVICEVIC M.: *Acta opht. Iug.*, k 1, 2, 203, 1963.
16. STANKOVIC Iv.: STOJANOVIC D.: *Ann. Ocul.*, 197, 1, 1964.
17. STANKOVIC Iv.: DERGENC S., SAVICEVIC M.: *Acta opht. iug.*, 2, 2, 16, 1964.
18. STANKOVIC In.: NESKOVIC B., PAVICIC J.: *Acta opht. iug.*, 3, 1, 1966.
19. STANKOVIC In.: KECMANOVIC Z., STOJANOVIC D., CVETKOVIC D.: *Acta opht. iug.*, 3, 2, 1966.

Clinique Ophtalmologique, Faculté de Médecine.