Zeitschrift: Schweizer Hebamme : offizielle Zeitschrift des Schweizerischen Hebammenverbandes = Sage-femme suisse : journal officiel de l'Association suisse des sages-femmes = Levatrice svizzera : giornale ufficiale dell'Associazione svizzera delle levatrici

Herausgeber: Schweizerischer Hebammenverband

Band: 84 (1986)

Heft: 11

Artikel: Le conseil génétique

Autor: Pescia, G. / Juillard, E.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-950319

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: 10.07.2025

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

cause de fuites d'air dans le nez lors de la phonation, l'ablation inconsidérée des végétations et des amygdales peut considérablement péjorer la situation.

Problèmes de phonation

Ces enfants présentent des troubles de la parole et dans les cas graves sont presque incompréhensibles. Une prise en charge logopédiste est essentielle ainsi qu'une excellente participation des parents qui doivent quotidiennement faire des exercices avec leur enfant. Actuellement on évalue la qualité de la parole et le status anatomique du palais à l'âge de 5 à 6 ans, et l'on prend une décision quant à une intervention visant à allonger le palais, la pharyngoplastie. Si elle est nécessaire, cette opération devrait être faite avant le début de l'école. De fait, le début de la scolarisation sera facilité si la maîtresse et les camarades comprennent aisément l'enfant, évitant ainsi une singularisation malvenue. Cette opération diminue les fuites d'air par le nez (l'enfant parle plus clairement et moins «du nez») et les résultats en sont excellents. Après l'intervention il est indispensable de reprendre la logopédie pour obtenir les meilleurs résultats.

Problèmes psychologiques

Ces problèmes commencent dès la naissance; la mère peut être tellement traumatisée qu'elle ne veut plus s'occuper de l'enfant. On ne peut en vouloir à une femme d'être repoussée par un enfant défiguré, mais elle sera certainement submergée par des sentiments de tristesse et de culpabilité surtout. Les enfants sentent très tôt que tout ne va pas bien dans leur entourage et si la mère n'est pas aidée, il peut s'installer une situation désastreuse pour la famille et le développement psychique de l'enfant. Ils est important que ces mères soient rassurées pour qu'elles puissent adopter une attitude adéquate, sans rejeter l'enfant, mais également sans le «couver» de façon pathologique. La prise en charge régulière de la famille entière est le seul moyen d'éviter les catastrophes.

Problèmes esthétiques

Les opérations néonatales faites, il faudra attendre la fin de la croissance (vers 16 ans) pour entreprendre les corrections secondaires éventuellement nécessaires. Il peut s'agir d'interventions sur le maxillaire supérieur en cas d'hypoplasie, ou de corrections du nez ou de la lèvre. Tout traitement devrait être terminé à l'âge de 20 ans pour que les frais soient couverts par l'AI.

En conclusion, je voudrais souligner que si les enfants présentant une fente labiale ou palatine ont besoin d'une prise en charge globale de leur problème il faut y inclure le travail de l'équipe de la Maternité, des sage-femmes qui participent à la naissance et des infirmières de l'étage qui s'occuperont de la maman et du bébé pendant les premiers jours. Leur connaissance du problème et leur attitude peuvent faire beaucoup pour établir un lien solide entre la mère et son enfant.

Le conseil génétique

par G. Pescia et Ed. Juillard, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne
Division autonome de génétique médicale (Prof. Ed. Juillard)

Introduction

La surveillance attentive de la grossesse et de l'accouchement d'une part et l'amélioration des soins néonataux de l'autre ont permis de réduire la mortalité périnatale de 1/10 à la fin du siècle passé à environ 1/100 actuellement.
Il est probable que le fardeau génétique soit resté inchangé pendant cette période. Le corollaire de ces faits est que l'on a vu émerger progressivement ce qu'on pourrait appeler l'iceberg génétique en tant que cause de morbidité et mortalité infantiles. Parallèlement à cette évolution se sont développés les services de génétique médicale, d'abord dans le cadre de la neuro-ophtalmologie, ensuite de la pédiatrie, et enfin de la gynécologie.

1. Etendue du problème

Le risque basal lié à la reproduction humaine est résumé dans le tableau I. Il ressort de ce tableau qu'un nouveau-né sur 30 présente un problème malformatif sérieux ayant des conséquences fonctionnelles, esthétiques et sociales pour le sujet atteint. On estime qu'un enfant sur 50 présentera au cours de son existence un handicap physique (myopathie) ou mental (maladies dégénératives du SNC). Les aberrations chromosomiques déséquilibrées touchent un nouveau-né sur 200. Un couple sur 10 est stérile et dans un bon pourcentage des cas la cause de la stérilité est génétique (aberrations chromosomiques, certaines erreurs innées du métabolisme, etc.). Une grossesse avérée sur 8 se termine par une fausse couche. Dans plus de la moité des cas, une aberration chromosomique (triploïdie, trisomie, monosomie) est la cause de l'abortus. Le caryotype des couples qui ont eu des fausses couches itératives montre un remaniement chromosomique balancé dans environ 5% des cas.

Tableau I. — Risque basal.

Situation	*Risque*
Malformations congénitales	1/ 30
Handicap physique ou mental	1/ 50
Aberration chromosomique non balancée	1/200
Mortalité périnatale	1/ 80
Couples infertiles	1/ 10
Avortements spontanés	1/ 8

2. Bases théoriques du conseil génétique

Les maladies monogéniques (mendéliennes)

Les maladies héréditaires sont extrêmement nombreuses, mais individuellement rares. Le catalogue des affections héréditaires de McKusick en dénombre, dans sa dernière édition, 2811. Pour la moitié d'entre elles, l'hérédité est prouvée; pour l'autre moitié, elles est probable. Sur la figure 1 nous avons représenté l'évolution du nombre de maladies monogéniques depuis 1958. On peut voir la proportion relative des maladies

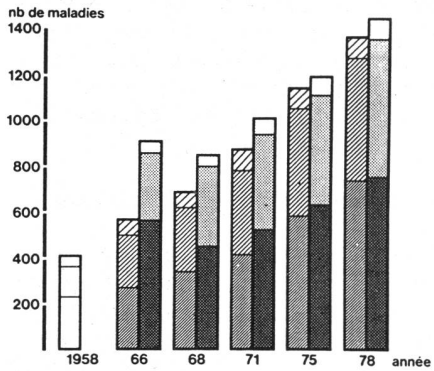


Fig. 1. — Evolution de nos connaissances sur les maladies héréditaires de 1958 à 1978. Les colonnes de gauche représentent les maladies certainement héréditaires, les colonnes de droite les maladies probablement héréditaires réparties selon le mode de transmission

certainement héréditaires (colonne de gauche) par rapport à celles qui le sont probablement (colonnes de droite). Les maladies monogéniques appartiennent classiquement à trois catégories: autosomique dominante, autosomique récessive et liée au sexe.

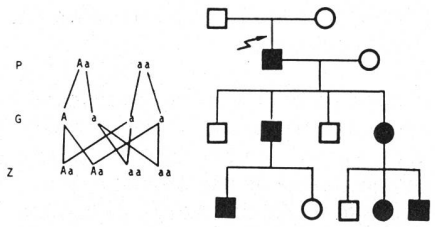
L'hérédité autosomique dominante

Les maladies dominantes font leur apparition dans une famille à la suite d'une néomutation. A partir de là, la maladie se transmet de façon verticale d'une génération à l'autre. En moyenne, la moitié des enfants d'un sujet atteint le sera également. Les filles et les garçons sont atteints dans la même proportion (taux de masculinité = 1). Sur la figure 2 nous avons schématiquement représenté un arbre généalogique d'une maladie dominante, de même que le diagramme qui montre les différentes combinaisons possibles. Les maladies dominantes montrent souvent une grande variabilité dans leur sévérité et dans l'âge d'apparition (expressivité). Par exemple, la maladie de Steinert peut se manifester à un âge avancé uniquement par une cataracte typique, éventuellement accompagnée d'une certaine faiblesse musculaire sans myotonie, ou par un tableau complet (atrophie musculaire, myotonie, cataracte et calvitie) chez le jeune adulte, ou enfin sous sa forme congénitale (hypotonie sévère, troubles respiratoires et de la déglutition).

Parfois, les manifestations observables du gène sont si atténuées que le diagnostic est pratiquement impossible. On dit alors qu'il n'y a pas eu de pénétrance. La non-pénétrance explique le fameux «saut de génération». L'examen clinique et biologique des hétérozygotes chez lesquels la maladie ne s'est pas manifestée (non-pénétrance), permet parfois de déceler des microsymptômes de l'affection (formes frustes). Le phénomène de la non-pénétrance rend le conseil génétique difficile et doit être toujours présent à l'esprit du conseiller.

L'hérédité autosomique récessive

Les maladies autosomiques récessives ne se manifestent que chez un sujet homozygote; elles touchent les filles et les garçons dans les mêmes proportions. Dans la règle, les parents d'un enfant atteint sont parfaitement sains mais obligatoirement hétérozygotes. L'affection n'est retrouvée que sur une seule génération (transmission horizontale). En moyenne, le 25% des enfants de parents hétérozygotes sont atteints et les deux tiers des enfants sains sont à leur



HÉRÉDITÉ AUTOSOMIQUE DOMINANTE

Fig. 2. — Diagramme et arbre généalogique simplifié d'une transmission autosomique dominante. P = parents, G = gamètes, Z = zygotes.

tour hétérozygotes. La consanguinité est souvent retrouvée et elle est d'autant plus fréquente que la maladie est plus rare (tableau II). En général les maladies autosomiques récessives sont la conséquence d'un défaut enzymatique (maladies métaboliques), alors que les maladies dominantes sont dues à un défut des protéines structurales (p. ex. le collagène).

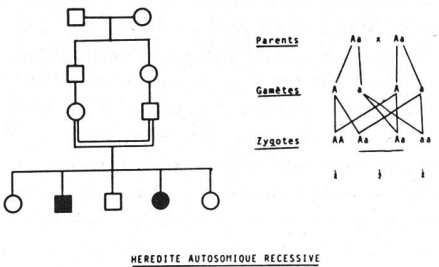
L'hérédité liée au sexe

Les gènes des maladies liées au sexe sont portées par le chromosome X. Une caractéristique de ce type d'hérédité est que les maladies ne touchent que les garçons et qu'elles sont transmises par leur mère (conductrice). Le modèle d'un arbre généalogique d'une affection liée au sexe ainsi que le diagramme de la ségrégation sont représentés dans la figure 4. En moyenne, la moitié des fils d'une mère conductrice sont atteints et la moitié des filles sont, à leur tour, conductrices. Quand un homme est atteint d'une maladie récessive liée au sexe, toutes

Tableau II. — Fréquence de mariages entre cousins parmi les parents d'enfants atteints de maladie récessive.

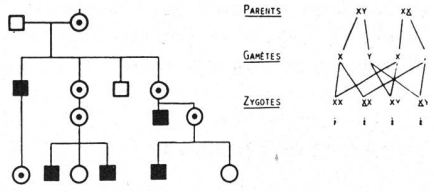
Maladie	*Fréquence*	*% Consanguinité*
Mucoviscidose	1/ 1 600	1.23
Phénylcétonurie	1/ 10 000	3.03
Albinisme	1/ 20 000	4.19
Galactosémie	1/ 40 000	5.88
Cystinurie	1/100 000	9.09
Alcaptonurie	1/1 000 000	38.46

La figure 3 montre un arbre généalogique d'une affection autosomique récessive et le diagramme des différentes possibilités combinatoires.



HEREDITE AUTOSOMIQUE RECESSIVE

Fig. 3. — Arbre généalogique simplifié et diagramme d'une transmission autosomique récessive.



HÉRÉDITÉ RÉCESSIVE LIÉE AU SEXE

Fig. 4. — Arbre généalogique et diagramme de la transmission d'une affection récessive liée au sexe.

ses filles seront conductrices et aucun de ses fils ne sera malade.
Les exemples les plus connus de maladies liées au sexe sont sans doute l'hémophilie A et la dystrophie musculaire progressive de Duchenne.

L'hétérogénéité génétique et le pléiotropisme

L'hétérogénéité génétique et le pléiotropisme sont deux notions fondamentales en génétique clinique, aussi bien du point de vue nosologique que pour le conseil génétique.
Ainsi, il arrive souvent que des tableaux cliniques apparemment identiques soient hérités de manière différente, montrant par là qu'il s'agit, en réalité, d'entités fondamentalement distinctes. Les exemples de ce phénomène sont innombrables et l'hétérogénéité constitue plutôt une règle que l'exception. La maladie de Charcot suit en général le mode autosomique dominant. Dans certaines familles toutefois elle est transmise en récessivité autosomique, alors que dans d'autres familles l'hérédité est clairement liée au sexe. Il en est de même pour les rétinites pigmentaires, les surdités profondes génétiques, les mucopolysaccharidoses et les dystrophies musculaires. Bien que les trois modes héréditaires soient possibles pour une même affection, dans un famille donnée, l'hérédité sera toujours du même type.
La notion d'hétérogénéité génétique peut se résumer par la formule suivante: «one from many», un seul phénotype déterminé par différents gènes. L'hétérogénéité s'oppose au pléiotropisme qui signifie plusieurs effets causés par un facteur étiologique (un gène) unique («many from one»).
Pour que le conseil génétique soit réellement valable, il est nécessaire de toujours considérer la possibilité d'une hétérogénéité, cela particulièrement devant un cas sporadique.

L'hérédité polygénique

Il existe un groupe de maladies pour lesquelles une tendance familiale est cer-

taine mais pas exclusive. Il en est ainsi du diabète sucré, de l'hypertension artérielle dite essentielle, des psychoses et de la plupart des malformations congénitales isolées. Dans ces situations, les risques génétiques sont généralement plus faibles que dans l'hérédité mendélienne. Une affection polygénique est, par définition, due à l'action additive de plusieurs allèles, à différents loci et sans dominance. Cette notion d'hérédité polygénique a été proposée par Cedric Carter pour expliquer les résultat de différentes enquêtes génétiques sur les malformations congénitales, en particulier la sténose hypertrophique du pylore, les fentes labiopalatines et la maladie luxante de la hanche.

Le modèle de Carter propose l'existence d'une variable continue sous-jacente et directement liée à la cause de la maladie. Cette variable est appelée prédisposition individuelle polygénique. Dans une population générale et pour une affection déterminée, la prédisposition génétique aurait, sur une échelle appropriée, une distribution gaussienne et sa valeur moyenne serait Xp (fig. 5). Il existe une valeur dite valeur seuil de la prédisposition polygénique au-delà de laquelle l'embryon risque de développer la malformation en présence de facteur péristatiques additionnels. La fréquence de l'affection polygénique sera donc proportionelle à la surface délimitée par la seuil. Les parents au premier degré d'un malade (parents, enfants, frères et sœurs) ont en commun avec lui la moitié du matériel génétique. La courbe de leur prédisposition génétique aura aussi une allure gaussienne, mais sa valeur moyenne se situe à mi-chemin (X/2) entre la moyenne de la population générale (Xp) et la moyenne des individus atteints (Xm). L'incidence de la maladie dans ce groupe de sujets apparentés avec le probant sera proportionnelle à la nouvelle surface qui dépasse le seuil.

Les cousins germains d'un probant ont en commun avec lui 1/8 du matériel génétique (parents IIIe degré). Leur courbe de prédisposition génétique aura une moyenne déplacée vers la droite d'une quantité égale à X/8 où X représente la différence entre la valeur moyenne (Xm) de la prédisposition polygénique des sujets malades et la valeur moyenne (Xp) de la population générale. L'incidence de la maladie chez les cousins germains sera donc à peine plus élevée que dans la population générale, car elle sera proportionnelle à la surface de la courbe de Gauss correspondante qui se trouve au-delà du seuil.

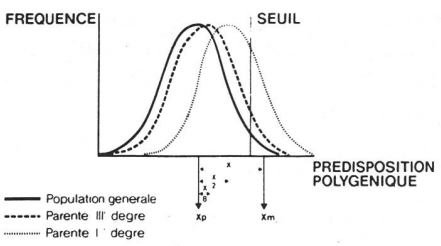


Fig. 5. — Représentation du modèle de l'hérédité polygénique selon Carter.

Le modèle polygénique a été appliqué à l'hérédité de la taille et de l'intelligence. Des raffinements mathématiques ont été développés qui permettent, à l'aide d'un ordinateur, de calculer les risques dans n'importe quelle situation généalogique. L'importance relative des facteurs génétiques par rapport aux facteurs exogènes dans l'étiologie d'une maladie polygénique peut être évaluée par le calcul de l'héritabilité (h^2) (tableau III). Le modèle de Carter permet d'expliquer les données de l'observation, à savoir:

a) plus la maladie est grave chez le probant et plus élevé est le risque de récurrance: Le sujet en question se situe à l'extrémité droite de la courbe, ses parents sont proches du seuil;
b) quand il y a prédominance d'un sexe, le risque relatif est plus élevé quand le probant appartient au sexe le plus rarement atteint;
c) le risque varie d'une famille à l'autre et il est d'autant plus élevé que le nombre de sujets atteints dans la famille est plus grand;
d) le risque de transmission (parent-enfant) est pratiquement égal au risque de récurrence.

Sur le tableau IV, nous avons reporté les risques de récurrence pour certaines affections polygéniques choisies. Il est bien évident que ces chiffres n'ont qu'une valeur indicative et que le conseil génétique doit tenir compte, sur la base des considérations précédentes, de l'ensemble de la situation généalogique.

3. La pratique du conseil génétique

1. Généralités

Ainsi que le souligne le Professeur Jean Frézal (1976), le conseil génétique est un acte médical de nature particulière. En effet, il s'adresse à un couple, généralement bien portant et qui n'est donc pas préoccupé par un problème de santé personnelle, mais est intéressé par un risque morbide (malformatif, héréditaire ou chromosomique) pour un enfant né, conçu ou simplement planifié.

Tableau III. — Héritabilité de certaines maladies polygéniques.

	%
Schizophrénie	85
Asthme	80
FL ± P	76
Sténose du pylore	75
Diabète juvénile	75
Diabète adulte	35
Pied bot	68
Maladies coronariennes	63
Maladie luxante de la hanche	60
Non-fermeture du tube neural	60

Tableau IV. — Risques de récurrence pour certaines affections polygéniques.

Affection	*Incidence*	*Récurrence*
Fente labio-palatine	1/ 900	1/ 30
Dysplasie de la hanche (filles)	1/ 500	1/ 30
Spina bifida aperta	1/ 900	1/100
Pied bot	1/1000	1/ 30
Sténose du pylore (garçons)	1/ 200	1/ 20
Cardiopathies congénitales	1/ 150	1/ 30
Schizophrénie	1/ 100	1/ 10
Diabète juvénile	1/ 500	1/ 30
Diabète adulte	1/ 50	1/ 10
Asthme	1/ 25	1/ 8

Le conseiller doit pouvoir porter une appréciation critique sur le diagnostic qui motive l'entretien, connaître l'histoire naturelle de la maladie en question (évolution, fardeau, possibilités de traitement). Il doit également connaître le mode de transmission génétique et la fréquence de la maladie dans la population indigène. Sur la base d'une généalogie détaillée et du degré de parenté du consultant avec le probant, il pourra établir le risque génétique et, selon les cas, proposer aux couples les moyens préventifs adéquats (diagnostic anténatal, interruption d'une grossesse en cours, stérilisation, insémination artificielle hétérologue, transplantation d'embryon et adoption).

Donner un conseil génétique n'est pas seulement répondre à l'interrogation, plus ou moins explicite, des risques et des mesures préventives, mais aussi écouter attentivement les craintes des couples devant la reproduction, craintes qui se dégagent dans un contexte psychologique singulier propre à chaque situation. Donner un conseil génétique, c'est également soutenir le couple dans son choix car, il convient de le souligner, la décision finale revient au couple intéressé et à lui seul.

2. Exemples

Nous aimerions maintenant illustrer ces considérations théoriques par quelques exemples récemment vécus à la Division de génétique médicale.

2.1 Famille B. avec chorée de Huntington

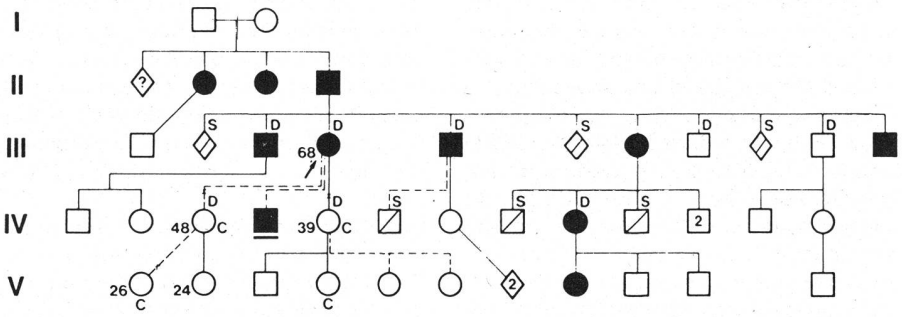
Sur la figure 6, nous avons représenté l'arbre généalogique simplifié d'une famille durement touchée par plusieurs cas de chorée de Huntington. La proposante (4e sujet de la génération III) est signalée par une flèche. Le diagnostic de chorée de Huntington avait été documenté dans le Service de neurologie du CHUV (Prof. F. Regli) alors que la patiente était âgée de 68 ans. Etant donné la nature héréditaire de la maladie, deux filles (3e et 5e sujets de la génération IV) et deux petites filles 1er et 4e sujets de la génération V) nous ont été adressées pour conseil génétique. Les quatre consultantes étaient toutes intéressées par le pronostic génétique. Nous discuterons uniquement la situation de notre première consultante (IV/3), le raisonnement et les conclusions étant analogues pour les autres.

Cette femme, âgée de 48 ans au moment de la consultation, est la première fille (illégitime) de la probante (III/4). L'anamnèse familiale nous montre qu'au minimum 11 autres membres de cette famille sont atteints de chorée de Huntington. Nous relevons encore, dans les antécédents familiaux, de nombreux cas de suicides (S), de divorces (D) et de naissances illégitimes (indiquées dans la figure 6 par une ligne pointillée).
Lors de notre entretien, la consultante, qui était bien consciente de la nature familiale de la maladie, a manifesté de désir de se soumettre à un examen neurologique complet. Cet examen, pratiqué dans le Service de neurologie du CHUV, s'est révélé parfaitement normal; l'électronystagmographie était également normale. Nous avons donc conclu qu'à cette époque la patiente ne présentait pas de signe suspect de chorée.

Appréciation

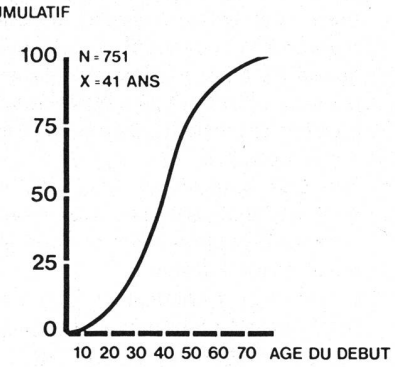
La chorée de Huntington est une affection transmise en dominance autosomique régulière, à pénétrance complète; par conséquent, a priori, le risque que notre patiente soit hétérozygote, donc potentiellement atteinte, est de 50%. En raison du status neurologique normal, on pourrait être tenté de rassurer sans réserve la patiente. Cependant, avec la chorée de Huntington, la situation se complique par la grande variabilité de l'âge d'apparition des premiers symptômes. En effet, l'âge moyen d'apparition de la maladie est de 41 ans avec des extrêmes allant de 10 à 70 ans et au-delà. Sur la figure 7, nous avons représenté le pourcent cumulatif des cas en fonction de l'âge au moment du diagnostic (Husquinet, 1973). Il en résulte la situation suivante: si la patiente, âgée de 48 ans, avait hérité le gène de la chorée, la probabilité qu'elle puisse encore manifester la maladie est de 20% (probabilité conditionnelle). Cela est dû au fait que 80% des hétérozygotes présentent les symptômes avant l'âge de 50 ans.

Famille B.



CHOREE DE HUNTINGTON

Fig. 6. — Arbre généalogique d'une famille atteinte de chorée de Hutington. S = suicide, D = divorce. En pointillé, les naissances illégitimes. En noir, les individus atteints.



CHOREE DE HUNTINGTON
D'après Husquinet et al, 1973

Fig. 7. — Pourcentages cumulatifs des cas de chorée de Huntington en fonction de l'âge du début.

Pour le calcul du risque, il faut donc tenir compte du mode héréditaire (autosomique dominant), de la situation généalogique et de l'âge de la consultante. L'application du théorème de Bayes permet l'évaluation du risque en fonction des éléments que nous venons d'énumérer. On procède de la façon suivante:

	Hétérozygote	*Homozygote*
Probabilité à priori (due à l'hérédité)	1/2	1/2
Probabilité conditionnelle (compte tenu de l'âge)	1/5	1
Probabilité jointe (produit des 2 probabilités)	1/10	1/2

$$\text{Probabilité relative} = \frac{1/10}{1/10 + 1/2} = 1/6$$

La probabilité relative est le rapport entre la probabilité jointe d'être atteint (1/10) et la somme de cette dernière (1/10) + la probabilité jointe de ne pas être atteint (1/2).

Dans la situation analysée, la probabilité relative pour la consultante est de 1/6 et la probabilité que ses filles aient hérité le gène anormal de leur mère est de 1/12. Ces risques vont changer avec le temps: en l'absence de symptômes chez la consultante, les risques diminuent progressivement d'année en année. Par contre, l'apparition éventuelle de la maladie chez la consultante prouverait qu'elle est hétérozygote et le risque pour ses filles est alors de 50%. Cela illustre la complexité des situations, les difficultés inhérentes sans oublier les aspects psychologiques complexes rencontrés chez les individus génétiquement menacés par la chorée de Huntington: chorée, divorce, suicide, instabilité, voilà le fardeau que représente en effet la maladie pour les familles atteintes.

2.2 Exemples de maladies récessives

Le plus souvent, le pronostic génétique dans les affections autosomiques récessives est facile à formuler, le risque de récurrence étant de 25%. Dans certains cas plus délicats, on peut être aidé par des tests spécifiques pour le dépistage des hétérozygotes (thalassémie, galactosémie, etc.). Malheureusement, pour une maladie aussi fréquente et grave que la fibrose kystique du pancréas, ce dépistage, malgré des tentatives intéressantes dont certaines sont prometteuses, n'est pas encore réalisable pratiquement.

Famille CI.

Il n'est pas exceptionnel que le motif de la consultation soit autre que la vraie préoccupation du couple. L'observation

suivante témoigne de cette situation. Mme Cl. nous a été adressée par son gynécologue pour évaluation du risque génétique lié à l'âge (36 ans). L'anamnèse familiale (fig. 8) révèle des faits remarquables: la consultante et son mari sont

Consanguinité et enfant handicapé: voilà le vrai problème du couple. Devant ces constatations, nous avons d'emblée tale accompagnée d'un handicap physique sérieux.

Consanguinité et enfant handicapé: Voilà le vrai problème du couple. Devant ces constatations, nous avons d'emblée pensé que l'enfant était atteint d'une maladie dégénérative du système nerveux central. L'examen clinique et paraclinique de cet enfant permettait de poser le diagnostic de leucodystrophie, sans pour autant que l'on puisse préciser le défaut enzymatique sous-jacent.

La situation génétique était toutefois claire: le risque de récurrence est évidemment de 25% à chaque grossesse (le hasard n'a pas de mémoire). Il est donc plus élevé que le risque génétique dû à l'âge maternel (risque = environ 1%).

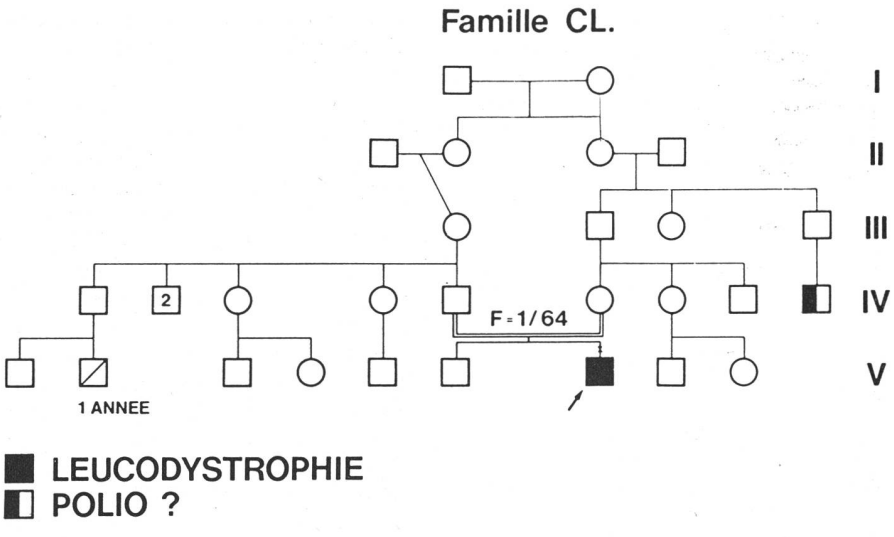


Fig. 8. — Arbre généalogique Cl. dont un enfant est atteint de leucodystrophie.

Considérations sur la prévention

Dans cette famille, le diagnostic anténatal de la leucodystrophie n'est pas réalisable car il n'a pas été possible de préciser le déficit enzymatique chez le probant.

L'insémination artificielle hétérologue (IAD) aurait comme conséquence de réduire le risque de 1/4 à moins de 1/100. Cette pratique est fermement rejetée par le couple qui est marié depuis une quinzaine d'années déjà.

Nous avons eu plusieurs entretiens avec ce couple qui a finalement renconcé à d'autres grossesses.

Enfin, ces parents étaient très inquiets pour l'avenir génétique du fils aîné sain. Nous avons pu les rassurer car le risque génétique pour lui est faible et peut être évalué à 1/320. Le calcul du risque se fait de la façon suivante: $2/3 \times 1/40 \times 1/4 = 1/320$ où 2/3 est la probabilité qu'il soit hétérozygote (frère sain d'un homozygote malade); 1/40 est la fréquence probable des hétérozygotes dans la population. Enfin, 1/4 est le risque qu'un enfant de parents hétérozygotes soit homozygote malade.

Famille R.

Le consultant, un jeune homme de 36 ans atteint d'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse, s'est présenté spontanément à notre consultation car il avait un projet de mariage avec sa cousine au deuxième degré (fig. 9). L'anamnèse familiale ne montre aucun autre cas de maladie cutanée ou de maladie héréditaire.

Le risque génétique pour une éventuelle progéniture de ce couple, en ce qui concerne l'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse (maladie à transmission autosomique récessive) est de 1/32. Ce risque se calcule de la manière suivante: $1/16 \times 1/12 = 1/32$ où 1/16 est la probabilité que la fiancée soit hétérozygote et 1/2 est le risque de maladie dans une union entre homozygote atteint et hétérozygote (pseudodominance). Sur la base de ce risque et de la gravité de l'affection, le couple a décidé de renoncer à la procréation. L'IAD n'entre pas en ligne de compte dans l'idée de ce couple. Il est possible que le diagnostic anténatal d'une telle affection cutanée soit réalisable par l'examen histologique de la peau fœtale prélevée par fœtoscopie. A l'époque de cette consultation de conseil génétique, cette éventualité était encore dans le domaine de la science fiction et nous n'avions pas discuté de cela avec les intéressés.

Consanguinité

Ainsi que nous l'avons précisé dans les généralités, la consanguinité constitue en elle-même un facteur de risque génétique, en particulier en ce qui concerne les maladies autosomiques récessives et les malformations congénitales. Le risque génétique est d'autant plus élevé que la consanguinité est plus étroite. Le degré de consanguinité est évalué par le calcul du coefficient de consanguinité qui peut être défini comme la probabilité qu'un enfant issu d'une union consanguine soit homozygote par descendance pour l'un ou l'autre des loci d'un ancêtre commun.

Nous n'entrerons pas dans les détails techniques du calcul du coefficient de consanguinité (F). Le tableau V montre quelques exemples d'unions consanguines et les coefficients de consanguinité correspondants.

Dans les pays industrialisés, la fréquence des mariages consanguins est en diminution constante. Sur le tableau VI, nous avons rapporté la fréquence des mariages entre cousins et de tous les autres types d'unions consanguines. Nous ne disposons d'aucun chiffre officiel pour la Suisse. Le chiffre que nous indiquons se réfère uniquement à la population catholique. Ces renseignements nous ont été fournis par les curés qui disposent de ces données car les cou-

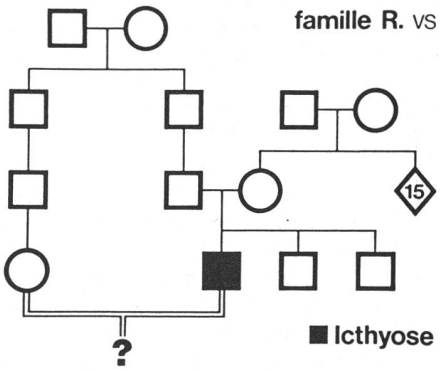


Fig. 9. — Arbre généalogique d'un consultant atteint d'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse à transmission autosomique récessive ayant projeté d'épouser sa cousine au 2e degré.

Tableau V. — Coefficient de consanguinité (F).

Type d'union	*F.*
Père - fille	1/ 4
Enfants de jumeaux monozygotiques	1/ 8
Oncle - nièce	1/ 8
Doubles premiers cousins	1/ 8
Cousins 1er degré	1/ 16
Cousins 1er-2e degré	1/ 32
Cousins 2e degré	1/ 64
Cousins 3e degré	1/256

ples consanguins catholiques doivent demander une dispense à l'évêque en vue de leur mariage. Il est évident que ce chiffre représente une sous-estimation et ne peut être étendu à l'ensemble de la population.

Tableau VI. -- Fréquence des mariages consanguins dans différents pays.

	% mariages entre cousins germains	*% de mariages consanguins (tous les types)*
Belgique	0.49	1.47
Bavière	0.56	1.18
France	0.52	1.36
Italie	1.33	3.00
Espagne	2.00	5.34
Suisse (catholiques)	1.20	–
Québec	1.03	4.17
Brésil	2.14	4.00
Mexique	0.17	1.27
Pérou	2.12	4.07

En cas de projet de mariage consanguin, il faut, pour le calcul des risques génétiques, tenir compte de l'anamnèse familiale d'une part et du coefficient de consanguinité de l'autre. Il est possible de démontrer que, avec un F de $^1/_{32}$ (mariage entre cousins germains), le risque génétique est d'environ $^1/_{20}$. Ce risque doit être rapporté au risque basal (voir tableau I). Ce risque de $^1/_{20}$ est valable uniquement en cas d'anamnèse familiale négative en ce qui concerne les maladies héréditaires ou les malformations congénitales. Il n'est généralement pas considéré comme étant critique. Si l'anamnèse familiale révèle l'existence d'une maladie récessive, le risque génétique est plus élevé et propre à chaque situation individuelle.

Conséquences génétiques de l'inceste

L'inceste constitue la forme la plus aberrante, mais aussi la plus étroite, de consanguinité. L'examen des enfants nés d'union incestueuse (généralement père et fille) a confirmé les prédictions théoriques du risque génétique élevé d'anomalie sévère ou de mortalité infantile. En 1967, Carter en Grande-Bretagne a examiné 13 enfants nés d'une union incestueuse. 8 d'entre eux étaient sévèrement handicapés. Dans une plus grande étude en Tchécoslovaquie, Seemanova (1971) a étudié 161 enfants nés d'union incestueuse. Sur ce nombre 23 sont décédés dans la première semaine de vie. Parmi les 138 survivants, on trouvait 60 handicapés sévères, 40 d'entre eux présentant une arriération mentale profonde. Il en résulte que seulement la moitié des enfants avait, au moment de l'enquête, un développement apparemment normal.

Famille avec dystrophie musculaire de Duchenne (maladie récessive liée au sexe)

Comme exemple de maladie récessive liée au sexe dans la cadre du conseil génétique, nous avons choisi une famille avec maladie de Duchenne (fig. 10). La consultante (III/1), âgée de 25 ans, s'est adressée spontanément à notre service pour conseil génétique car deux de ses oncles maternels (II/2 et II/4) sont décédés de dystrophie musculaire progressive. Pour le calcul des risques dans cette situation, on applique, comme pour la chorée de Huntington, le théorème de Bayes et on tient compte des éléments généalogiques et biochimiques. Dans une grande étude en Ecosse, Emery (1969) a pu établir que 75% des conductrices obligatoires de la dystrophie de Duchenne présentaient une élévation de la créatine phosphokinase (CPK). Cet auteur trouvait que, dans une population contrôle, 5% des non-conductrices présentaient une élévation des CPK.
Dans notre famille, nous avons déterminé le taux de CPK chez la consultante et sa sœur et avons trouvé, à deux reprises, des valeurs normales (30 UI). Le calcul du risque se fait de la façon suivante:

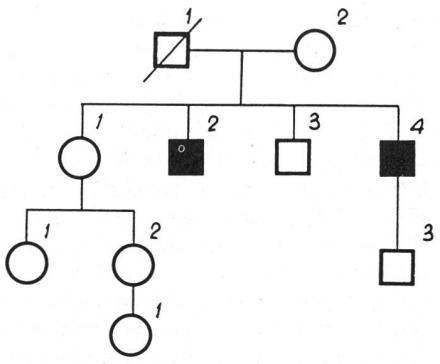


Fig. 10. – Arbre généalogique d'une famille de dystrophie musculaire de Duchenne.

Il en résulte que le risque, pour notre consultante, d'être conductrice était de 8,06% et par conséquent le risque pour sa progéniture était de 2%. Ce risque peut être encore diminué en tenant compte, dans le calcul, des valeurs individuelles (30 UI) de CPK. Par cette correction, on peut estimer que le risque pour la consultante d'être conductrice s'élève à 5%. De ce fait, le risque pour la descendance est de 1,25% et aucune mesure particulière (diagnostic anténatal du sexe en cas de grossesse) ne doit être envisagé. La consultante a accouché d'un garçon âgé actuellement de 2 ans qui présente des valeurs de CPK absolument normales à plusieurs reprises.

	Conductrice	*Non-conductrice*
Probabilité à priori (due à l'hérédité)	1/4	3/4
Probabilité conditionnelle (taux de CPK)	1/4	19/20
Probabilité jointe (produit des 2 probabilités)	1/16	57/80

$$\text{Probabilité relative} \quad \frac{1/16}{57/80 + 1/16} = 8.06\%$$

2.3 Cas sporadique

Devant un cas sporadique d'une maladie réputée génétique, le conseil génétique peut être particulièrement difficile. En effet, les possibilités suivantes peuvent être envisagées:
1. Néomutation dominante
2. Phénocopie
3. Maladie autosomique récessive
4. Si le probant est de sexe masculin, affection récessive liée au sexe.

La situation sera plus claire quand le diagnostic est précis, la généalogie bien connue, les tests d'hétorozygotie éventuels applicables: Si, par exemple, l'enfant présente un tableau typique d'achondroplasie, il s'agit sans aucun doute d'une néomutation dominante (80% de tous les cas de cette affection sont le fruit d'une néomutation). Le problème des phénocopies (maladies causées par un agent péristatique simulant un désordre génétique) peut être illustré par l'embryopathie de la thalidomide qui peut simuler le syndrome de Holt-Oram. Les éléments permettant un diagnostic différentiel sont l'anamnèse, l'examen clinique et paraclinique.
La présence d'une consanguinité et la possibilité éventuelle de faire des tests d'hétorozygotie ou de conductrice permettent de conclure à une maladie autosomique recessive liée au sexe.
Les éléments que nous venons d'énumérer peuvent être faussement interprétés en cas d'illégitimité (pater semper incertus est!).

3. Le conseil génétique dans les malformations congénitales

Sur le tableau IV, nous avons rapporté les risques de récurrence pour certaines maladies polygéniques, en particulier les malformations congénitales. Nous discuterons uniquement des défauts de fermeture du tube neural (NFTN), anencéphalie, méningocèle.
Le risque de récurrence des NFTN est, en Suisse, environ de 1%. Le diagnostic anténatal de ces malformations est possible par le dosage de l'alphafœtoprotéine amniotique et par échographie. Ces examens anténataux ne sont proposés que chez les mères d'un premier enfant atteint (dépistage secondaire). La

méthode idéale serait évidemment d'avoir un test simple permettant le dépistage primaire chez toutes les femmes enceintes. Le dosage de l'alphafœtoprotéine sérique maternelle vers la 16e semaine de gestation constitue une excellente méthode qui permet de définir le collectif de grossesses à risque pour cette malformation. En Suisse, il existe un groupe de travail qui s'est penché sur les différents aspects de ce problème. Les résultats préliminaires sont encourageants et nous pensons, par conséquent, que toute femme enceinte devrait avoir une détermination du taux d'alpha-fœtoprotéine sérique dans le but de lui éviter la naissance d'un enfant atteint de ces malformations.
Il est évident que de telles investigations présupposent un contrôle de qualité permanent et strict intra- et inter-laboratoire. Les laboratoires des principaux centres universitaires suisses répondent parfaitement à ces exigences.

4. Conseil génétique dans les aberrations chromosomiques

Le conseil génétique en cas d'aberration chromosomique est actuellement rendu facile par la possibilité du diagnostic anténatal.

4. Résumé et conclusion

Dans la première partie de cet article, nous avons exposé les bases théoriques simplifiées sur lesquelles repose le conseil génétique. Nous avons rappelé les mécanismes de la transmission héréditaire monogénique (autosomique dominant, récessif, lié au sexe) et polygénique. Dans une deuxième partie, nous avons présenté des exemples choisis de consultation de conseil génétique posant des problèmes de diagnostic et de pronostic variés. Tous ces exemples sont tirés de notre casuistique personnelle de la Division de génétique médicale.
Il ressort de notre évaluation que la génétique médicale a donc bien acquis ses lettres de noblesse et contribue de façon efficace à la prévention du handicap physique et mental.
Nous sommes convaincus que la consultation de conseil génétique répond à un besoin réel de la population, le nombre de consultations ne cessant de croître et passant de 150 en 1975 à 720 nouveaux cas en 1980 est là pour le prouver.

Adresse:
Division autonome de génétique médicale, CHUV, 1011 Lausanne.

Cet article est paru précédemment dans la «Revue médicale de Suisse Romande», 101: 273–284, 1981 et reproduit avec son aimable autorisation.

Bibliographie

Carter C.O.: Risk of offspring of incest. Lancet I: 436, 1967.
Carter C.O.: An ABC of medical genetics. The Lancet Ltd, London, 1973.
Emery A.E.H.: Genetic counselling. Soc. Med. J. 14:335–347, 1969.
Frezal J., Briard M.-L.: Le conseil génétique. I. Définition - actualité. J.Genet. Hum. 24: 291–295, 1976.
Fuhrmann W., Vogel F.: Genetic counselling. Second edition. Heidelberg Science Library, 1976.
Harper P.S.: Practical genetic counselling. John Wright et sons Ltd, Bristol, 1981.
McKusick V.A.: Mendelian inheritance in man. Fifth edition. The John Hopkins University Press. Baltimore, London, 1978.
Seemanova E.: A study of children of incestuous matings. Hum. Hered. 21:108–128, 1971.
Vogel P., Motulsky A.: Human genetics. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1979.
Husquinet H., Mackenzie-van der Noordaa M.C., Myrianthopoulos N.C., Petit H., Volkers W., Went L.N.: Analysis of Huntington's Chorea in north-western Europe. In: A.Barbeau et al. (eds): Advances in neurology 1, 161, New York, 1973.

Procès verbal de la 93e assemblée des déléguées de l'ASSF

Zofingue, 5 juin 1986

1. Ouverture de l'Assemblée
Mme R.Roth, présidente de la section d'Argovie, souhaite la bienvenue à l'Assemblée et l'invite à profiter des trois journées qui promettent d'être riches en échanges professionnels et amicaux.
Mme A.Favarger, présidente centrale, remercie Mme Roth pour ses paroles de bienvenue, ainsi que le comité d'organisation de la section d'Argovie pour son accueil à Zofingue. Elle salue également les représentants du Service de la formation professionnelle de la Croix rouge suisse, Mme E. Stucki et M. Herzig, le Dr Schumacher, juriste de la section de Soleure.
Elle excuse l'absence de Mme. Dr. Naegeli, membre d'honneur de l'Association.
La présidente rappelle que l'Assemblée des déléguées est un moment important: celui du bilan des activités ainsi que de l'élaboration de projets d'avenir.
Une proposition de modification de la chronologie de l'ordre du jour est acceptée: Les points 8 et 9 seront intervertis, afin de dépouiller les bulletins d'élection pendant la pause.

2. Contrôle du mandat des déléguées
Ce contrôle est supervisé par Mme Bigler, juriste de l'Association. Il y a 56 déléguées pour 74 mandats.
La présence d'une déléguée du Tessin est applaudie; cette section a été absente de l'Association depuis de nombreuses années.

3. Nomination des scrutatrices
Les quatre personnes proposées par la section d'Argovie sont élues à l'unanimité.

4. Approbation du procès-verbal de l'Assemblée des déléguées du 30 mai 1985
Publié dans le journal «Sage-femme suisse», ce procès-verbal est accepté sans commentaire. La présidente remercie son auteur, Mme A. Masur.

5. Approbation des rapports annuels de 1985
Les rapports de la présidente centrale du fonds d'entraide, de la commission du journal et de la commission de formation permanente sont acceptés à l'unanimité, après quelques commentaires de la part des membres du comité central et une discussion nourrie portant sur les différentes activités.

6. Approbation des comptes annuels de 1985
Mme E.Balmer commente les comptes parus dans le journal professionnel de mai 1986. Elle relève que le déficit n'est pas aussi élevé que prévu. Le rapport des vérificatrices des comptes recommande d'accepter les comptes 1985, ce qui est fait à l'unanimité.

7. Approbation du budget 1986
Le budget, prévoyant un bénéfice de Fr. 8000.– est accepté à l'unanimité.

8. Elections
a) Comité central
Trois membres quittent le comité central: Mmes Anita Frigg, Doris Winzeler et Erika Keller. Elles sont vivement remerciées pour le travail accompli durant leur mandat.
Deux candidates se présentent: Mmes Vreni Huser, Suisse orientale et Irène