

LE CONSEIL GENETIQUE DANS LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES EN NEUROLOGIE ET EN OPHTALMOLOGIE

J.M. ROBERT, C. LAURENT, J. PERNOD

Service de Génétique de l'Hôtel-Dieu et Laboratoire de Cytogénétique de l'Institut Pasteur, Lyon, France

Genetic Counseling in Chromosomal Aberrations in Neurology and Ophthalmology

On the basis of their genetic-counseling experience with 4000 propositi, the authors start by recalling in a first part the fundamental mechanisms of the appearance and heritability of chromosomal aberrations.

In a second part, they summarize the correlations between clinical cases and chromosomal abnormalities presently described in the literature. Only the syndromes in which a neurologic and/or an ophthalmologic history exists are reported.

In a third part, modalities of genetic counseling, with a summing-up of general risks for chromosomal rearrangements and of their principal circumstances of diagnosis, are related.

Genealogic and cytogenetic studies necessary for counseling are briefly recorded.

INTRODUCTION

Le travail que nous présentons s'insère entre les rapports de M. Dodinval et de M. D. Klein qui ont la responsabilité de traiter devant vous les maladies neurologiques et ophtalmologiques d'origine génétique, c'est-à-dire à caryotype normal, et le conseil qui doit être donné dans de tels cas aux proposants et à leur famille. Nous devons traiter, quant à nous, le conseil génétique dans les maladies neurologiques et ophtalmologiques à *caryotype anormal*, c'est-à-dire lorsque la maladie en question est provoquée par une aberration chromosomique. Notre tâche a été facilitée par l'existence du remarquable rapport de François, Berger et Saraux présenté en Mai 1972 à la Société Française d'Ophtalmologie et par l'édition d'ouvrages plus anciens consacrés tout, ou partie, à ce problème, notamment ceux de François (1968), Paufigue (1965) et Bonamour (1970). Toutefois notre publication est personnalisée parce qu'elle se fonde surtout sur l'expérience lyonnaise qui nous est propre. La consultation de génétique de l'Hôtel-Dieu de Lyon a été organisée en 1966 et depuis cette année-là nous avons pu examiner 4000 proposants, interroger leur famille, établir leur généalogie et donner un conseil génétique.

Cette consultation de génétique reçoit des proposants, ou cas-index, atteints de maladies héréditaires frappant les différents organes ou tissus. Elle n'est pas installée *dans* un service de neurologie, d'ophtalmologie ou de toute autre discipline. Elle est installée dans un important centre hospitalier, *à côté* de tous les autres services qui lui adressent pour conseil les sujets atteints de génopathies. Le recrutement de la consultation intéresse 18 départements français (région Rhône-Alpes et départements limitrophes) comportant une population d'environ 10 millions d'habitants citadine et rurale.

Dans notre expérience de 4000 proposants, il nous est possible dès maintenant de préciser deux pourcentages significatifs concernant le sujet que nous avons à traiter :

1. Sur nos 4000 proposants 1560 (39%) relèvent de la spécialité neurologique ou ophtalmologique, qu'ils soient atteints d'une maladie génique ou d'une maladie chromosomique. Il nous est apparu important de donner cette précision pour situer le "profil" de notre consultation pluridisciplinaire et la part des malades de neurologie ou d'ophtalmologie au sein de l'ensemble de nos consultants.

2. Sur nos 4000 proposants 360 avaient un caryotype anormal, ce qui nous amène à dire que 9% seulement de l'ensemble des consultants présentent une aberration chromosomique cytologiquement décelable par les techniques classiques.

Notre exposé comprendra trois parties:

Dans la première partie nous rappellerons brièvement les mécanismes fondamentaux qui président à l'apparition et à la transmission éventuelle des aberrations chromosomiques.

Dans la seconde partie nous décrirons, en neurologie, puis en ophtalmologie, les corrélations cliniques et cytogénétiques des principales lésions décrites à ce jour.

Dans la troisième partie nous préciserons les motivations de la demande de conseil génétique, les techniques de l'enquête généalogique, les possibilités nouvelles plus fines de la cytogénétique, et les éclaircissements qui peuvent être donnés à nos collègues neurologues et ophtalmologistes à travers des exemples empruntés à notre recrutement personnel.

I. RAPPEL DE MECANIQUE CHROMOSOMIQUE FONDAMENTALE

1. La méiose ou réduction chromatique est un phénomène *commun à de très nombreuses espèces* animales et végétales. Il ne faut donc pas être étonné qu'on décrive les mêmes aberrations chromosomiques, notamment des trisomies, chez des graminées, des drosophiles, des primates tels que le chimpanzé.

2. Ces aberrations sont quelquefois si importantes qu'elles entraînent la mort du zygote. Les avortements précoces spontanés sont dûs, 7 à 8 fois sur 10, à une aberration chromosomique. Parmi les aberrations compatibles avec la vie, certaines autorisent une survie quasi-normale (plusieurs de nos trisomiques 21 ont plus de 60 ans), d'autres entraînent une *mortalité précoce*, chez le nouveau-né et le nourrisson. Les neurologues d'adultes n'en ont pas connaissance.

3. On distingue les aberrations portant sur les chromosomes sexuels ou gonosomes (aberrations gonosomiques) et les aberrations portant sur les chromosomes non sexuels ou autosomes (aberrations autosomiques). En neurologie et en ophtalmologie, nous rencontrons essentiellement des *aberrations portant sur les autosomes*.

4. La majorité des oeufs porteurs d'aberrations chromosomiques survient dans la descendance immédiate de couples dont les chromosomes sont tout à fait normaux. Il s'agit de toute évidence dans ces cas d'un *accident de la méiose* survenu lors de la gamétogénèse du père ou de la mère. Dans cette éventualité, le pronostic génétique pour une naissance ultérieure est généralement excellent, la survenue accidentelle d'une deuxième anomalie étant statistiquement peu probable. Par contre certains hommes, certaines femmes, en apparence normaux dans leur phénotype, présentent des remaniements chromosomiques de leur garniture, et par suite, une méiose non conforme à la normale, dont la conséquence sera la *naissance itérative* d'enfants polymalformés. Dans cette éventualité, le pronostic génétique est généralement défavorable. Nous allons y revenir.

5. Enfin, un sujet atteint d'un caryotype déséquilibré, un trisomique 21 par exemple, peut

théoriquement procréer et l'on sait qu'un tel handicapé donnera naissance à un enfant mongolien sur deux naissances. En fait ce cas ne se produit *pratiquement* qu'en de rares circonstances : les aberrations chromosomiques théoriquement transmissibles ne sont pas toujours pratiquement transmises, à cause d'un Q.I. abaissé qui s'oppose au mariage, d'une malformation des organes génitaux, ou d'une stérilité, par exemple.

Les Accidents de la Méiose

Nous serons brefs à ce sujet puisque le rapport de François et Coll. (1972), auquel nous faisons allusion tout à l'heure, contient la description de tous ces accidents. Nous nous contenterons de donner ici les éléments nécessaires à la compréhension de notre conférence.

A. La Maldisjonction Méiotique

La phase essentielle de la méiose est la réduction chromatique par séparation ou ségrégation des chromosomes homologues qui vont participer à deux gamètes différents. Dans l'espèce humaine le nombre de chromosomes va passer de 46 à 23 ($2n \rightarrow n$). Ce résultat, pour être obtenu, exige que chaque paire de chromosomes homologues effectue bien sa ségrégation. Dans le cas contraire, on aura par exemple (Fig. 1) un gamète avec 24 chromosomes, parce qu'il contient deux chromosomes 21 au lieu d'un, et un gamète avec 22 chromosomes, parce qu'il ne contient aucun chromosome 21 alors qu'il devrait en contenir un.

Toutes ces anomalies numériques consistant en l'excès ou en la perte d'un ou de quelques chromosomes sont dites *aneuploïdies*.

Un chromosome en excès (3 au lieu de 2), et le zygote sera trisomique. Un chromosome en moins (1 au lieu de 2), et le zygote sera monosomique. Sauf rares exceptions une malségrégation, entraînant par exemple la naissance d'un enfant présentant une trisomie 21 *libre* à 47 chromosomes, survient alors que les parents ont eux-mêmes un caryotype tout à fait normal.

B. Les Translocations

Elles se définissent comme l'échange de segments non homologues entre deux chromosomes quelconques. On distingue de la sorte trois grands types de translocation (Fig. 2):

1. *Translocation simple*. C'est le transfert d'un segment terminal d'un chromosome sur l'extrémité d'un autre chromosome. Le chromosome auquel il manque un segment comporte désormais ce qu'on appelle une *délétion*.

2. *Translocation réciproque*. C'est un échange de segment terminal entre deux chromosomes non homologues. Le sujet porteur de cette anomalie a un phénotype généralement normal, mais sa mécanique méiotique sera troublée et il pourra donner naissance à des enfants polymalformés. L'échange peut ne pas porter sur le segment terminal mais sur un fragment appartenant au corps même du chromosome. Il y a désormais ce qu'on appelle une *insertion* avec présence dans un chromosome d'un segment intercalaire venu d'un chromosome non homologue. De telles anomalies n'ont pu être mises en évidence que par les progrès des techniques de dénaturation du caryotype sur lesquelles nous reviendrons.

3. *Fusion centrique*. Elle résulte de la cassure près des centromères de 2 chromosomes acrocentriques (chromosomes dont le centromère est situé à une extrémité), suivie de fusion

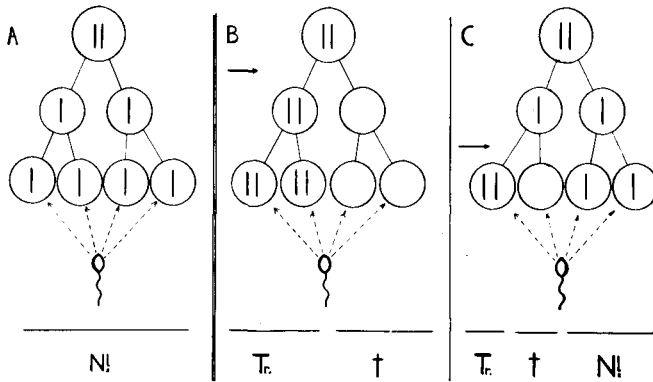


Fig. 1. *A*: Méiose normale. *B, C*: Exemples de maldisjonctions méiotiques (*B*, à la première division; *C*, à la deuxième division) aboutissant à des trisomies libres.

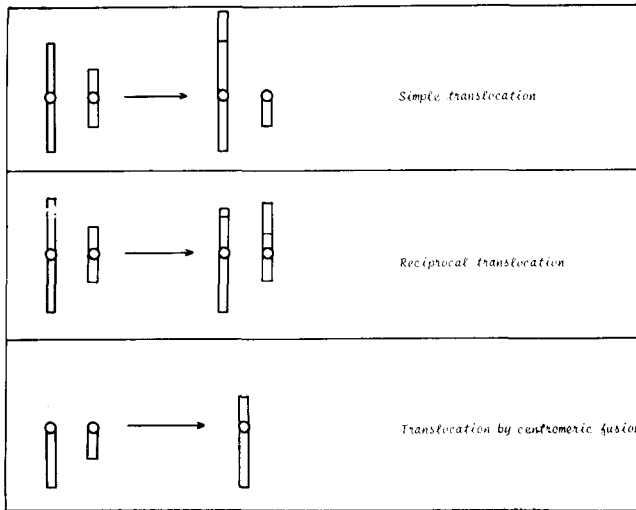


Fig. 2. Les trois principaux types de translocation.

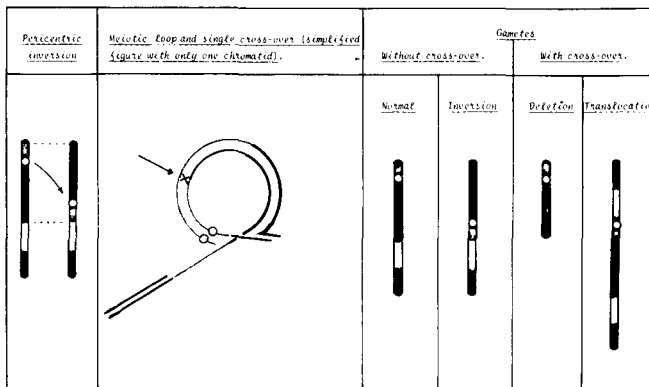


Fig. 3. Inversion péricentrique: mode d'appariement des chromosomes au cours de la méiose, avec aneusomisme de recombinaison. Aberrations chromosomiques dans la descendance. [D'après Hauksdottir et Coll. 1972].

entre les deux chromosomes ainsi remaniés, ces chromosomes pouvant être homologues (par exemple fusion d'un numéro 13 sur un numéro 13) ou non homologue (par exemple fusion d'un numéro 13 sur un numéro 21). Il se forme alors un nouveau chromosome à centromère médian à la place des 2 acrocentriques originaux. Chez le sujet porteur d'un caryotype équilibré, le nombre total de chromosomes ne sera plus que de 45. Chez un mongolien trisomique 21 *masqué* (par fusion du 21 surnuméraire sur un 13) le nombre apparent des chromosomes sera de 46 au lieu de 47.

C. L'Inversion Péricentrique (Fig. 3)

Un chromosome subit une double cassure. Les fragments se ressoudent, mais après que le fragment central ait subi une rotation de 180° autour de son centromère. Les deux chromosomes homologues ne sont plus " appariables " et pour se rapprocher locus contre locus lors de la prophase méiotique, ils vont donner lieu à la figure nommée *boucle d'inversion*.

Si au moment des crossingover il se produit un nombre impair d'échanges entre chromatides, les gamètes formés seront déséquilibrés, étant disomiques et nullosomiques partiels. L'existence de tels phénomènes, appelés depuis Lejeune (Lejeune et Berger 1965), *aneusomies de recombinaison*, vient d'être démontrée dans l'espèce humaine, en particulier par nous-mêmes (Dutrillaux et al. 1973).

Pour conclure ce chapitre, nous pouvons avec Dutrillaux (1972), qui a fait l'analyse systématique de 14.076 nouveaux-nés, vous donner les fréquences des différents types de remaniements chromosomiques observés:

Translocations réciproques	0.57×10^{-3}
t (Dq Dq)	0.49×10^{-3}
t (Gq Dq)	0.22×10^{-3}
t (Gq Gq)	0.07×10^{-3}
Inversions péricentriques	0.07×10^{-3}
Total	1.42×10^{-3}

II. CORRELATIONS CLINIQUES ET CYTOGENETIQUES

Bien que ce plan soit artificiellement découpé, il est commode d'envisager séparément les tableaux tels qu'il se présentent d'une part en neurologie (essentiellement d'ailleurs en neuro-pédiatrie), d'autre part en ophtalmologie (essentiellement en ophtalmologie pédiatrique).

A. Neurologie

1. La Débilité Mentale

C'est le commun dénominateur de toutes les aberrations autosomiques. En effet, une des premières conditions pour qu'un zygote donne ultérieurement naissance à un enfant normal sur le plan intellectuel, c'est que sa garniture chromosomique soit équilibrée, c'est-à-dire qu'il ait reçu un génome autosomique paternel et un génome autosomique maternel égaux en longueur, donc en valeur informationnelle. Toute trisomie, toute monosomie même partielle c'est-à-dire toute présence dans la garniture de trois loci ou d'un seul locus au lieu de deux

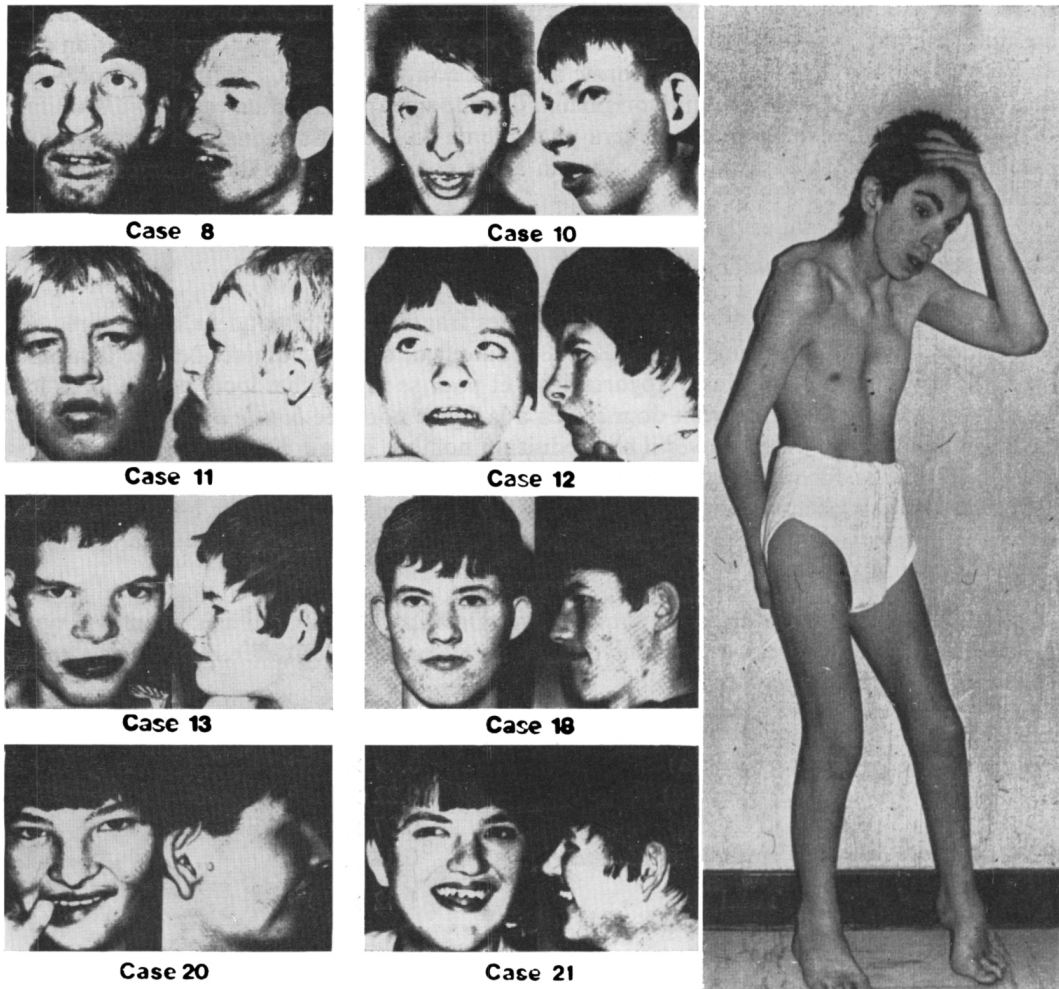


Fig. 4. Sujets adolescents et adultes, arriérés profonds, porteurs d'une aberration chromosomique, le syndrome "du cri du chat" ($5p^-$). [D'après Niebuhr 1971].

Fig. 5. Un cas de trisomie du groupe C, trisomie 8. Noter l'arthrogrypose des membres inférieurs.

pour accomplir une fonction génétique donnée, menace en premier lieu l'avenir intellectuel du futur enfant.

On ne s'étonnera donc pas qu'il y ait une certaine relation entre la gravité du remaniement chromosomique et le Q.I. ultérieur de l'enfant. L'excès de matériel chromosomique est, d'une façon générale, moins néfaste à ce point de vue qu'une perte de matériel. Certains des enfants, adolescents ou adultes présentant les Q.I. les plus abaissés qu'on puisse rencontrer (voisins de 0) sont atteints d'une maladie du cri du chat, due à une délétion du bras court du chromosome 5. Les documents rapportés par E. Niebuhr (1971) sont significatifs à cet égard (Fig. 4). Le Q.I. de ces patients est dans tous les cas inférieur à 0,20. A l'opposé, les enfants atteints

de trisomie 21 en mosaïque ont pu présenter exceptionnellement un Q.I. proche de la normale.

Une conclusion immédiate à tirer de ces données, c'est que l'examen du caryotype doit être fait systématiquement chez tout débile profond ou moyen. Maréchal (1972) dans sa thèse soutenue à Lyon, présente les résultats d'une enquête cytogénétique pratiquée chez 1815 enfants et adolescents débiles mentaux placés en établissements spécialisés: 287 sujets avaient un caryotype anormal, soit 15,81 % de la population étudiée.

2. *Autres Signes de la Série Neurologique*

Ils sont disparates et moins significatifs:

a) *L'arhinencéphalie* fait partie du phénotype habituel de la trisomie 13.

b) *L'agénésie du corps calleux* est rapportée 5 fois sur les 19 cas réunis de trisomie 8 en mosaïque dans la thèse de notre élève Bandelier (1972). Ce nouveau syndrome autosomique se traduit avant tout par une *arthrogrypose* avec raideur musculaire, anomalies vertébrales, pied creux, défaut de mobilité des grosses articulations (Fig. 5).

c) *L'ataxie télangiectasie* décrite par Denise Louis-Bar, dont le tableau clinique est bien connu des neurologues, s'accompagne habituellement de *cassures chromosomiques* sans que l'on puisse attribuer une signification particulière à ce curieux signe.

3. *Affections Neurologiques non Constitutionnelles et Caryotype*

Deux particularités méritent d'être signalées, dans lesquelles la cytogénétique peut avoir son intérêt, bien que n'impliquant pas directement le conseil génétique:

a) En cultivant le tissu de *glioblastomes cérébraux* Wilson et Coll. (1970), Bicknell (1967) ont relevé dans les cas étudiés des anomalies de nombre très variées intéressant surtout le groupe 6-12.

b) Les nourrissons atteints de *retard psychomoteur* et de *cataracte* à la suite d'une *rubéole* congénitale présentent des cassures chromosomiques. Ce fait paraît suffisamment significatif pour avoir une valeur d'orientation étiologique devant un tableau clinique de ce type.

B. *Ophthalmologie*

La scène clinique est généralement beaucoup plus riche et variée. Elle n'est pas spécifique d'une aberration donnée. Mais l'association d'une des anomalies ci-dessous avec une débilité mentale, même légère ou moyenne, impose, à notre sens, l'examen du caryotype.

1. *Manifestations Oculaires Rencontrées lors des Aberrations Chromosomiques*

Cyclopie

Anophtalmie ou Microphtalmie

Exophtalmie

Hyper-ou hypotélorisme

Epicanthus

Blépharophimosis

Ptosis palpébral

Kératocône

Cataractes, excentration pupillaire

Colobome (irien, choroïdien, irido-choroïdien)

Dysplasie rétinienne de Reese

Rétinoblastome

Strabisme.

2. *Aberrations Autosomiques et Syndromes Ophthalmologiques*

Nous les rappelons succinctement, groupe par groupe.

Groupe A (Chromosomes 1 à 3)

Les anomalies de ce groupe sont exceptionnelles. Elles ne correspondent pour l'instant à aucune entité clinique. Dans les observations isolées publiées, les signes oculaires sont absents ou mineurs (hypertélorisme, épicanthus, rétrécissement de la fente palpébrale, excentration pupillaire).

Groupe B (Chromosomes 4 et 5)

Les syndromes clinico-génétiques sont mieux individualisés mais d'inégale fréquence. Certains sont dus à une perte de matériel chromosomique, délétions des bras courts du 4 ou du 5, les autres à un excès de matériel, trisomies partielles (bras longs ou bras courts) du chromosome 5.

1. *Délétion du bras court du chromosome 4*, ou syndrome de Wolf-Hirschhorn. Les enfants atteints présentent une débilité mentale profonde avec microcéphalie, une dysmorphie faciale avec dolichocéphalie, un bec de lièvre fréquent, un nez charnu, des fistules de la racine de l'hélix, un hypospadias, un pisiforme calcifié. Les malformations oculaires sont habituelles et assez caractéristiques:

a) Colobome irien isolé, avec parfois absence de chambre antérieure, synéchie antérieure (syndrome de Peters), imperforation des voies lacrymales.

b) Syndrome de Marcus Gunn atypique décrit par François et Coll. (1972) survenant sur une paupière rétractée (Fig. 6).

2. *Délétion du bras court du chromosome 5*. Ces enfants présentent une débilité profonde avec microcéphalie et hypotrophie staturo-pondérale. Le nouveau-né se singularise dès les premiers mouvements respiratoires par un cri inhabituel, frappant par sa faiblesse, son timbre aigu et sa tonalité plaintive, rappelant étrangement les cris du chaton.

L'hypertélorisme est généralement très marqué pendant les premiers mois, puis s'atténue lors de la seconde enfance (Fig. 7 et 8). L'épicanthus bilatéral est net, de même que l'obliquité antimongoloïde des paupières. Un de nos patients (Hugon 1966) présentait d'autre part une atrophie diffuse des rétines; deux patients de Saraux (Laurent et al. 1973), une dégénérescence maculaire.

3. *Trisomies partielles du chromosome 5*. Elles se présentent cytogénétiquement comme le contre-type des cas précédents. La clinique n'est pas significative, qu'il s'agisse d'une trisomie du bras long ou du bras court (Fig. 9).

Groupe C (Chromosomes 6 à 12)

Jusqu'aux techniques récentes, ce groupe a été d'étude difficile car l'identification de tel ou tel chromosome au sein du groupe n'était pas sûre. Les observations publiées avant 1972 n'ont donc qu'une valeur limitée et la description du phénotype "trisomie C", par exemple, est tout à fait imprécise.



Fig. 6. Délétion du bras court du chromosome 4 ($4 p^-$); syndrome de Marcus Gunn. [D'après François et Coll. 1972].



Fig. 7. Délétion du bras court du chromosome 5 ($5 p^-$) chez un nourrisson. Noter l'hypertélorisme, l'épicanthus et l'aspect triangulaire du visage. Le "cri du chat" est le signe le plus important de l'affection à cet âge.



Fig. 8. Même syndrome ($5 p^-$) que sur la ligne 11, ici chez un adolescent. Le "cri du chat" n'existe plus. La débilité mentale est extrême.



Fig. 9. Syndrome réciproque des deux précédentes figures; trisomie partielle du 5 ($5 p^+$) chez un nourrisson, frère du sujet représenté dans la Fig. 8. Noter l'absence de dysmorphies majeures.

Nous citons donc, parmi les individualisations récentes :

1. *La trisomie 8*. Nous en avons rapporté deux observations dans un travail lyonnais (Bandelier 1972). Les patients adultes présentaient un syndrome d'arthrogrypose qui nous a paru caractéristique, mais l'examen oculaire était normal.

2. *La trisomie 10 partielle* (Fig. 10). L'un de nous en a décrit le premier cas (Laurent et al. 1972), résultant de la malségrégation d'une translocation familiale, retrouvée dans trois générations. Le tableau associe arriération mentale, nanisme intrautérin, fente palatine, communication interventriculaire, et *microphthalmie* avec *blépharophimosis*.

Groupe D (Chromosomes 13 à 15)

1. *Anomalies par défaut*. On connaît en ce domaine la délétion du bras court du 13 (13 p⁻), celle du bras long du 13 (13 q⁻) et le chromosome 13 en anneau (13 r). Il est probable que certains cas concernent les chromosomes 14 ou 15. Ces cas sont en cours de réidentification. Selon l'un de nous (Laurent et al. 1967a, 1967b, 1970) on peut distinguer :

a) Un syndrome 13 q⁻ dans lequel l'atteinte oculaire est constante avec *microphthalmie* et *colobome* (Fig. 11).

b) Un syndrome 14 q⁻ dont 5 cas sont connus avec 3 fois un *rétinoblastome*.

c) Un syndrome 15 q⁻ comportant une *atrophie optique*.

2. *Anomalies par excès: Trisomie 13*. Décrite pour la première fois en 1960 par Patau et Coll. (1960), sa fréquence est de un cas pour 5000 naissances selon Smith (1963). Elle se présente comme un syndrome polymalformatif grave associant microcéphalie, ulcérations du cuir chevelu, fissure palatine, et bec de lièvre, polydactylie et malformations viscérales graves (Fig. 12).

L'atteinte cérébrale et oculaire est quasi-constante avec archinencéphalie, anophtalmie ou *microphthalmie*, *colobome* inférieur irien, choroidien, et du nerf optique, et trouble du développement du mésoderme intraoculaire avec inclusions de tissus aberrants, notamment cartilagineux (cf. François et al. 1972).

A l'ouverture de l'oeil, il existe une dysplasie rétinienne d'un type spécial, masse plissée occupant l'espace rétrocrystallin dans la partie inférieure du globe, avec persistance du vitré primitif et bande fibreuse reliant le cristallin à la papille (Fig. 13), le cristallin présentant anomalie de position ou de structure. La dysplasie rétinienne est très voisine de l'aspect décrit en 1950 par Reese et Blodi.

Groupe E (Chromosomes 16 à 18)

1. *Anomalies par défaut*. Dans une certaine mesure, l'anomalie dite 18 "en anneau" (18 r) correspond à une délétion partielle des bras courts (18 p⁻) et des bras longs (18 q⁻), avec soudure de la tranche de section des deux extrémités. Le phénotype correspond généralement à celui de grands arriérés mentaux et les malformations oculaires sont habituelles :

a) *Syndrôme 18 p⁻*: hypertélorisme, strabisme, épicanthus, ptosis, et dans cinq observations cébocéphalie avec *cyclopie*.

b) *Syndrôme 18 q⁻*: nystagmus, amblyopie due à une atrophie optique, plus rarement à des anomalies du segment antérieur.

c) *Syndrôme 18 r*: on a pu décrire, outre le syndrome dysmorphique épicanthus-hyper-



Fig. 10



Fig 11



Fig. 12

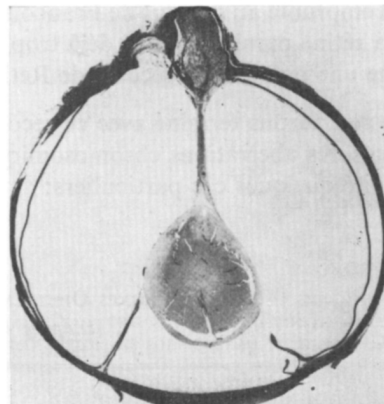


Fig. 13

Fig. 10. Nourrisson atteint d'une trisomie partielle du chromosome 10, par translocation. Noter les dysmorphies somatiques, le ptosis, la microphthalmie.

Fig. 11. Nourrisson porteur d'une délétion du bras long du chromosome 13 ($13q^-$). Noter la microphthalmie; il existe en outre un colobome.

Fig. 12. Nouveau-né atteint d'une trisomie 13.

Fig. 13. Dysplasie rétinienne de Reese observée dans la trisomie 13. [D'après François et Coll. 1972].

télorisme, l'obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, un strabisme et un *ptosis* (Fig. 14 et 15).

2. *Anomalies par excès: Trisomie 18.* Le tableau individualisé par Edwards et Coll. en 1960 est trop connu pour que nous y insistions: frappant plus volontiers le sexe féminin, assez fréquente (entre 1:1000 et 1:4000 naissances, selon les statistiques), elle associe une microcéphalie avec saillie de l'occiput, des anomalies du pavillon de l'oreille, une communication interventriculaire, des malformations rénales et digestives (Fig. 16).

De nombreuses anomalies oculaires ont été décrites, parmi lesquelles la microphthalmie, les colobomes de l'iris et de la papille sont les plus fréquentes ainsi que les opacités cornéennes bien décrites chez un adulte par Cernea et Coll. (1966) concernant plus probablement une trisomie du chromosome 17.

Groupe F (Chromosomes 19 et 20)

Les remaniements des chromosomes de ce groupe sont rares et n'entraînent pas de lésions oculaires dans les phénotypes décrits à ce jour.

Groupe G (Chromosomes 21 et 22)

La naissance d'un trisomique 21 est de très loin celle qui conduit le plus souvent un couple parental à une demande de conseil génétique. Nous nous bornerons, en ce qui la concerne, à rappeler les principales anomalies oculaires décrites (épicanthus, taches iriennes de Brushfield, cataracte, myopie, nystagmus, strabisme, blépharite, kératocône) en donnant un tableau (Tab. 1) emprunté au rapport de François et Coll. (1972). L'association trisomie 21-glioblastome de la rétine paraît d'ores et déjà trop fréquente pour être due au simple hasard comme en témoigne une publication récente de Rethore et Coll. (1972).

Nous en aurons terminé avec ce second chapitre d'essai de corrélations cliniques et cytogénétiques des aberrations chromosomiques en neurologie et en ophtalmologie lorsque nous aurons cité quelques cas particuliers:

TABLEAU 1
SIGNES OPHTALMOLOGIQUES DE LA TRISOMIE 21
[D'après François et Coll. 1972]

	Lowe	Skeller et Oster	Eissler	Wuillez	Saroux
Nombre de cas	67	81	396	42	67
Epicanthus (%)		21	38	?	?
Taches de Brushfield (%)	90	86	?	55	39
Cataracte (%)	?	46	12	50	41
Myopie (%)	33	4	?	?	25
Nystagmus (%)	13	17	15	?	22
Strabisme (%)	32	34	44	17	23
Blépharite (%)	?	67	6	?	15
Kératocône (%)	?	6	?	11	6
Décollement (%)	?	?	?	5	4



Fig. 14. Nourrisson porteur d'un chromosome 18 en anneau (18 r). Hypertélorisme, épicanthus, strabisme.



Fig. 15. Enfant porteur d'un chromosome du groupe E en anneau (17 r): obliquité antimongoloïde, hypertélorisme, strabisme, ptosis.



Fig. 16. Nouveau-né atteint d'une trisomie 18. Les signes oculaires ne sont pas au premier plan dans ce syndrome.

1. *La triploïdie*, presque toujours en mosaïque dans l'espèce humaine, rapidement létale, entraîne un syndrome polymalformatif avec malformations oculaires du type colobomateux (Chambon 1972).

2. *Les anomalies des gonosomes X ou Y*, par défaut ou en excès, offrent un très faible pourcentage d'anomalies oculaires non caractéristiques. Ces aberrations sont presque toujours accidentelles, entraînent souvent une stérilité. Le conseil génétique en vue d'une telle occurrence est donc exceptionnellement sollicité.

3. *L'existence d'un chromosome minute* qui semble provoquer le "cat-eye-syndrome", facies particulier, colobome de l'iris, atrésie de l'anus, selon Schachenmann et Coll. (1965) et Fryns et Coll. (1972).

III. MODALITES DU CONSEIL GENETIQUE

Nous avons vécu, nous vivons encore pour certains d'entre nous, la médecine " clinique " (étymologiquement " au lit " du malade). Le raisonnement court, à partir des données de l'examen d'un patient, vers un diagnostic, un pronostic puis vers un traitement.

Pour le généticien qui enquête, l'individu est membre d'une famille, faite d'ascendants, de collatéraux qu'il faudra mieux connaître, et d'une descendance à venir.

Engager sa responsabilité dans un pronostic pour un être qui n'existe pas, voici la première particularité de sa tâche, la seconde étant celle-ci: alors que le clinicien " classique " considère un " cas " isolé de son contexte, le généticien doit *envisager la sémiologie d'une famille tout entière* dont les membres réputés sains, comme les membres ayant un phénotype anormal, présentent pour lui un égal intérêt.

C'est pour lui, en somme, la prise en charge d'une médecine de famille d'un genre nouveau, plus ouverte que la médecine du " colloque singulier " ou de la " relation médecin-malade ". Avec ces deux servitudes parfois contradictoires: assumer la complexité des relations affectives intrafamiliales et pratiquer sans hésitation toutes les ressources d'une technicité galopante.

A. Risques Généraux

Nous avons dit plus haut: la majorité des oeufs porteurs d'aberrations chromosomiques survient dans la descendance immédiate de couples dont les chromosomes sont tout à fait normaux. Il s'agit, en ce cas, d'un accident de la méiose dans la gamétogénèse de l'un ou l'autre parent.

Quelques estimations vont préciser ce point:

1. Un nouveau-né sur 200 souffre d'une anomalie chromosomique. Nombre d'entre ces enfants ne survivent pas à cette atteinte.
2. Dans la population générale, un sujet sur 700 environ serait porteur, (le plus souvent sans le savoir) d'une translocation équilibrée, dont nous savons qu'elle est transmissible et source éventuelle de malformations dans la descendance.
3. Dutrillaux (1972) a calculé la fréquence des enfants anormaux par malségrégation d'une translocation familiale et l'estime à un enfant sur 6000 environ.

B. Circonstances de Découverte

Le caryotype systématique des fiancés n'étant pas entré dans la pratique courante, les circonstances de découverte de l'anomalie familiale sont les suivantes. Les deux premières qui ne concernent pas la neurologie ou l'ophtalmologie nous retiendront peu.

1. Ce sont les cas de *stérilité* d'un couple ou d'*avortements spontanés à répétition*. L'examen du caryotype de l'homme et de la femme doit être systématique et devrait être complété par une analyse de la méiose, assez simple chez l'homme par biopsie testiculaire, plus hasardeux chez la femme pour des raisons faciles à comprendre.

2. *La naissance d'un enfant malformé*. Les parents ayant très généralement un phénotype tout à fait normal, l'événement est donc insolite sauf si l'anormal vient au monde après un ou plusieurs frères ou soeurs frappés de la même affection, ou si on a déjà noté, à la même génération, chez des collatéraux, ou dans une génération antérieure, la naissance d'un ou plusieurs enfants anormaux.

Lors de la consultation des parents, l'enfant peut être décédé à la naissance ou après

quelques mois. Le diagnostic clinique rétrospectif est important. De nos jours, l'accoucheur ou le pédiatre pratiquent souvent la nécropsie, au minimum une radiographie ou une photographie de l'enfant décédé. Parfois, le caryotype a pu être fait même plusieurs heures après le décès, et son résultat est très important à considérer pour la suite de l'enquête.

Dans la région Rhône-Alpes, nous avons créé récemment le *Centre Régional d'Etude des Malformations* (Grosclaude 1970). Tous les "points d'accouchement" de huit départements français nous adressent systématiquement sur des fiches spéciales le relevé des naissances d'enfants malformés survenues durant le mois précédent. Cette organisation nous permet de développer le recrutement de la consultation de conseil génétique. Elle permet d'alerter et de conduire à consulter certains parents d'un enfant malformé, vivant ou décédé, non informés au départ des risques encourus lors d'une procréation nouvelle.

Sur le plan technique (Pernod et al. 1972) et psychologique (Robert et al. 1972) il est très important de connaître l'existence d'un état de grossesse actuel chez la consultante ou chez une femme apparentée. La conduite psychologique et technique sera en effet différente selon que le conseil est donné "à chaud" ou "à froid" chez des fiancés par exemple. Dans le premier cas, l'indication d'une amniocentèse peut être posée. Nous ne traiterons pas de cet aspect qui sera présenté dans sa conférence par le Professeur Zellweger.

3. *Existence d'un ou de plusieurs enfants ou adultes débiles profonds dans la famille de l'un ou des deux membres du couple des consultants.* Cette éventualité est fréquente. Le couple est formé ou non. Le frère ou la soeur, l'oncle ou la tante, le neveu ou la nièce d'un débile profond placé en institution s'inquiète au sujet de sa propre descendance. Il sera très important d'examiner cliniquement et d'établir le caryotype de cet anormal.

Des études, telles que celles pratiquées par Noël (Maréchal 1972), dans notre région, sont très intéressantes à ce sujet. Nous avons évoqué ce point plus haut: à partir d'une enquête cytogénétique pratiquée chez 1815 enfants et adolescents débiles mentaux placés en établissements spécialisés (Maréchal 1972) des observations de translocation familiale ont pu être découvertes.

C. *Etudes Généalogiques et Cytogénétiques*

Elle est relativement simple et bien codifiée aujourd'hui. Toutefois, il ne paraît pas concevable qu'un service de conseil génétique puisse se développer hors d'un centre hospitalier et universitaire qui lui offre des services d'hospitalisation spécialisés, des laboratoires de cytogénétique, d'enzymogénétique, d'immunogénétique, une bibliographie tenue à jour, une bibliothèque comprenant les nombreux atlas, dictionnaires, iconographies, thèses et traités, sources d'une iconographie permanente et indispensable (Robert et Forestier 1972).

1. *L'examen clinique* du cas-index et de ses proches doit être le plus complet possible, comprenant notamment un *examen ophtalmologique* et l'étude des *dermatoglyphes*. L'intérêt de l'enquête peut être tel qu'il justifie le déplacement de l'enquêteur. Certains membres de la famille, présumés sains, répugnent aux voyages mais acceptent plus volontiers cette "génétique dans la cuisine" selon l'expression de Franceschetti. Elle nous a permis souvent de dépister cliniquement une forme fruste d'un syndrome malformatif chez des sujets présumés indemnes et toujours de réaliser correctement les prises de sang nécessaires à la réalisation du caryotype.

2. *Le caryotype* dans sa seule technique initiale est désormais insuffisant. Le laboratoire doit disposer des techniques récentes (Laurent et Binder 1972) marquage par fluorescence après coloration à la moutarde à la quinacrine (Caspersson et al. 1970), dénaturation par la

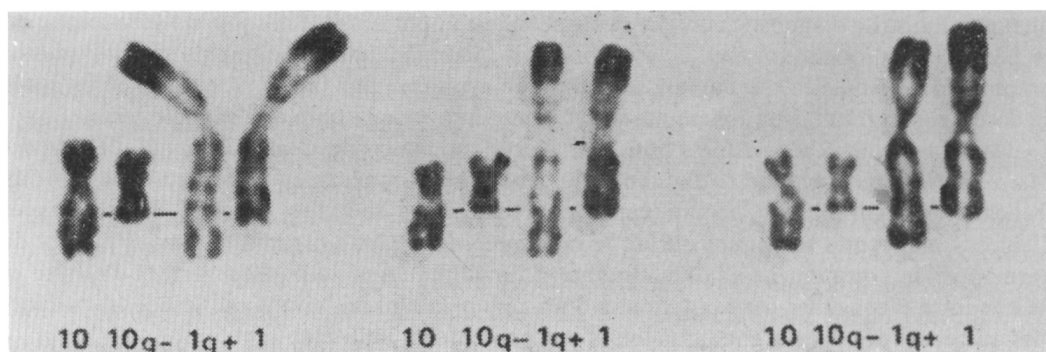


Fig. 17. Structure en bandes R des chromosomes, après dénaturation thermique ménagée. Mise en évidence d'une translocation réciproque: ($10\ q^{-}$, $1\ q^{+}$).

chaleur ou par digestion protéolytique. Ces marquages permettent aujourd'hui la description de bandes claires et sombres complémentaires selon la méthode utilisée qui non seulement définissent sans ambiguïté chaque paire chromosomique, mais aussi repèrent des translocations, des insertions, des délétions souvent passées inaperçues avec les techniques de routine (Fig. 17). Il va de soi que de telles investigations sont grandement facilitées lorsque le désir du pronostic vient des parents eux-mêmes. Cette démarche suppose de leur part une acceptation de la situation de fait, et celle-ci est directement dépendante de la manière avec laquelle le diagnostic leur a été révélé. Il n'est que trop souhaitable encore que les obstétriciens, les pédiatres, mais aussi les neurologues et les ophtalmologistes soient formés à une attitude psychologique favorisant de telles enquêtes. Une fois décidée, en accord avec les parents, la mise en route des examens à visée pronostique, c'est aux généticiens que revient la réalisation de l'étude familiale, et l'entretien final au cours duquel le risque de récurrence ultérieure va être expliqué.

D. *Evaluation du Risque*

Nous avons, dans un chapitre précédent, passé très rapidement en revue les principaux syndromes d'aberrations chromosomiques qu'un neurologue ou un ophtalmologiste peuvent rencontrer. Parmi les remaniements héréditairement transmissibles, qui nous intéressent seuls ici, puisque nous avons à parler du conseil génétique, les translocations réciproques et les translocations par fusion centrique sont les plus fréquentes. Les sujets porteurs d'un tel réarrangement ne souffrent d'aucun trouble particulier mais peuvent engendrer des enfants anormaux, par suite des phénomènes méiotiques que subissent les chromosomes remaniés.

L'expérience des cliniciens et des cytogénéticiens a permis de prouver que les proportions théoriques attendues dans la descendance d'un transloqué et le nombre réel des malformés à la naissance étaient différentes: d'une part la fertilité des porteurs de translocation peut être réduite; d'autre part, la fréquence des fausses-couches est augmentée. Ces phénomènes ne se rencontrent pas habituellement dans le cas des maladies géniques à caryotype normal, se transmettant selon les lois de Mendel.

Théoriquement (Fig. 18) un transloqué équilibré connaît trois types de descendants égaux en fréquence:

1. Enfants de phénotype normal et de caryotype normal

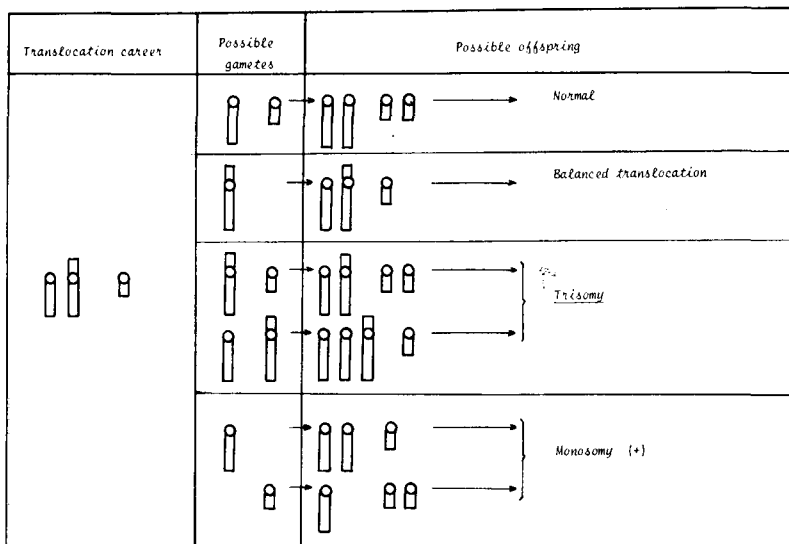


Fig. 18. Risques théoriques pour la descendance de sujets transloqués équilibrés.

- 2. Enfants de phénotype normal, porteurs de la translocation parentale
- 3. Enfants de phénotype anormal, ayant reçu une garniture chromosomique déséquilibrée.

Pratiquement les constatations sont assez différentes: il naît moins d'enfants anormaux que le calcul aurait pu le faire prévoir. Dutrillaux (1972) analysant les 2542 descendants de 901 couples, a obtenu les résultats suivants (Tab. 2).

Par contre, en ce qui concerne les translocations avec fusions centriques de deux chromosomes homologues nous savons qu'un tel sujet n'a aucune chance d'avoir un descendant normal. Le cas est heureusement exceptionnel, mais nous pensons qu'il justifie la stérilisation définitive (Pernod et Robert 1971).

TABEAU 2

RISQUES D'UNE DESCENDANCE ANORMALE LORSQUE L'UN DES PARENTS EST PORTEUR D'UNE TRANSLOCATION EQUILIBRÉE
[D'après Dutrillaux 1972]

Type de translocation	Réciproque		Par fusion centrique			
	Père	Mère	D/D		D/21, 21/22	
Parent porteur			Père	Mère	Père	Mère
Risque d'un enfant anormal vivant	19%	19%	5%	5%	5%	16%
Type d'anomalie	Dépend des chromosomes altérés		Trisomie 13 Trisomie 21		Trisomie 21	

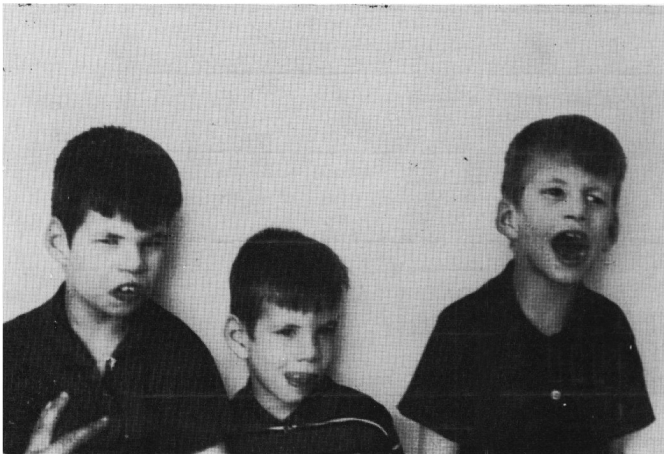


Fig. 19. Aberration chromosomique familiale par translocation (5 p⁻, 11 q⁺): trois frères atteints de la maladie du " cri du chat ". Le conseil génétique doit actuellement éviter de tels drames familiaux.

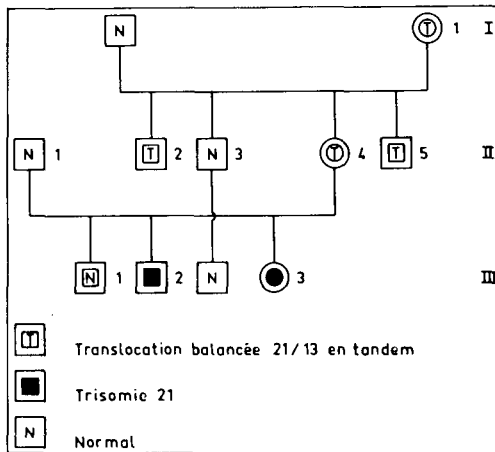


Fig. 20. Arbre généalogique (famille Bo.) montrant deux enfants mongoliens avec mère et d'autres apparentés atteints de translocation balancée.

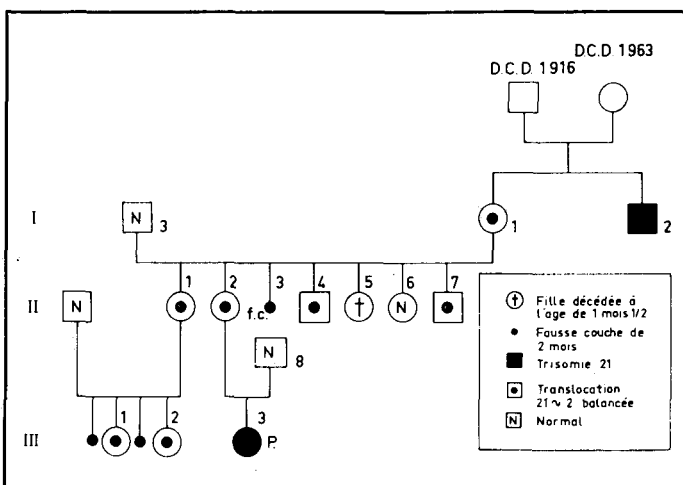


Fig. 21. Arbre généalogique (famille Bo.) montrant le mongolisme familial et sa transmission par les sujets transloqués-équilibrés qui sont phénotypiquement normaux.

En conclusion, et pour revenir sur le plan pratique du conseil à des couples alarmés, nous citerons le cas de trois familles nous ayant consultés pour un problème de naissances itératives d'anormaux :

1. Un couple a donné naissance à trois garçons atteints de maladie du cri du chat (Fig. 19), et à un garçon débile mental atteint d'une trisomie partielle du bras court du 5. La mère était une transloquée équilibrée du 5 sur le 10 (Laurent et Robert 1966a).

2. Un couple a donné naissance à deux enfants trisomiques 21 (Fig. 20). La translocation d'un chromosome 21 sur les bras longs d'un chromosome 13 a pu être retrouvée dans trois générations (Laurent et Robert 1966b).

3. La nièce d'un trisomique 21 (par translocation d'un 21 sur les bras longs d'un chromosome 2) a donné naissance à un trisomique 21 (Fig. 21). La translocation équilibrée a été, dans ce cas aussi, retrouvée dans trois générations (Laurent et Robert 1968).

Le caryotype systématique de tout enfant malformé soupçonné être porteur d'une aberration chromosomique, celui de ses parents et éventuellement celui des collatéraux vivants, doit conduire à éviter la naissance d'un second anormal. Nos collègues neuropédiatres et ophtalmologistes peuvent nous aider dans cette mission. Cette communication avait pour but de les informer le mieux possible pour que nous menions à bien, ensemble, cette tâche commune.

BIBLIOGRAPHIE

- Bandelier M. 1972. La Trisomie 8 dans le Cadre de la Trisomie C (à Propos de 2 Observations en Mosaïque). Lyon: Thèse.
- Bicknell J.M. 1967. Chromosome studies of human brain tumors. *Neurology*, 17: 485-90.
- Caspersson T., Zech L., Johansson C. 1970. Analysis of human metaphase chromosome set by aid of DNA binding fluorescence agents. *Exp. Cell. Res.*, 62: 490-92.
- Cernea P., Pencea V., Scripcaru G., Harmanschi A. 1966. Lésions oculaires de la trisomie 17. *Arch. Ophtalmol. (Paris)*, 26: 345-54.
- Chambon A. 1972. La Triploïdie chez l'Enfant. (Essai d'Explication du Pseudo-Hermaphrodisme Mâle. A Propos d'une Observation de Triploïdie en Mosaïque: 46,XX/69,XXY). Lyon: Thèse.
- Dutrillaux B., Lejeune J. 1971. Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 272: 2638-40.
- Dutrillaux B. 1972. Les aberrations chromosomiques transmissibles. In: Journées Parisiennes de Pédiatrie. [pp. 13-21]. Paris: Flammarion Edit.
- Dutrillaux B., Laurent C., Robert J.M., Lejeune J. 1973. Inversion péricentrique chez la mère et aneuploidie de recombinaison chez son fils. *Cytogenet. and Cell. Genet.*, 12: 245-253.
- Edwards J.H., Hardnden D.G., Cameron A.H., Crosse V.M., Wolff O.H. 1960. A new trisomic syndrome. *Lancet*, 1: 787-791.
- François J. 1968. Autosomal chromosome aberrations in ophthalmology. In: *Genetic Aspects of Ophthalmology*. [pp. 839-910]. Boston: Little, Brown and Co.
- François J., Berger R., Saraux H. 1972. Les Aberrations Chromosomiques en Ophtalmologie. Paris: Masson Edit.
- Fryns J.P., Eggermont E., Verresen H., Van Der Berghe H. 1972. A new-born with the cat-eye syndrome. *Humangenetik*, 15: 242-48.
- Grosclaude B. 1970. Le Centre Régional d'Etude des Malformations. Lyon: Thèse.
- Hauksdottir H., Halldorsson S., Jensson O., Mikkelson M., McDermott A. 1972. Pericentric inversion of chromosome no. 13 in a large family leading to duplication deficiency causing congenital malformations in three individuals. *J. Med. Genet.*, 9: 413-21.
- Hugon G. 1966. La Maladie du Cri du Chat. Lyon: Thèse, Simep Edit.
- Laurent C., Robert J.M. 1966a. Etude génétique et clinique d'une famille de sept enfants dans laquelle trois sujets sont atteints de la "maladie du cri du chat". *Ann. Génét. (Paris)*, 9: G. 113-22.
- Laurent C., Robert J.M. 1966b. Ségrégation d'une translocation D/G "en tandem" sur trois générations. *Ann. Génét. (Paris)*, 9: G. 134-36.
- Laurent C., Cotton J., Nivelon A., Freycon M.T. 1967a. Délétion partielle du bras long d'un chromosome du groupe D. *Ann. Génét. (Paris)*, 10: 25-31.
- Laurent C., Cotton J.B., Nivelon A., Freycon M.Th.,

- Peyramond Ch. 1967*b*. Les anomalies ophtalmologiques d'une observation comportant un nouvel exemple de délétion autosomique: la délétion partielle du bras long d'un chromosome du groupe D (13-15). *Bull. Soc. Ophthalmol. Fr.*, 67: 332.
- Laurent C., Robert J.M. 1968. Translocation t (2 q⁻, 21 q⁺) sur trois générations. *Ann. Génét. (Paris)*, 11: G. 28-32.
- Laurent C., Noël B., David M. 1970. Essai de classification des délétions du bras long d'un chromosome du groupe D, à propos d'un cas de 15 q⁻. *Ann. Génét. (Paris)*, 14: 17-22.
- Laurent C., Binder P. 1972. Méthodes nouvelles en cytogénétique. *Rev. Inst. Pasteur (Lyon)*, 5: 233-42.
- Laurent C., Bovier-Lapierre M., Dutrillaux B. 1973. Trisomie 10 partielle par translocation familiale t (1; 10) (q 44; q 22). *Humangenetik*, 18: 321.
- Lejeune J., Berger R. 1965. Sur deux observations familiales de translocations complexes. *Ann. Génét. (Paris)*, 8: 21.
- Maréchal J.P. 1972. Les Anomalies Chromosomiques chez les Débiles Mentaux. Lyon: Thèse.
- Niebuhr E. 1971. The cat cry syndrome (5 p⁻) in adolescents and adults. *J. Ment. Defic. Res.*, 15: 277-302.
- Patau K., Smith D.W., Therman E., Inhorn S.L., Wagner H.P. 1960. Multiple congenital anomalies caused by an extra autosome. *Lancet*, 1: 790-793.
- Paufique L. 1968. Progrès en Ophtalmologie. Paris: Flammarion Edit.
- Pernod J., Robert J.M. 1971. Le conseil génétique dans le mongolisme. *Lyon Med.*, 225: 41-48.
- Pernod J., Bourgeois J., Robert J.M. 1972. Aspects, techniques du conseil génétique. Conférence aux XIX Journées Lyonnaises de Médecine. *Revue Lyonnaise de Médecine*, No. spécial: 79-88.
- Reese A.B., Blodi F.C. 1950. Retinal dysplasia. *Am. J. Ophthalmol.*, 33: 23.
- Rethore M.O., Saraux H., Prieur M., Dutrillaux B., Meer J.J., Lejeune J. 1972. Syndrome 48XXY, 21+ et rétinoblastome. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 29: 533-38.
- Robert J.M., Laurent C. 1968. Génétique ophtalmologique. In Paufique L. 1968, pp. 453-469.
- Robert J.M. 1970. Génétique et ophtalmologie. In Bonamour G. 1970, Tomme II, pp. 1227-1250.
- Robert J.M., Forestier J.F., 1972. Les principes de l'enquête génétique. In: *Biologie Génétique*. [pp. 29-40]. Paris: Expansion Edit.
- Robert J.M., Dessemmond M., Forestier J.F. 1972. Aspects psychologiques du conseil génétique. Conférence aux XIX Journées Lyonnaises de Médecine. *Revue Lyonnaise de Médecine*, No. spécial: 89-93.
- Schachenmann G., Schmid W., Fraccaro M., Mannini A., Tiepolo L., Perona G.P., Sartori E. 1965. Chromosomes in coloboma and anal atresia. *Lancet*, 2: 290.
- Smith D.W. 1963. The 18 trisomy and D1 syndromes. *Pediatr. Clin. North Am.*, 10: 389-407.
- Wilson Ch.B., Kaufmann L., Barker M. 1970. Chromosome analysis of glioblastoma. *Neurology*, 20: 821-28.