Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 28 (1972)

Artikel: La consultation génétique

Autor: Klein, D.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307921

Nutzungsbedingungen

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

Conditions d'utilisation

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

Terms of use

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

Download PDF: 19.11.2025

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

Institut de Génétique médicale (Prof. D. Klein) de l'Université de Genève

La consultation génétique[1]

D. Klein

> «New medical knowledge has meaning only when it is translated into practical benefits for human beings with problems that oppress the body, mind and heart.»
>
> Basil O'Connor, Genetic Counseling, 1970

Le but d'une consultation génétique est de pouvoir déterminer avec quelle probabilité une affection héréditaire ou une malformation congénitale risque de se manifester ou de réapparaître dans une famille. Pour être en mesure de répondre aux questions posées, le généticien doit pouvoir s'appuyer sur un diagnostic clinique précis, complété par un arbre généalogique détaillé. S'il a affaire à un trouble héréditaire se transmettant selon un des modes mendéliens classiques (dominant, récessif, lié au sexe), il n'aura en principe aucune difficulté à formuler un pronostic génétique exact.

A. Hérédité dominante

Dans le cas d'une transmission dominante régulière, chaque parent atteint aura une probabilité théorique de 50% d'avoir à nouveau un enfant atteint.

Cependant, la manifestation d'un gène dominant est souvent irrégulière, soit parce qu'il existe des fluctuations dans le degré d'expression clinique de l'affection (variabilité de l'expressivité), soit parce que le gène a sauté une ou même plusieurs générations sans se manifester (variabilité de la pénétrance). Dans ces cas où la pénétrance est réduite, il faut tenir compte des fluctuations possibles du phénotype.

Dans l'exemple ci-dessous d'une famille présentant une malformation des *pieds en «pinces de homard»* à travers cinq générations successives, on remarque que le trait pathologique est resté latent pendant deux générations – chez III/2 et IV/12 – puis s'est manifesté de façon explosive chez les cinq enfants (V/13–17) de cette dernière conductrice (Fig. 1). En ce qui concerne

[1] Les recherches ont été subventionnées par le Fonds National suisse de la Recherche scientifique (crédit No 3.211.69).

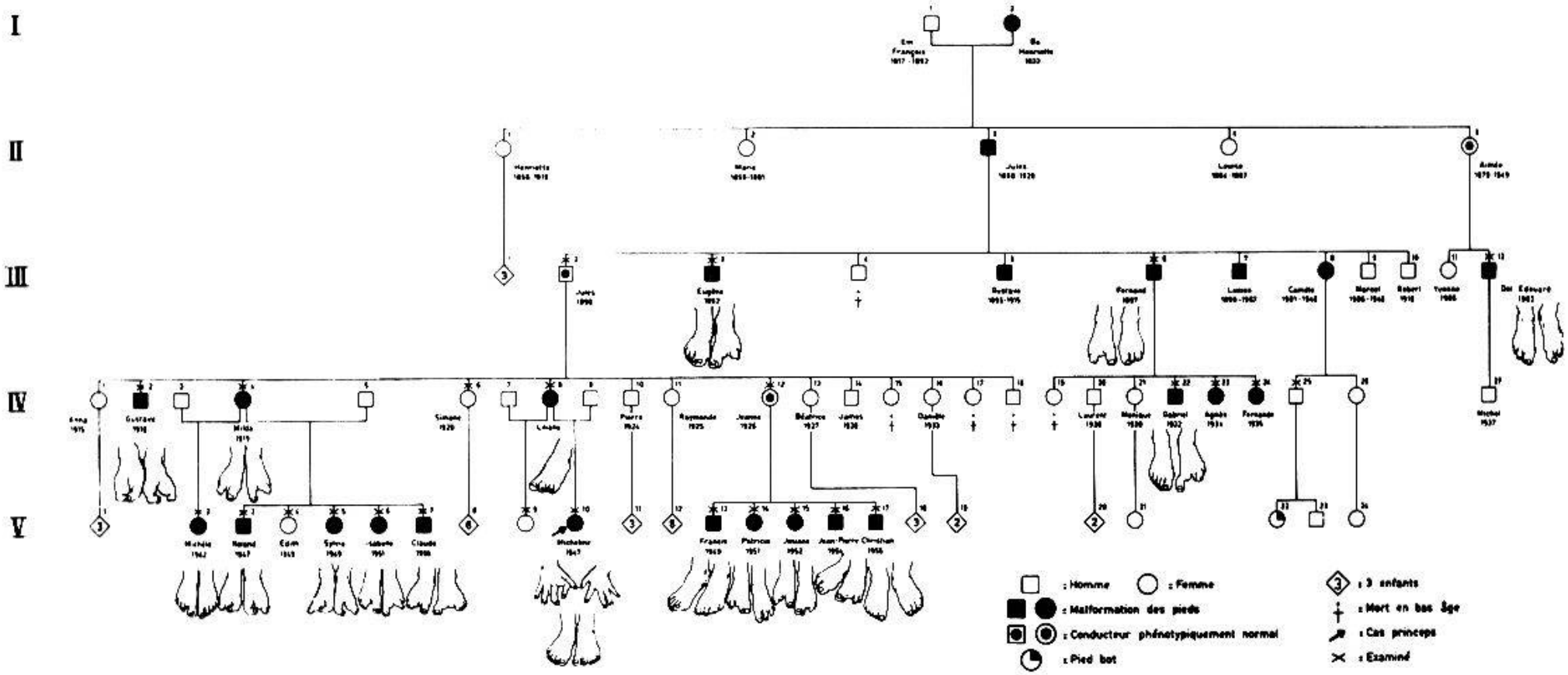

Fig. 1. Arbre généalogique d'une famille atteinte de malformation des pieds en pince de homard dans cinq générations successives. On remarque que l'anomalie saute, dans une lignée, de II/3 à V/13–17 (absence de pénétrance chez III/2 et IV/12). – D'après D. KLEIN, 1966.

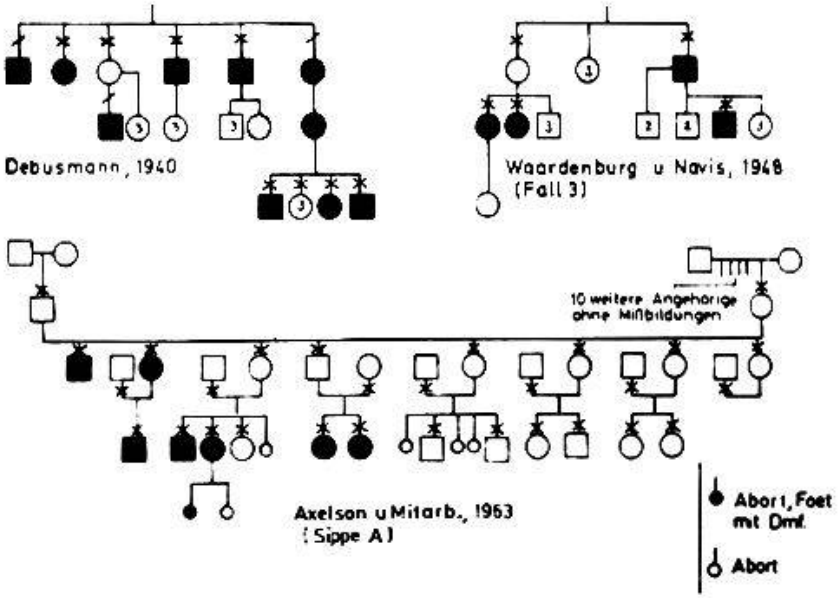

Fig. 2. Absence de pénétrance dans trois familles atteintes de dysostose mandibulo-faciale (Franceschetti). – D'après M. AMMERMANN et coll., 1971.

la *dysostose mandibulo-faciale* (Fig. 2), nous connaissons trois exemples d'une manifestation inattendue du gène dans des fratries dont les parents étaient indemnes (AMMERMANN et coll., 1971).

Il faut donc toujours tenir compte d'une variabilité éventuelle de la pénétrance et de l'expressivité, lorsqu'on est en présence d'une malformation se transmettant selon le mode dominant.

Dans un cas personnel (KLEIN et coll., 1970, VATRÉ, 1971), le frère de la malade atteinte d'un syndrome de dysostose mandibulo-faciale extensif ne montrait, à l'examen, qu'une fistule rétrotragienne droite, à sécrétion intermittente, située au début du conduit auditif externe. Nous avons considéré ce signe comme une micromanifestation de la dysostose mandibulo-faciale et nous pensons qu'il faudrait en tenir compte dans un pronostic génétique concernant ce jeune homme.

B. Hérédité récessive

Comme règle générale d'une transmission récessive, on peut admettre que les malades sont issus de parents sains, mais hétérozygotes[2].

Pour la plupart des maladies récessives rares, on constate une élévation significative du taux des *unions consanguines*. En effet, une union entre deux personnes apparentées favorise la rencontre de gènes homologues et peut entraîner de ce fait la manifestation d'une affection récessive.

Récemment, une enquête démographique sur une grande échelle a été

[2] Comme le nombre d'enfants est relativement réduit dans la plupart des familles d'aujourd'hui, il n'est pas étonnant que les maladies récessives se manifestent en général de façon apparemment *sporadique*. Il est donc erroné de prétendre, ainsi que le font encore de trop nombreux médecins, qu'une maladie sporadique n'est pas héréditaire.

entreprise par SCHULL et NEEL (1965) au Japon, pour étudier les répercussions néfastes de la consanguinité. Cette investigation concernait de larges séries d'enfants (au total 68 641 enfants) provenant, d'une part, de mariages entre cousins du 1er et 2e degré, et d'autre part, de mariages entre parents non consanguins.

Ces enfants ont été examinés sitôt après la naissance, puis après une période de 6–12 ans. Les auteurs constatèrent que les enfants nés de parents consanguins avaient un risque supplémentaire de 3% de mourir avant la fin de la 10e année et de 1,6% d'être atteints d'une maladie grave. En outre, leur taille moyenne à l'âge de 10 ans était de 0,6 cm inférieure à celle des autres enfants et ils pesaient en moyenne 0,3 kg de moins. Leur quotient intellectuel était diminué de 6 points et leur rendement scolaire de 0,1 point (sur une échelle de 1–5 points). Cependant, le facteur social ayant été moins favorable dans les familles consanguines que dans les familles non consanguines, il est difficile de tirer de cette enquête des conclusions définitives.

Une estimation des dangers que peuvent comporter les mariages consanguins pourrait être éventuellement obtenue par des études prospectives d'enfants nés *d'unions incestueuses*.

Ainsi, C. O. CARTER (1967) a effectué une telle étude en demandant à des officiers d'état civil et à des responsables de l'assistance sociale de lui signaler tous les cas venus à leur connaissance de grossesses ou de naissances d'enfants issus d'unions incestueuses. Ces enfants furent alors suivis de façon prospective et anonyme par les services de l'enfance; de l'auteur lui-même, ils n'étaient connus que par des numéros.

13 cas d'inceste (dont 6 entre père et fille et 7 entre frère et sœur) lui furent communiqués entre 1958 et 1965, alors que tous les enfants étaient âgés de 4 à 6 ans.

CARTER a pu établir que trois enfants étaient décédés: l'un à 13 mois d'une fibrose cystique du pancréas; un autre à 21 mois d'une dégénérescence cérébrale progressive avec cécité; le troisième à 8 mois d'une tétralogie de Fallot. – D'autre part, l'enfant montrait, à l'âge de 4 ans et 9 mois, une oligophrénie grave et ne disposait que d'un vocabulaire réduit à quelques mots. 4 autres enfants étaient atteints d'une oligophrénie moins sévère.

5 enfants seulement (38,5%) se révélèrent normaux.

Bien que cette série soit très petite, les résultats correspondent aux risques théoriques des mariages consanguins, puisque le coefficient de parenté est dans ces cas de $\frac{1}{2}$ (parent-enfant; frère-sœur) au lieu de $\frac{1}{8}$ pour les cousins germains.

Dans une étude semblable portant sur 18 enfants nés d'unions incestueuses (12 entre frère et sœur et 6 entre père et fille), qui fut effectuée la même année par ADAMS et NEEL (1967), on constate assez curieusement que les enfants normaux à l'âge de six mois étaient au nombre de 7 (38,9%), soit une proportion superposable à celle de CARTER.

En pratique, dans tous les cas de conseil génétique à donner à un couple de cousins, on cherchera donc avec soin, dans l'ascendance des deux familles, s'il n'existe pas d'éventuels indices d'anomalies génétiques, lesquels indiqueraient un risque particulier. En outre, on se fera un devoir, tout au moins dans les cas de consanguinité de 1er degré, d'attirer l'attention des fiancés

sur le risque supplémentaire que comportent de telles unions, sans toutefois dramatiser la situation ni déconseiller formellement le mariage, si les liens affectifs sont déjà solidement établis entre les futurs conjoints.

Enfin, dans les cas d'adoption d'enfants nés d'unions incestueuses, nous estimons qu'il faut attendre au moins une année pour s'assurer d'un développement psychomoteur normal et du bon fonctionnement des organes des sens.

C. Hérédité liée au sexe

Comme un grand nombre de maladies héréditaires se transmettent selon le mode lié au sexe (hémophilie, dystrophie musculaire progressive Duchenne, rétinite pigmentaire liée au sexe, choroïdérémie, etc.), il est de la plus haute importance que les membres d'une famille atteinte reçoivent un conseil génétique adéquat.

Si, dans l'hérédité récessive autosomique, les deux parents se partagent la responsabilité de la transmission du gène, il n'en va pas de même dans l'hérédité liée au sexe, où seule la mère a le triste privilège de transmettre la tare. En outre, ses filles et ses sœurs deviennent également suspectes de pouvoir propager la maladie et ceci avec une probabilité de 50%.

Il s'agit donc de déterminer, dans la mesure du possible, par des méthodes cliniques et des tests de laboratoire, si une femme est hétérozygote ou non, afin d'établir le pronostic génétique pour sa progéniture. Ainsi, différents examens ont été préconisés pour confirmer le caractère hétérozygote d'une femme appartenant à une famille atteinte (par exemple de maladie de Duchenne, d'hémophilie A et B, de diabète insipide néphrogénique, d'agammaglobulinémie, de maladie de Hunter). Nous sommes d'ailleurs convaincus que d'autres tests seront trouvés pour un nombre toujours croissant d'affections (Klein, 1963). Toutefois, en admettant que l'on puisse un jour éliminer par des méthodes préventives tous les cas dus à une transmission héréditaire, il faudrait cependant toujours compter avec des mutations nouvelles, lesquelles sont responsables d'un tiers des cas sporadiques.

Linkage. – Dans des cas malheureusement très rares, une étude de linkage peut fournir des indications précieuses pour des familles où la présence d'un marqueur de chromosome comme le daltonisme ou une déficience en G-6-P-D a été démontrée. Clarke Fraser (1970) a ainsi publié l'exemple d'une famille, dans laquelle l'hémophilie A et le daltonisme (type deutan) se sont manifestés simultanément (Fig. 3).

Dans cette famille, II/4 a un père daltonien et doit donc être conductrice de ce gène, localisé sur un chromosome X. Etant donné qu'elle a un fils atteint d'hémophilie A, sans daltonisme, le gène de l'hémophilie se trouve certainement sur l'autre chromosome X. II/4 possède, de ce fait, le gène de l'hémophilie sur son deuxième chromosome X.

Sans tenir compte d'un éventuel crossing-over entre les deux chromosomes X, on pourrait déduire que sa fille (III/6), qui est daltonienne manifeste, n'est pas conductrice de l'hémophilie. Si l'on admet la possibilité d'un crossing-over, laquelle est d'environ 6%, son risque d'être hétérozygote pour l'hémophilie est donc de 6% au lieu de 50% sans linkage.

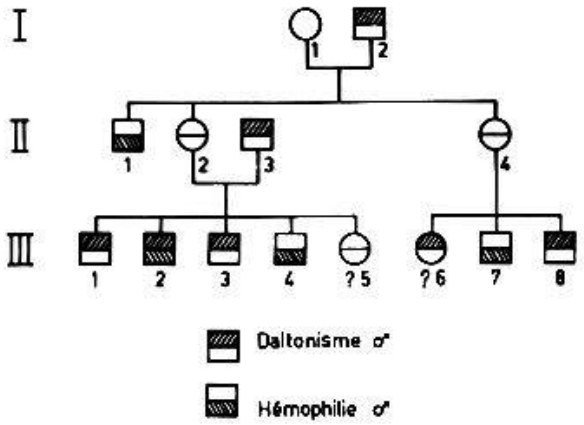

Fig. 3. Linkage entre daltonisme et hémophilie dans une famille. – D'après F. C. FRASER, 1970.

Quant à sa cousine (III/5), elle a reçu de son père (II/3) le gène du daltonisme avec une probabilité de 100%. De sa mère (II/2), elle peut avoir hérité soit le gène du daltonisme (puisque I/2 était daltonien), soit le gène de l'hémophilie (puisqu'elle a deux frères hémophiles, III/2 et 4). Comme elle n'est pas elle-même daltonienne, il faut admettre qu'elle a reçu de sa mère le gène pour l'hémophilie avec une probabilité de 100% (ou 94%, si l'on tient compte de la possibilité de 6% d'un crossing-over).

Il est bien entendu que, pour émettre un tel pronostic, il faut d'abord s'assurer que II/3 est daltonien du même type deutan que I/2.

D. Malformations congénitales à hérédité mal définie

Nous venons de voir les malformations congénitales et affections héréditaires qui suivent un mode de transmission mendélien simple et pour lesquelles il faut prévoir, en principe, un risque de réapparition de 25 à 50%. Il existe, cependant, un important groupe d'anomalies congénitales, assez hétérogènes, qui ne peuvent pas être rattachées à un facteur héréditaire défini, ce qui rend le pronostic génétique difficile.

Le seul recours du généticien en face de tels cas est de pouvoir s'appuyer sur des chiffres empiriques provenant d'investigations épidémiologiques dans différents pays. Bien qu'ils varient d'un pays à l'autre selon le «genius loci», ces chiffres ne s'élèvent en général pas au-dessus de 5% (voir Tab. 1).

Il serait fallacieux, toutefois, de s'en tenir uniquement à ces estimations, sans chercher à approfondir l'arbre généalogique. Il est toujours possible de découvrir, par une anamnèse familiale poussée, que l'anomalie en question se transmet en réalité selon un mode mendélien classique et que, de ce fait, le risque de réapparition est beaucoup plus élevé (25–50%).

Nous avons eu l'occasion d'émettre un pronostic génétique pour la progéniture d'une femme de 26 ans, qui avait été opérée d'un *double bec-de-lièvre supérieur et inférieur avec gueule de loup* (KLEIN, 1962). Sans examen familial, il aurait été facile d'indiquer d'emblée un chiffre de récurrence de 4%. Nous avons évidemment tenu à examiner l'unique fille de la patiente, âgée de 4 ans. Chez cette enfant, nous avons observé non seulement un palatoschizis, mais aussi *deux fistules de la lèvre inférieure*, qui existaient, quoique un peu estompées, également chez la mère. En poussant plus avant notre examen des deux malades, nous avons découvert en outre, chez la mère, une syndactylie partielle

Tableau 1

Risque empirique de certaines malformations congénitales après la naissance d'un enfant atteint et si l'anamnèse familiale est négative (d'après TOWNES, 1970)

Malformation	Risque approximatif de réapparition
Pied bot	3%
Malformations cardiaques	2%
Anencéphalie	3-5%
Spina bifida	5%
Bec-de-lièvre (avec ou sans gueule de loup)	4%
Gueule de loup	2%
Hydrocéphalie	2%

des doigts et orteils, un ptérygion poplité droit, des pieds varus-équins et une onychodysplasie des gros orteils. Chez la fillette, on notait également une syndactylie aux mains et aux pieds, ainsi qu'une dysplasie unguéale.

Il devenait alors évident que le complexe malformatif – *syndrome du ptérygion poplité avec bec-de-lièvre et fistule de la lèvre inférieure* – suivait un mode d'hérédité dominant et que le risque de réapparition était de 50% pour chaque nouvel enfant.

Dans le même ordre d'idées, nous voudrions rappeler que l'*hydrocéphalie* et le *spina bifida* peuvent se rencontrer chez le même individu ou en alternance à l'intérieur d'une famille. Par conséquent, comme pour le bec-de-lièvre, le risque de réapparition dans ces familles doit être établi selon les données de l'arbre généalogique et non simplement d'après les chiffres empiriques.

C'est pourquoi, dans l'arbre généalogique ci-dessous (observation personnelle, Fig. 4), le risque pour les enfants de la probante III/9 équivaut au moins à une probabilité de 10%, si l'on admet une transmission dominante irrégulière de l'association hydrocéphalie-spina bifida, avec variabilité de la pénétrance et de la spécificité du gène.

Comme viennent de le montrer FUHRMANN et coll. (1971) par un arbre généalogique comprenant deux fratries, chacune issue de parents consanguins (cousins au 3e degré), le spina bifida peut aussi parfois se rencontrer avec l'anencéphalie dans une même famille, soit en alternance, soit simultanément; il s'agit alors d'un gène simple, se transmettant selon le mode récessif autosomique (Fig. 5).

Les chiffres de risque empirique figurant dans le Tableau 1 ne sont évidemment valables qu'en cas d'anamnèse familiale négative et lorsqu'un seul enfant est atteint. Le risque s'élève tout de suite à environ 10%, quand il s'agit d'établir le pronostic génétique après la naissance de deux enfants malformés.

Cependant, on rencontre parfois des familles qui n'entrent dans aucune catégorie, ni mendélienne, ni empirique, et dans lesquelles le risque de récurrence est presque de 100%.

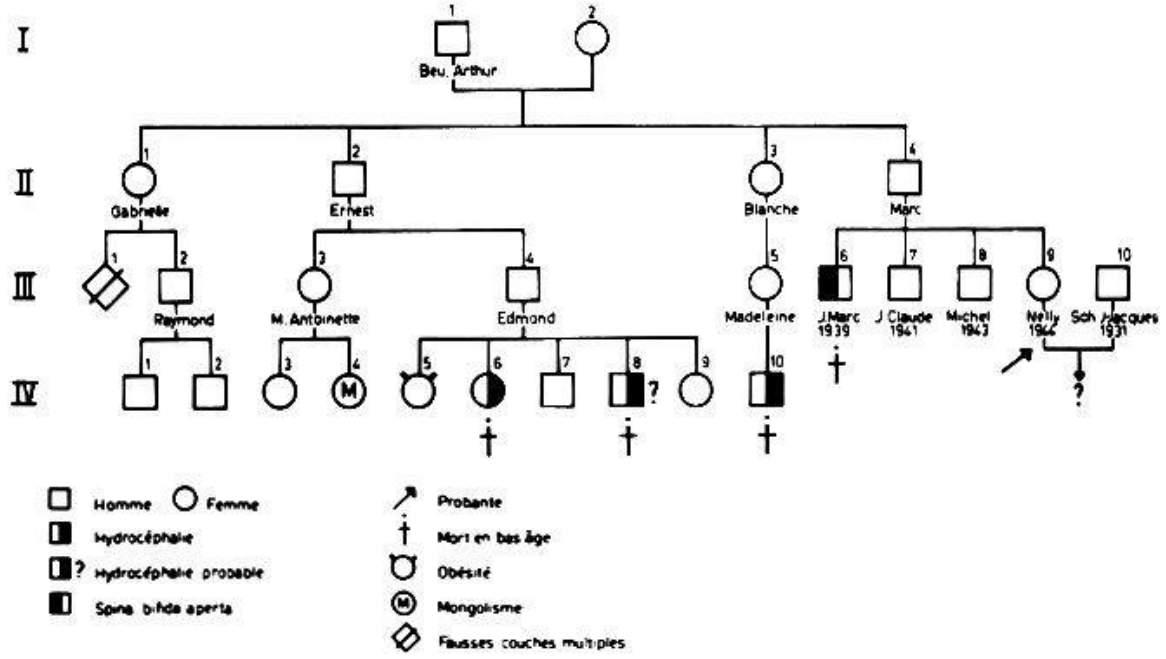

Fig. 4. Manifestation de spina bifida et d'hydrocéphalie dans la même famille. – Observation personnelle.

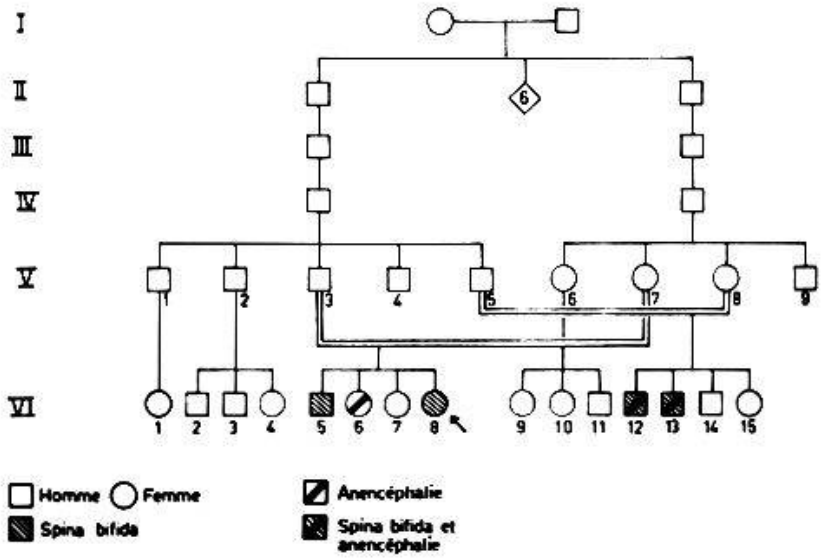

Fig. 5. Manifestation de spina bifida et d'anencéphalie dans la même famille. – D'après W. Fuhrmann et coll., 1971.

C'est probablement le cas pour ces arbres généalogiques de noirs américains que j'ai eu l'occasion d'étudier en 1968, en collaboration avec A. Dekaban, lors d'un séjour au National Institute of Neurological Sciences à Bethesda.

La débilité mentale s'étend dans cette souche (Fig. 6) sur 3 générations et touche pratiquement 75% de tous les frères et sœurs de la dernière génération. On peut naturellement supposer ici que chaque fratrie atteinte est issue d'une union entre deux hétérozygotes pour un gène dominant. Etant donné que la débilité mentale est assez homogène chez tous les enfants de cette

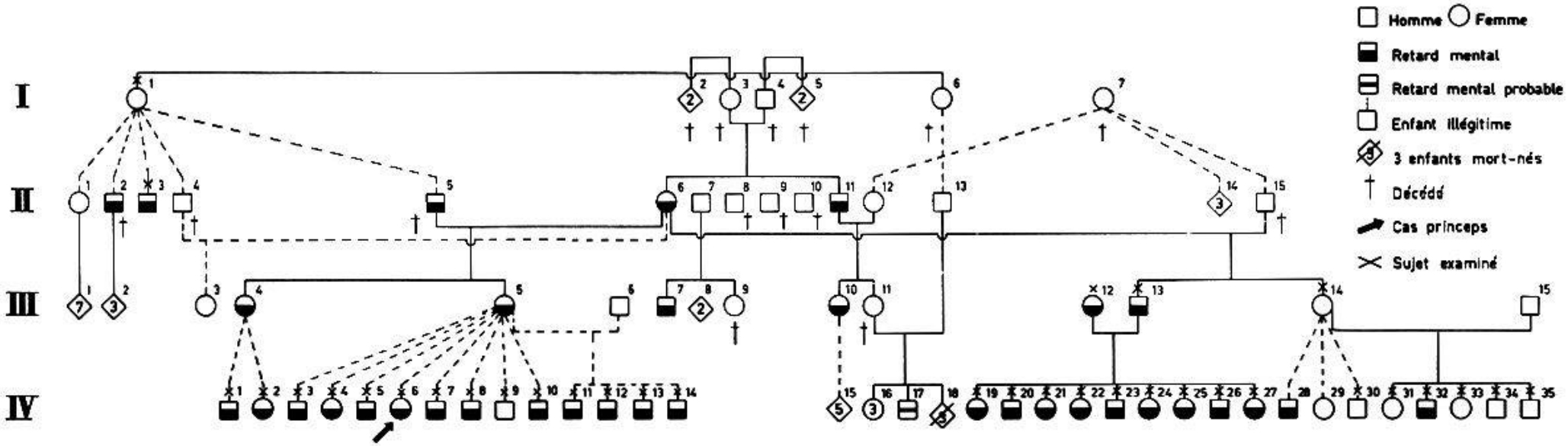

Fig. 6. Oligophrénie de degré moyen à transmission apparemment dominante, mais dont le taux de sujets atteints dépasse largement le chiffre théorique de 50% – D'après A. DEKABAN et D. KLEIN, 1968.

Tableau 2
Relation entre l'âge maternel et la trisomie 21 (d'après REDDING et HIRSCHHORN, 1968)

Age de la mère	Risque de manifestation	Risque de récurrence
20–30	1:1500	1:500
30–35	1: 750	1:250
35–40	1: 600	1:200
40–45	1: 300	1:100
A partir de 45 ans	1: 60	1: 20

génération et ne permet pas de distinguer entre atteints homozygotes et atteints hétérozygotes, une telle explication semble peu vraisemblable.

E. Pronostic génétique dans les anomalies chromosomiques

Un grand nombre de familles présentent des anomalies dues à des aberrations chromosomiques (approximativement 1:150 naissances). Dans la règle, le risque génétique pour un deuxième enfant est assez faible. Ainsi, pour la trisomie 21 classique (mongolisme), le risque de réapparition est de 1% lorsque la mère a moins de 42 ans et il s'élève jusqu'à 5% à partir de 45 ans (Tab. 2).

Un faible pourcentage seulement de mongoliens (environ 4%) doivent leur affection à des translocations (21/15, 21/22 ou 21/21); dans ces cas, le risque est grand pour la descendance et va de 20 à 100%.

Nous avons été amenés, dans un cas de translocation balancée D/E chez le père, à évaluer le risque encouru par la progéniture (MCGILVRAY et coll., 1971). Selon les diverses possibilités de ségrégation, nous aurions pu estimer à 50% le risque d'une anomalie létale ou sublétale (trisomie partielle ou monosomie partielle) et à 25% le risque d'une nouvelle translocation D/E balancée (Fig. 7). Nous avons alors pris connaissance d'un récent travail de JACOBS et coll. (1970), basé sur 29 familles dont le probant avait une translocation balancée. Les auteurs anglais avaient trouvé que, chez 8% seulement des enfants atteints, le père était porteur d'une translocation balancée, tandis que chez 15% d'entre eux, c'était la mère qui était conductrice.

D'emblée, ces cas paraissent tout indiqués pour établir un *diagnostic prénatal par amniocentèse*. Comme la famille en question n'admettait pas, par principe, l'éventualité d'un avortement thérapeutique, nous avons néanmoins eu la satisfaction de pouvoir leur offrir un pronostic beaucoup plus favorable que nous ne le pensions tout d'abord.

Efficacité du conseil génétique

Si l'on nous demande maintenant quelle efficacité peut être attribuée à un conseil génétique, nous répondrons, sur la base d'une expérience de vingt années, qu'environ 70–75% des parents venus à notre consultation suivent

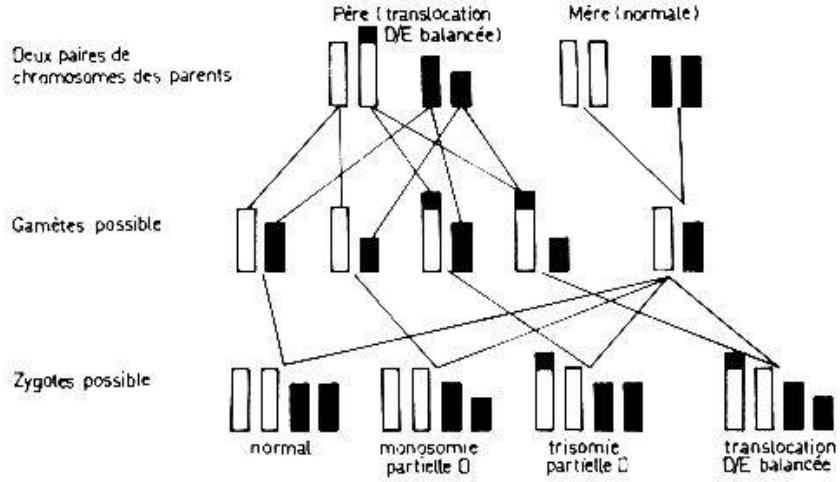

Fig. 7. Ségrégation des gamètes et des zygotes dans la progéniture d'un homme porteur d'une translocation balancée D/E. – D'après A. C. STEVENSON et B. C. C. DAVISON, 1970.

les recommandations qui leur sont données. Cette estimation est confirmée par C. O. CARTER (1966) qui, parmi les couples à «haut risque», a évalué approximativement à 70% ceux qui ont accepté de ne plus procréer. Cet auteur a été en outre frappé par le fait que 25% des parents à «risque bas» se sont également abstenus d'avoir d'autres enfants.

Alors que, sur le plan individuel, la consultation génétique a incontestablement prouvé son efficacité, il n'en est pas de même à l'échelle nationale ou internationale. Ainsi, en parcourant la littérature sur l'épidémiologie de différentes affections dans le monde (mucoviscidose, thalassémie, maladie de Huntington, porphyria variegata sud-africaine, amyloïdose portugaise, etc.), on a l'impression que ces maladies ont en quelque sorte bénéficié de l'«explosion démographique» de leurs régions.

Néanmoins, c'est aux Etats-Unis, où les «mass media» (radio, télévision) sont le mieux préparées à lutter contre la propagation des maladies héréditaires, qu'il sera peut-être possible d'influencer le taux de morbidité de certaines d'entre elles. Pour la *maladie de Huntington* notamment, REED et NEEL (1959) ont constaté que la fertilité relative des frères et sœurs indemnes des atteints était significativement inférieure à celle de la population générale. Ceci laisse supposer que les intéressés se sont volontairement imposé une politique de planning familial, afin de limiter autant que possible les effets délétères de ce gène.

Enfin, lors du dernier Congrès international de Génétique humaine (Paris, septembre 1971), O'BRIEN a exposé les résultats d'une enquête systématique sur la fréquence de la *maladie de Tay-Sachs* à Baltimore et Washington. Grâce au test de l'hexosaminidase A, les porteurs hétérozygotes de l'affection ont pu être détectés. Les couples dont les deux conjoints étaient positifs pour ce test ont été mis en garde contre l'éventuelle naissance d'un enfant atteint. Ils pouvaient alors soit renoncer définitivement à avoir des enfants, soit tenter une amniocentèse vers le 4e mois de la grossesse. Suivant le résultat, un avortement thérapeutique a été effectué.

En septembre 1971, O'Brien avait déjà eu l'occasion de suivre le déroulement de 24 de ces grossesses problématiques. L'amniocentèse avait révélé que 8 des foetus étaient homozygotes pour la maladie de Tay-Sachs. Pour 7 d'entre eux, une interruption de la grossesse fut pratiquée. Dans le 8e cas, il était trop tard pour intervenir et la mère donna naissance à une fille qui, à l'âge de 16 mois, présentait les premiers signes pathognomoniques de la maladie de Tay-Sachs: tache rouge-cerise de la macula, détérioration progressive des facultés psychiques et motrices.

Certains généticiens se sont demandé si ce procédé de détection prénatale avec élimination des foetus atteints ne pouvait pas, au cours des siècles, entraîner une augmentation du nombre des individus hétérozygotes. Kaback et O'Brien ont essayé d'élucider la question, et leurs calculs ont fait ressortir une augmentation de la fréquence des hétérozygotes de 0,02% par génération (= 25 ans), ce qui revient à dire qu'en 350 générations (ou 8750 années) un tel programme aura pour conséquence de doubler le taux des porteurs hétérozygotes de la maladie de Tay-Sachs (qui est actuellement de 1 : 30 à 1 : 40). Le risque est donc minime pour l'avenir génétique de l'humanité.

En admettant que l'on dispose un jour d'un test d'hétérozygotie sûr pour *la mucoviscidose* (ce qui est fort probable) et que l'on doive appliquer les mêmes méthodes de dépistage en Suisse, on se trouverait devant un problème de génétique démographique considérable, si l'on pense que le taux des hétérozygotes pour cette affection est de 5% et que le nombre des mariages est de 45 000 chaque année dans notre pays. Ici également, il a été calculé qu'un tel «mass screening», avec élimination des homozygotes atteints in utero, élèvera le taux des hétérozygotes de 5% actuellement à 7,5% dans environ 50 générations (= 1250 années). Cette augmentation semble donc a priori minime.

Au cas, évidemment, où ces hétérozygotes présenteraient un avantage sélectif (comme pour l'anémie à cellules falciformes), que nous ignorerions encore, leur progression serait plus rapide et, en 50 générations, ils pourraient constituer la moitié de la population (Friedmann, 1971).

Conclusions

Ce tour d'horizon nous a donc montré que la consultation de génétique est, selon les propres termes utilisés par l'OMS (1969), «le service le plus immédiat et le plus pratique que la génétique puisse rendre à la médecine».

Pour obtenir un maximum d'efficacité de ces consultations, aussi bien pour la prophylaxie des maladies héréditaires que pour la recherche médicale, il est nécessaire que le généticien puisse s'appuyer sur un fichier aussi complet que possible des généalogies des familles atteintes d'hérédopathies diverses à l'intérieur d'un pays. Un dispositif de ce genre, comme il existe depuis 25 ans à notre Institut de Genève, facilite le pronostic génétique, en ce sens que des cas d'apparence sporadique peuvent parfois être rattachés à des souches déjà enregistrées, présentant un mode d'hérédité déterminé. En

outre, l'enregistrement systématique des cas héréditaires permet de se faire une idée plus précise de la répartition des principaux foyers d'affections familiales rares («isolats») et d'étudier ainsi la variabilité du phénotype au point de vue âge de manifestation, tableau clinique, évolution et anomalies concomitantes. Cela est surtout valable dans un pays comme la Suisse, où la population est relativement stable et les registres de l'état civil et des paroisses sont bien conservés.

Comme il n'est ni possible ni souhaitable que cette classification des familles soit rendue obligatoire – mais résulte plutôt d'une franche collaboration entre les services hospitaliers, le corps médical et le centre de génétique – un tel fichier restera forcément incomplet. C'est pourquoi il faut espérer que les dossiers de l'assurance-invalidité deviendront un jour accessibles aux chercheurs désireux de connaître la fréquence et la répartition des malformations congénitales et affections héréditaires en Suisse, ce que la Commission de Génétique humaine réclame d'ailleurs depuis longtemps.

Résumé

Après avoir rappelé que le pronostic génétique doit, en premier lieu, être basé sur un arbre généalogique détaillé, l'auteur passe en revue les trois modes d'hérédité classiques (dominant, récessif, lié au sexe), auxquels peuvent être rattachées la grande majorité des affections familiales. Il insiste en particulier sur la variabilité de la pénétrance et de l'expressivité des gènes dominants, qui rend le conseil génétique souvent très délicat.

Dans les affections récessives, l'auteur estime qu'il faut déconseiller d'une manière générale les mariages consanguins, surtout entre cousins au 1er degré. Pour ces affections comme pour les maladies liées au sexe, il convient d'encourager les études de dépistage des hétérozygotes, qui permettent de mieux évaluer le risque encouru par les différents membres d'une famille atteinte.

En ce qui concerne les malformations congénitales à hérédité mal définie, quelques chiffres de risque empirique sont cités. Toutefois, dans chaque cas, il est nécessaire d'approfondir l'arbre généalogique, afin de déterminer si le trouble héréditaire en question ne suit pas exceptionnellement dans cette famille une transmission mendélienne, ce qui augmenterait naturellement le risque de récurrence.

A la fin de son exposé, l'auteur se demande s'il ne serait pas souhaitable d'étendre à la population tout entière le dépistage de certaines affections héréditaires graves (maladie de Huntington, thalassémie, mucoviscidose, maladie de Tay-Sachs, etc.). La réalisation de tels projets exigerait évidemment que soit augmenté le nombre de centres de génétique disposant d'un fichier aussi complet que possible des diverses hérédopathies observées dans un pays.

Zusammenfassung

Nach dem Hinweis, dass eine genetische Prognose in erster Linie auf einem detaillierten Stammbaum fussen muss, erläutert der Autor die drei klassischen Vererbungsarten (dominant, rezessiv, geschlechtsgebunden), auf welche der Grossteil der familiären Erkrankungen zurückzuführen ist. Er unterstreicht besonders die Variabilität in der Penetranz und der Expressivität der dominanten Gene, welche die genetische Beratung oft sehr erschweren.

Bei den rezessiven Erkrankungen ist der Autor der Ansicht, dass man generell von einer Heirat zwischen Blutsverwandten, besonders zwischen Vettern ersten Grades, abraten soll. Bei diesen Affektionen wie auch bei geschlechtsgebundenen Erkrankungen ist es ratsam, Untersuchungen zur Aufdeckung von Heterozygoten zu fördern, welche es erlauben, das von den verschiedenen Gliedern einer betroffenen Familie eingegangene Risiko besser abzuschätzen.

Hinsichtlich der kongenitalen Missbildungen mit schlecht definierter Vererbung werden einige empirische Risikozahlen angegeben. Es ist jedoch in jedem Fall notwendig, den Stammbaum genau zu studieren, um abzuklären, ob nicht der Erbdefekt in der betroffenen Familie ausnahmsweise einem Mendelschen Vererbungsmodus folgt, was natürlich das Risiko einer Rekurrenz erhöhen würde.

Am Schluss seines Exposés stellt sich der Autor die Frage, ob es nicht erwünscht wäre, die Suche nach gewissen schweren Erbkrankheiten (Morbus Huntington, Thalassämie, Mukoviszidose, Tay-Sachssche Krankheit, usw.) auf die ganze Bevölkerung zu erstrecken. Die Durchführung solcher Projekte würde natürlich die Vermehrung genetischer Zentren erfordern, welche über eine möglichst vollständige Kartei der im betreffenden Lande beobachteten Heredopathien verfügen sollten.

Riassunto

Dopo aver ricordato che la prognosi genetica deve in primo luogo basarsi su di un albero genealogico dettagliato, l'autore elenca i 3 modi d'eredità classici (dominante, recessivo, legato al sesso) ai quali possono essere riallacciate la maggior parte delle affezioni famigliari. Si insiste particolarmente sulla variabilità della penetranza e dell'espressività dei geni dominanti, ciò che frequentemente rende difficile un consiglio genetico.

Nelle malattie recessive l'autore è del parere che, in maniera generale, i matrimoni fra consanguinei sono da sconsigliarsi, specie fra cugini di primo grado. Per queste affezioni, come per quelle legate al sesso, converrebbe incoraggiare degli studi al fine di scoprire gli eterozigoti che meglio permettono di valutare il rischio incorso dai differenti membri di una famiglia affetta.

Per quanto riguarda le malformazioni congenite la cui eredità è mal definita, si citano alcune cifre empiriche quanto al rischio. In ogni caso,

comunque, è necessario approfondire l'albero genealogico, al fine di determinare se l'alterazione ereditaria in questione non segua eccezionalmente in quella famiglia una trasmissione secondo le leggi di Mendel, ciò che aumenterebbe naturalmente il rischio di ricorrenza.

Alla fine della sua comunicazione, l'autore si domanda se non fosse il caso di estendere a tutta la popolazione la ricerca di alcune affezioni ereditarie gravi (malattia di Huntington, talassemia, mucoviscidosi, malattia di Tay-Sachs, ecc.). La realizzazione di tali progetti esigerebbe evidentemente che si aumenti il numero dei centri di genetica che dispongono di un casellario il più completo possibile delle diverse eredopatie osservate in un paese.

Summary

After having noted that genetic prognosis should be primarily based on a detailed genealogical tree, the author reviews three types of classical heredity (dominant, recessive, sex-linked) to which can be connected the great majority of familial disorders. He particularly insists upon the variability of the penetrance and expression of the dominant genes which renders the genetic counselling very delicate.

In recessive disorders, the author believes that it is necessary in general to discourage consanguineous marriages, above all those between cousins of the first degree. For disorders such as sex-linked diseases, he is in favour of encouraging studies to discover the heterozygotes which provide the best evaluation of the risk run by the different members of the family in question.

Concerning the congenital malformations of badly defined heredity, a few figures of the empirical risk are cited. It is always necessary in each case to study the genealogical tree to determine whether the hereditary trouble in question may follow exceptionally in this family a mendelian transmission, which would of course increase the risk of recurrence.

At the end of his report, the author questions whether it is not desirable to extend to the entire population the investigation of certain hereditary disorders of a severe form (Huntington's disease, thalassaemia, mucoviscidosis, Tay-Sachs disease, etc). The realisation of such projects would of course necessitate increasing the number of genetic centres capable of providing information as complete as possible of the diverse heredopathias observed within a country.

Adams M. S. et Neel J. V.: Children of incest. Pediatrics *40*, 55–62 (1967).

Ammermann M., Pfeiffer R. A., Huther W. et Becker R.: Zur Frage der Vererbung der Dysostosis mandibulo-facialis. Münch. med. Wschr. *113*, 1686–1690 (1970).

Carter C. O.: Comments on genetic counseling, in: Proc. 3rd int. Congr. hum. Genet., Chicago 1966, p. 97–100. Johns Hopkins Press, Baltimore 1967.

Carter C. O.: Risk to offspring of incest. Lancet *1967*/I, 436.

Carter C. O. et Roberts J. A. F.: The risk of recurrence after 2 children with central-nervous system malformations. Lancet *1967*/I, 306–308.

DEKABAN A. S. et KLEIN D.: Familial mental retardation. Acta genet. (Basel) *18*, 206–228 (1968).

FRASER F. C.: Counseling in genetics: its intent and scope., in: Genetic Counseling. Birth defects: Original article series, Vol. 6, No. 1, p. 7–12. Williams & Wilkins Co., Baltimore 1970.

FRIEDMANN TH.: Prenatal diagnosis of genetic disease. Sci. Amer. *225*, 34–42 (1971).

FUHRMANN W., SEEGER W. et BÖHM R.: Apparently monogenic inheritance of anencephaly and spina bifida in a kindred. Humangenetik *13*, 241–243 (1971).

JACOBS P. A., AITKEN J., FRACKIEWICZ A., LAW P., NEWTON M. S. et SMITH P. G.: The inheritance of translocations in many data from families ascertained through a balanced heterozygote. Ann. hum. Genet. *34*, 119–136 (1970).

KABACK M. M. et O'BRIEN J. S., cité par KLEIN D.: J. Génét. hum. *19*, 189–202 (1971).

KLEIN D.: Un curieux syndrome héréditaire: chéilo-palatoschizis avec fistules de la lèvre inférieure associé à une syndactylie, une onychodysplasie particulière, un ptérygion unilatéral et des pieds varus équins. J. Génét. hum. *11*, 65–71 (1962).

KLEIN D.: Acquisitions récentes dans le domaine du dépistage des porteurs latents d'affections héréditaires. Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. *38*, 9–50 (1963).

KLEIN D.: L'importance des consultations génétiques en médecine. Pädiat. Fortbild.-K. Praxis *16*, 41–72 (1966).

KLEIN D., KÖNIG H. et TOBLER R.: Sur une forme extensive de dysostose mandibulo-faciale (Franceschetti) accompagnée de malformations des extrémités et d'autres anomalies congénitales chez une fille dont le frère ne présente qu'une forme fruste du syndrome (fistula auris retrotragica). Rev. Oto-neuro-ophtal. *42*, 432–439 (1970).

MCGILVRAY E., KAJII T., FREUND M., BAMATTER F. et KLEIN D.: A balanced 13/18 translocation (46, XY, t [13 q –; 18 q +]) in the father of an infant with multiple anomalies. Humangenetik *12*, 316–322 (1971).

O'BRIEN J. S.: Genetic defects of lysosomal enzymes, cité par KLEIN D.: J. Génét. hum. *19*, 189–202 (1971).

O.M.S.: Les consultations de génétique. Org. mond. Santé, Sér. Rapp. techn. No 416, Genève 1969.

REDDING A. et HIRSCHHORN K.: Guide to human chromosome defects, in: Genetic counseling. Birth defects: Original article series, Vol. 6, No. 1, p. 91–106. Williams & Wilkins Co., Baltimore 1970.

REED T. E. et NEEL J. V.: Huntington's chorea in Michigan. Selection and mutation. Amer. J. hum. Gen. *11*, 107–136 (1959).

SCHULL W. J. et NEEL J. V.: The effects of inbreeding on Japanese children. Harper & Row, New York 1965.

STEVENSON A. C. et DAVISON B. C. C.: Genetic counselling. W. Heinemann, London 1970.

TOWNES P. L.: Preventive genetics and early therapeutic procedures in the control of birth defects, in: Genetic counseling. Birth defects: Original art. series, Vol. 6, No. 1, p. 42–51. Williams & Wilkins Co., Baltimore 1970.

VATRÉ J. L.: Etude génétique et classification clinique de 154 cas de dysostose mandibulo-faciale (syndrome de Franceschetti) avec description de leurs associations malformatives. J. Génét. hum. *19*, 17–100 (1971).

Adresse de l'auteur: Prof. Dr D. Klein, Directeur de l'Institut universitaire de génétique médicale, 8, chemin Thury, CH-1206 Genève.