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: 6 (1950)

Heft: 2

Artikel: Quelques mutations affectant les yeux, recueillies à titre d'exemples dans le canton de Neuchâtel et le Jura Bernois

Autor: Pfändler, U.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-309041

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: 15.07.2025

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

C. D. 616.056.7:617.7

Quelques mutations affectant les yeux, recueillies à titre d'exemples dans le Canton de Neuchâtel et le Jura Bernois

(Aniridie congénitale, albinisme universel, abulbie congénitale, achromatopsie totale, oligophrénie associée au kératocône, à l'ectopie du cristallin, à la cataracte congénitale et à l'atrophie du nerf optique.)

Par **U. Pfändler,** La Chaux-de-Fonds

La stabilité des gènes au cours de milliers de générations cellulaires, est une notion essentielle dont s'est empreinte la génétique classique mendélienne-morganiste. Il s'avéra cependant que les différences héréditaires entre plusieurs individus d'une même espèce ne s'expliquaient pas toujours par la combinaison des facteurs paternels et maternels. L'expérience fit admettre que certains phénomènes devaient trouver leur solution dans une variation héréditaire brusque et discontinue de certains facteurs, c'est-à-dire dans l'existence de *mutations*. Cette notion extrêmement importante rallia l'avis de la plupart des biologistes que passionna l'hérédité; en effet tous les types nouveaux qu'ils ont observés, sont nés de variations brusques, immédiatement héréditaires et apparemment spontanées, dont les exemples les plus frappants nous sont offerts par les mémorables expériences de *Th. H. Morgan* sur la *drosophila melanogaster*.

Les progrès scientifiques dans ce domaine ne se firent pas attendre, puisqu'en 1927 *Muller* réussit par le traitement aux RX chez la drosophile, à accroître considérablement le pourcentage des mutations et à provoquer directement des transformations dans la structure des gènes et des chromosomes.

L'existence de mutations spontanées a aussi été admise dans l'espèce humaine pour expliquer l'apparition de certaines maladies et malformations héréditaires. Il ne s'agit d'ailleurs pas ici d'une simple supposition, mais ce sont des résultats découlant d'études cliniques et généalogiques, qui concordent parfaitement avec les données de la génétique expérimentale. Les généticiens pensent d'ailleurs que, dans l'espèce humaine, il s'agirait avant tout de *mutations géniques*. Nous leur attribuons une origine spontanée, mais c'est à la science de l'avenir qu'il appartiendra de rechercher dans quelle mesure elles pourraient être induites par les

influences du milieu exogène et endogène. Quelle est l'action des éléments physiques de la nature sur le potentiel génique? Jusqu'à quel point le génotype particulier à chaque individu influence-t-il la mutabilité d'une unité déterminée de la constellation génique? – Voilà deux questions du plus haut intérêt! – Il existe d'ailleurs dans le règne végétal et animal, des gènes particulièrement stables et d'autres qui sont labiles, c'est-à-dire plus fréquemment mutables. Ce fait se réalise aussi dans l'espèce humaine, et nous connaissons un nombre impressionnant de malformations et maladies dont le comportement héréditaire confirme les lois mendéliennes et dont le conditionnement génétique doit s'expliquer par une mutation. L'étude de ces types héréditaires nous est rendue possible du fait que l'altération génique s'exprime dans le phénotype et devient accessible à nos sens. Il s'est avéré qu'une seule mutation pouvait être susceptible de provoquer de multiples déficiences affectant parfois simultanément les trois feuillets blastodermiques: c'est ce que nous appelons *l'effet pléiotrope des gènes*.

Il est extrêmement important que nous procédions à la recherche systématique des mutations dans certaines régions où la population nous offre les garanties d'une nature sédentaire et d'une relative authenticité des souches. Certaines parties de la Suisse présentent à ce sujet, il faut le reconnaître, des conditions particulièrement favorables. La nature des mutations, propres à certains pays, nous permettra d'étudier si et dans quelle mesure elles pourraient être conditionnées ou favorisées par la race et par le milieu extérieur. L'établissement progressif de *cartes médicales géographiques des mutations* présente donc un interêt particulier. C'est dans l'intention de contribuer à cette idée, que nous compulsons ici quelques mutations affectant les yeux, et se répartissant sur les régions limitées au Canton de Neuchâtel et au Jura Bernois.

Précisons toutefois que, de l'avis de *Hanhart*, les maladies que l'on croyait spécifiques pour une certaine race, se rencontrent encore de plus en plus dans d'autres populations, au fur et à mesure qu'on les recherche mieux. D'autre part l'expérience nous prouve que si la topographie des pays semble favoriser la recrudescence de certaines hérédopathies, c'est fréquemment en fonction de l'accroissement de la consanguinité. Cette constatation se confirme tout particulièrement pour l'hérédité récessive. Mais pour les cas où la consanguinité ne dépasse pas le taux des normes moyennes prévisibles, il se pose une question qui n'a pas trouvé de réponse jusqu'à ce jour. Il faut dire aussi que souvent ces mutations sont relativement rares et se limitent à quelques souches. Il n'est dès lors pas étonnant qu'elles apparaissent fréquemment dans certaines régions et peu ou pas du tout dans d'autres. En dressant une statistique géogra-

phique des maladies héréditaires, nous ne répondons donc pas d'emblée à la question suivante: Existe-t-il une relation causale entre les conditions du milieu extérieur et l'apparition de nouveaux types héréditaires ? L'établissement de cartes géographiques des mutations doit donc se limiter pour le moment à la description des faits observés.

Parmi les malformations oculaires héréditaires conditionnées par une mutation dominante, nous citerons *l'aniridie congénitale*. La littérature à ce sujet, nous enseigne que cette anomalie se trouve pratiquement toujours associée à d'autres malformations. Selon *Clausen*, la cataracte congénitale sous diverses formes, se manifeste si fréquemment dans les cas d'aniridie, que son absence doit être considérée comme une exception. De même il est très rare que l'on puisse constater une bonne acuité visuelle chez un patient atteint d'aniridie. Cette anomalie est d'ailleurs aussi décrite en combinaison avec l'ectopie du cristallin, l'aplasie de la rétine, le nystagmus, des opacités du corps vitré et de la cornée (*Clausen*. *Lindberg*). Comme l'a dit *Seefelder*. l'aniridie ne représente qu'un symptôme d'un processus ontogénétique qui peut aussi affecter d'autres éléments de l'appareil oculaire. D'autre part nous trouverons fréquemment chez l'un des sujets une aniridie totale, tandis qu'un autre de la même souche aura une aniridie partielle, un colobome isolé de l'iris, ou un colobome total de l'iris jusqu'au nerf optique. L'affection peut enfin être unilatérale ou bilatérale et son expressivité varie dans les deux yeux.

Nous avons trouvé à la Sagne (Neuchâtel) une souche (fig. 1) dont plusieurs éléments manifestent une aniridie partielle ou totale, combinée à d'autres anomalies oculaires. Les examens ophtalmologiques ont été pratiqués par le Dr *Kenel* à La Chaux-de-Fonds, que nous tenons à remercier ici tout particulièrement.

Dans la génération I, nous trouvons le patient *A., D.*, 1883, qui présente le status suivant: à l'œil droit un *grand colobome* orienté vers en-haut, allant de 12 h à 15 h; la pupille est très grande et l'iris relativement peu large. A l'œil gauche, un *colobome* orienté de 12 h à 14 h, et dont la largeur est de 3–4 mm à la base.

Le patient a deux sœurs dont l'une (*A., B.*, 1886) présente une trace de cataracte sénile aux deux cristallins. Ses 3 enfants et ses 2 petits-enfants ont les yeux absolument normaux.

Par contre l'autre sœur, *C., M.*, 1890, a 5 enfants dont 3 sont légèrement hypermétropes.

Dans la génération II, nous trouvons *S., B.*, 1925, fille de *A., D.*, 1883, née à 7 mois d'une mère atteinte de néphropathie gravidique. Cette fille présente une *aniridie totale bilatérale*, et aux deux yeux une *cataracte zonulaire* légère, un *pannus péricornéen* discret avec limites frangées du côté temporal et limites nettes du côté nasal, un léger *astigmatisme* et une *amblyopie* prononcée. Le visus est seulement de 2/10e des 2 côtés.

La patiente a 5 frères et sœurs dont 1 frère et 3 sœurs, aux iris normaux, manifestent cependant d'autres anomalies oculaires.

G., D., 1913: léger astigmatisme:

M., O., 1914: astigmatisme mixte de 2,25 dioptries:

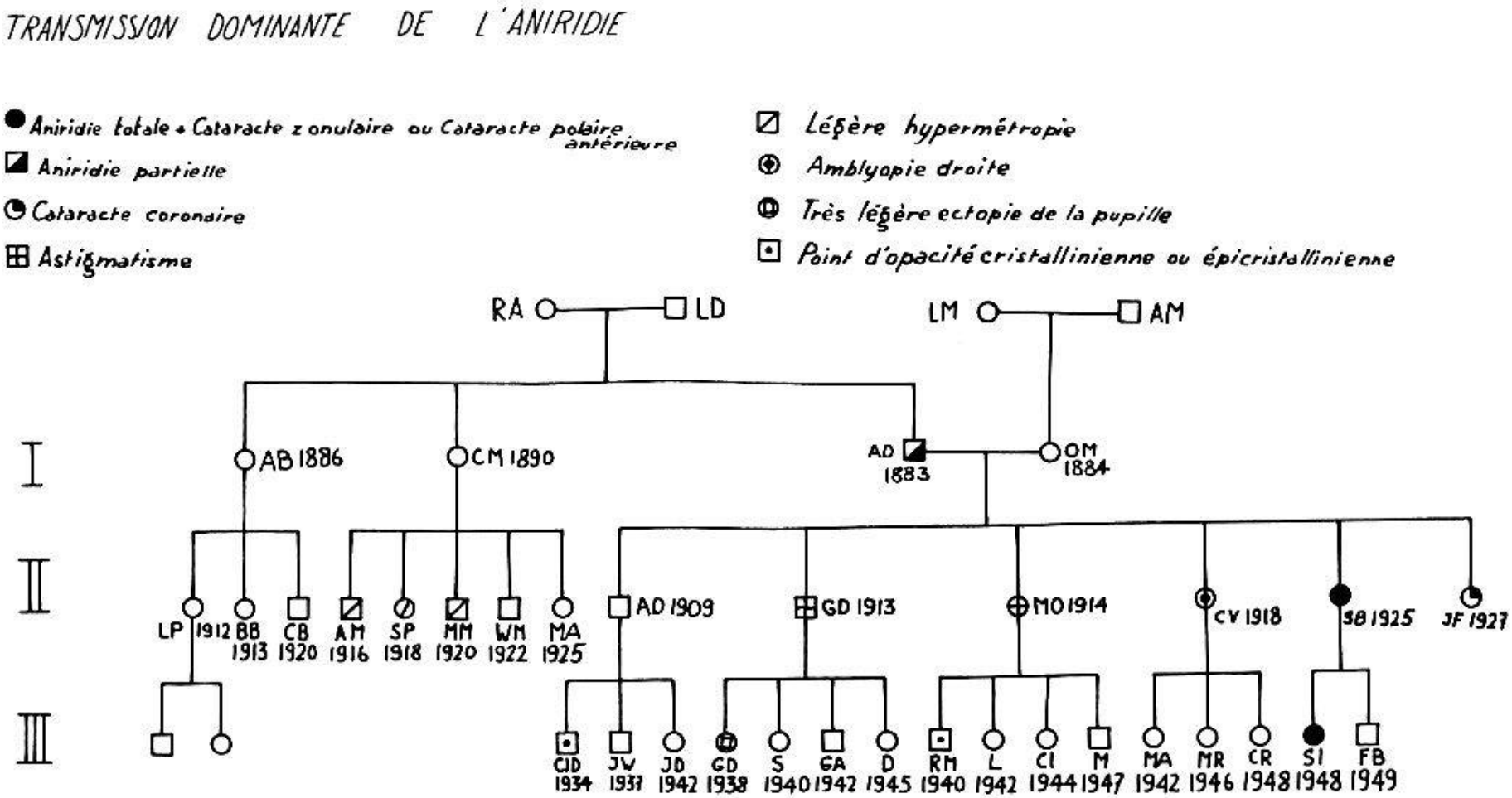
TRANSMISSION DOMINANTE DE L'ANIRIDIE
Aniridie totale + Cataracte zonulaire ou Cataracte polaire antérieure
Aniridie partielle
Cataracte coronaire
Astigmatisme
Légère hypermétropie
Amblyopie droite
Très légère ectopie de la pupille
Point d'opacité cristallinienne ou épicristallinienne
RA
LD
LM
AM
I
II
III
AB 1886
CM 1890
AD 1883
OM 1884
LP 1912
BB 1913
CB 1920
AM 1916
SP 1918
MM 1920
WM 1922
MA 1925
AD 1909
GD 1913
MO 1914
CV 1918
SB 1925
JF 1927
CJD 1934
JW 1937
JD 1942
GD 1938
S 1940
GA 1942
D 1945
RM 1940
L 1942
CI 1944
M 1947
MA 1942
MR 1946
CR 1948
SI 1948
FB 1949

fig. 1.

C., V., 1918: amblyopie droite;

J., F., 1927: à l'œil gauche surtout, et à droite aussi quelques opacités en gouttelettes colorées, très clairsemées, type *cataracte coronaire*. *Astigmatisme* bilatéral.

Dans la génération III, nous trouvons 2 enfants de *S., B.*, 1925, dont l'un *S., I.*, 1948, manifeste à nouveau des 2 côtés *une aniridie totale* ainsi qu'une *cataracte polaire antérieure* en forme de toupille, à pointe antérieure dense de 1½ mm de diamètre et autant de profondeur. Le fond de l'œil est normal, pour autant que les mouvements de défense du bébé permettent de le constater.

Un frère de ce bébé (*F., B.*, 1949) ne manifeste rien de particulier, si ce n'est une coloration bleue des sclérotiques.

La génération III présente en outre d'autres anomalies oculaires dans différentes lignées collatérales.

Cl., D., 1934: petit corps ovoïde nacré, blanc compacte, posé sur la partie postérieure du cristallin gauche, à mi-chemin entre le pôle et l'équateur, à 45 degrés. Légère ébauche symétrique à droite;

G., D., 1938: très légère ectopie de la pupille;

R., M., 1940: point d'opacité cristallinienne à l'œil gauche. En effet, le cristallin gauche présente dans son $^1/_3$ nasal une petite opacité en forme de toupille dont la pointe est posée sur la cristalloïde postérieure.

Cette souche nous met en présence d'une mutation dominante conditionnant la transmission directe de l'aniridie à travers 3 générations. L'expressivité du caractère est toutefois variable, puisque le grand-père présente une aniridie partielle bilatérale, mais différente à gauche et à droite, tandis que sa fille et sa petite-fille manifestent une aniridie totale. La pénétrance de l'anomalie est extrêmement faible; elle ne s'exprime que chez un individu sur 6 dans la génération II, et chez un individu sur 16 dans la génération III. Nous trouvons, il est vrai, une multitude d'autres anomalies dans cette même souche, et nous pourrions nous demander si elles découlent du même conditionnement génétique que l'aniridie. Pour l'astigmatisme et pour l'hypermétropie, cette éventualité ne s'est jamais confirmée; il faudrait d'ailleurs, pour rendre probable une corrélation entre ces anomalies et l'aniridie, les retrouver fréquemment combinées chez le même élément. Cela n'est pas le cas et nous pouvons exclure d'emblée cette possibilité. Il n'en est pas de même pour certaines formes de cataracte qui, nous le savons, se trouvent fréquemment associées aux malformations de l'iris. Dans notre souche, la mère et la fille atteintes d'aniridie totale manifestent la première une cataracte zonulaire légère et la seconde une cataracte polaire antérieure bilatérale. Or, nous retrouvons une cataracte coronaire chez la patiente *J., F.*, 1927, dont les iris sont normaux. Dans ce cas, il n'est pas exclu qu'il s'agisse d'une variation de la spécificité d'un caractère dont le conditionnement génétique est le même que celui de l'aniridie.

Un exemple typique pour la manifestation d'une mutation récessive, se trouve dans une souche de Cormoret dans le Vallon de St-Imier (fig. 2). Elle fera d'ailleurs l'objet d'une communication spéciale, et nous nous

Souche de Cormoret (Vallon de St Imier) manifestant un syndrome marqué par la présence d'oligophrénie associée à de multiples malformations oculaires 1 cas d'achromatopsie totale dans une branche collatérale

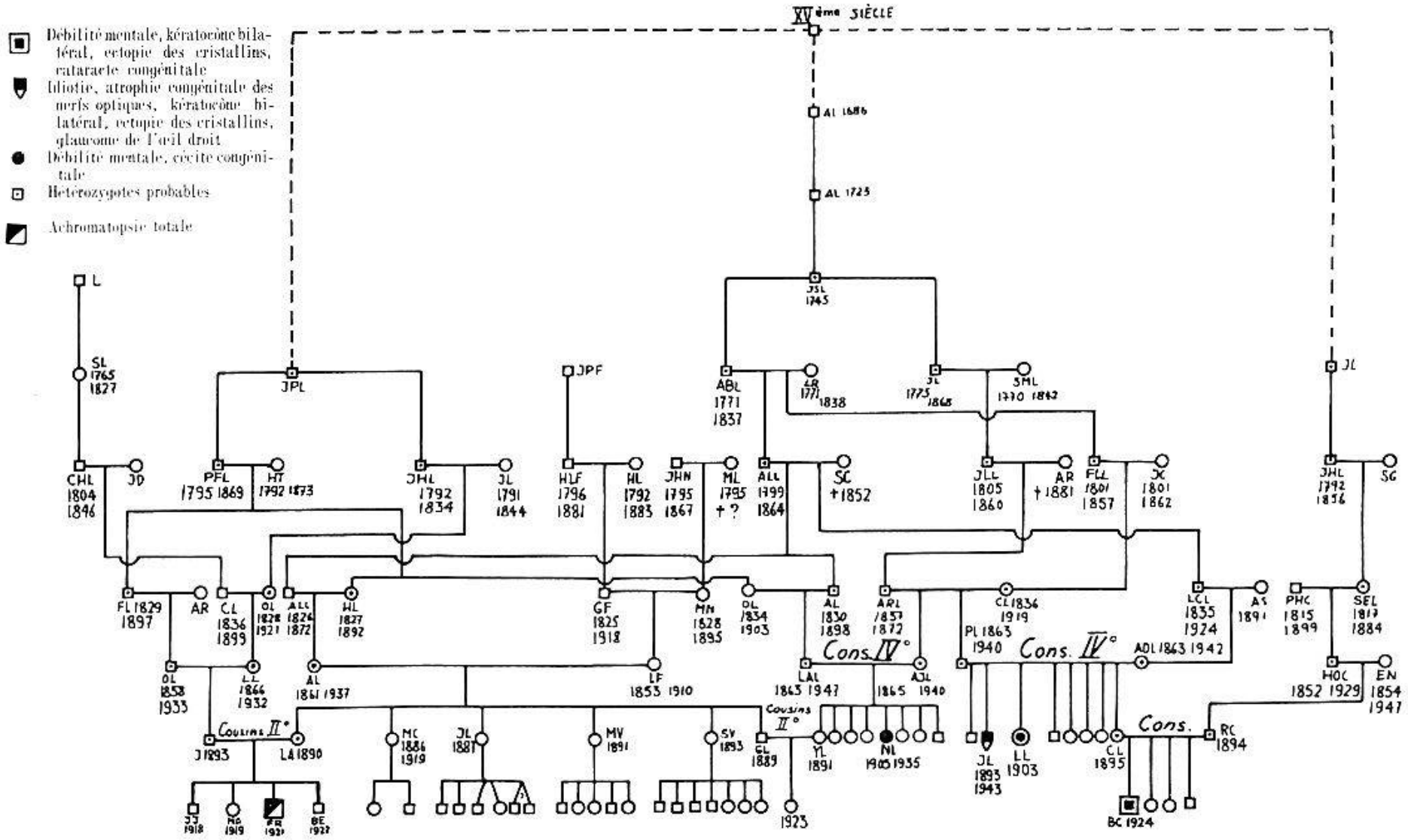

fig. 2.

contentons de signaler ici les notions fondamentales qui se dégagent de son étude[1].

Nous y trouvons 4 patients aveugles, répartis sur 3 familles, qui présentent tous un degré plus ou moins prononcé *d'oligophrénie associée à différentes malformations oculaires:*

1° *B., C.*, 1924: cécité congénitale, kératocône bilatéral, ectopie des cristallins, cataracte bilatérale congénitale; le patient est faible d'esprit. Consanguinité des parents très probable.

2° *J., L.*, 1893–1943: idiotie, cécité congénitale, atrophie congénitale des nerfs optiques, kératocône, ectopie des cristallins, glaucome de l'œil droit en 1912. Patient issu d'un mariage consanguin du IVe degré;

3° *L., L.*, 1903: débilité mentale, kératocône bilatéral, ectopie des cristallins, cataracte bilatérale vraisemblablement congénitale. Patient issu d'un mariage consanguin du IVe degré;

4° *N., L.*, 1905–1935: débilité mentale et cécité congénitale. Pas de précisions médicales sur cette affection. La patiente est issue d'un mariage consanguin du IVe degré.

L'existence d'une mutation génique récessive, rendue manifeste par une consanguinité multiple, semble expliquer ici tout le mécanisme de l'hérédité. Ceci d'autant plus que 3 patients sur 4 remontent par leurs lignées maternelle et paternelle à un même ancêtre commun *J. S. L.*, 1745. Mais ce dernier n'est en tout cas pas le premier mutant, puisque vraisemblablement c'est l'un de ses ancêtres qui a transmis à l'état hétérozygote le gène de la maladie au père du patient *B.*, C., 1924. La mère de ce dernier est aussi la sœur de deux aveugles précités; il n'est donc pas étonnant qu'elle soit hétérozygote en ce qui concerne la maladie. Il s'agit d'une mutation sans doute pléiotrope, dont l'origine remonte pour le moins à plus de 2 ou 3 siècles.

Dans une lignée collatérale de la même souche, nous trouvons un patient *F., R.*, 1921, atteint d'achromatopsie totale, et auquel nous reviendrons tout à l'heure.

L'influence parfois omineuse de la consanguinité apparaît dans certains cas *d'abulbie congénitale.* Cette malformation est soit isolée, soit associée à la microphtalmie ou au colobome. Pour cette dernière forme on a décrit une transmission dominante. Par contre, l'anophtalmie pure est récessive, et la littérature signale régulièrement l'existence de consanguinité dans l'ascendance.

A., C., près de Neuchâtel, nous trouvons une fillette née en 1936 à la Maternité de La Chaux-de-Fonds, et dont les parents sont cousins du IIe degré (fig. 3). Elle est retardée et elle a de gros yeux. A gauche, on observe un bulbe noirâtre aux parois flasques, molles, minces et atrophiées. Pas de cornée. A droite, un gros bulbe noirâtre qui prend directement sur la conjonctive palpébrale. A la naissance de l'enfant, on a observé 2 petits rudiments de bulbes, de 5 6 mm de diamètre, au fond du cul-de-sac. Ces baies rudimentaires se sont gonflées et ont ainsi augmenté de volume. La fillette est totalement aveugle (observation du Dr *Kenel* à La Chaux-de-Fonds).

[1] Ophthalmologica **119**, 2 (1950).

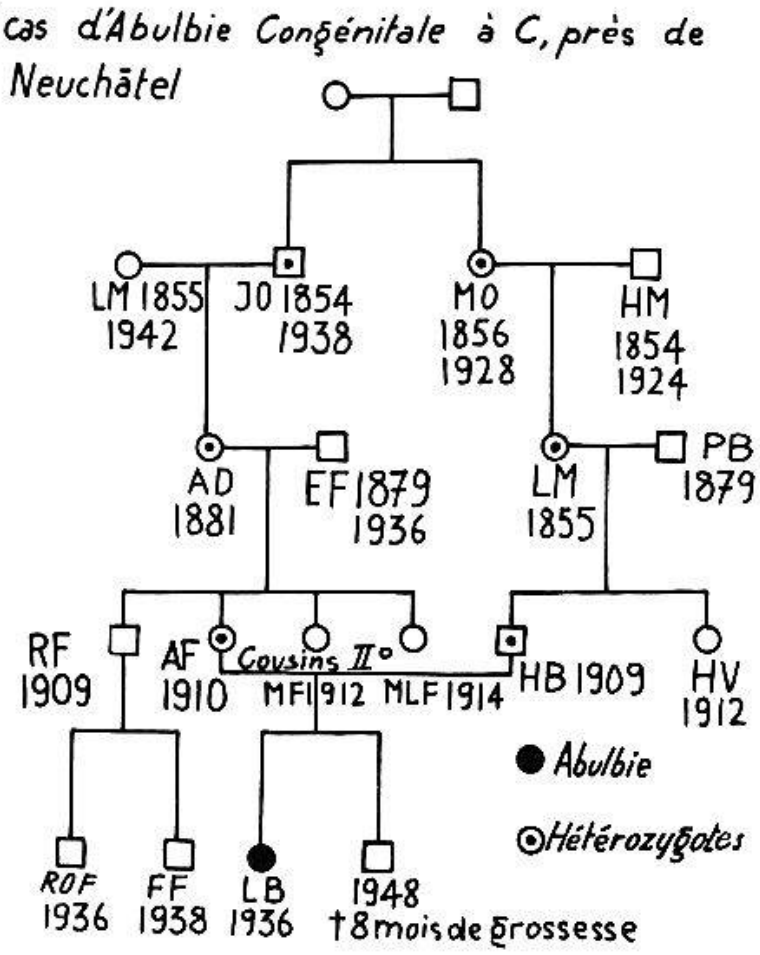

fig. 3.

La patiente a un frère né à terme en 1948, mais décédé à 8 mois de grossesse. Le médecin traitant nous a déclaré que ce bébé était apparemment bien conformé et *rhésus-négatif*. Aucune complication n'est survenue au cours de l'accouchement. Cette naissance d'un enfant, mort-né sans cause décelable et dont la sœur est une aveugle congénitale, pose certains problèmes auxquels malheureusement nous ne pouvons répondre. Il aurait fallu pour le moins procéder à une autopsie qui peut-être aurait révélé l'existence d'une malformation chez ce bébé. Quant à sa sœur aveugle, elle doit certainement sa maladie à la présence homozygote d'une mutation récessive conditionnant l'abulbie, et rendue manifeste par la consanguinité.

Au Locle et au Col-des-Roches, nous avons dépisté 2 familles présentant chacune 2 éléments atteints *d'albinisme universel* avec ses manifestations typiques aux yeux, aux cheveux et à la peau (fig. 4).

Au Locle, il s'agit de 3 frères et sœurs dont 2, soit 1 frère *E., V.*, 1943, et 1 sœur *M. M., V.*, 1942, manifestent un albinisme universel complet. Au Col-des-Roches, 2 enfants sur 7, soit 1 frère *F., G.*, 1934, et 1 sœur *S., G.*, 1936, présentent une forme incomplète d'albinisme universel: en effet, leurs cheveux ne sont que partiellement dépigmentés et paraissent très blonds, tandis que leurs iris sont bleus-clairs, mais laissent tout de même passer la lumière; leur peau paraît aussi moins dépigmentée que celle des enfants du Locle. Le tableau généalogique révèle un lien de consanguinité entre les mères respectives des deux fratries. Par contre, il n'a pas été possible d'établir la consanguinité entre les lignées paternelle et maternelle des deux familles. Leurs ancêtres sont natifs des mêmes villages français (Fins, Montlebon, Mont de Laval, Grand Combe), mais les archives que nous avons consultées sont très lacunaires. Il ne fait

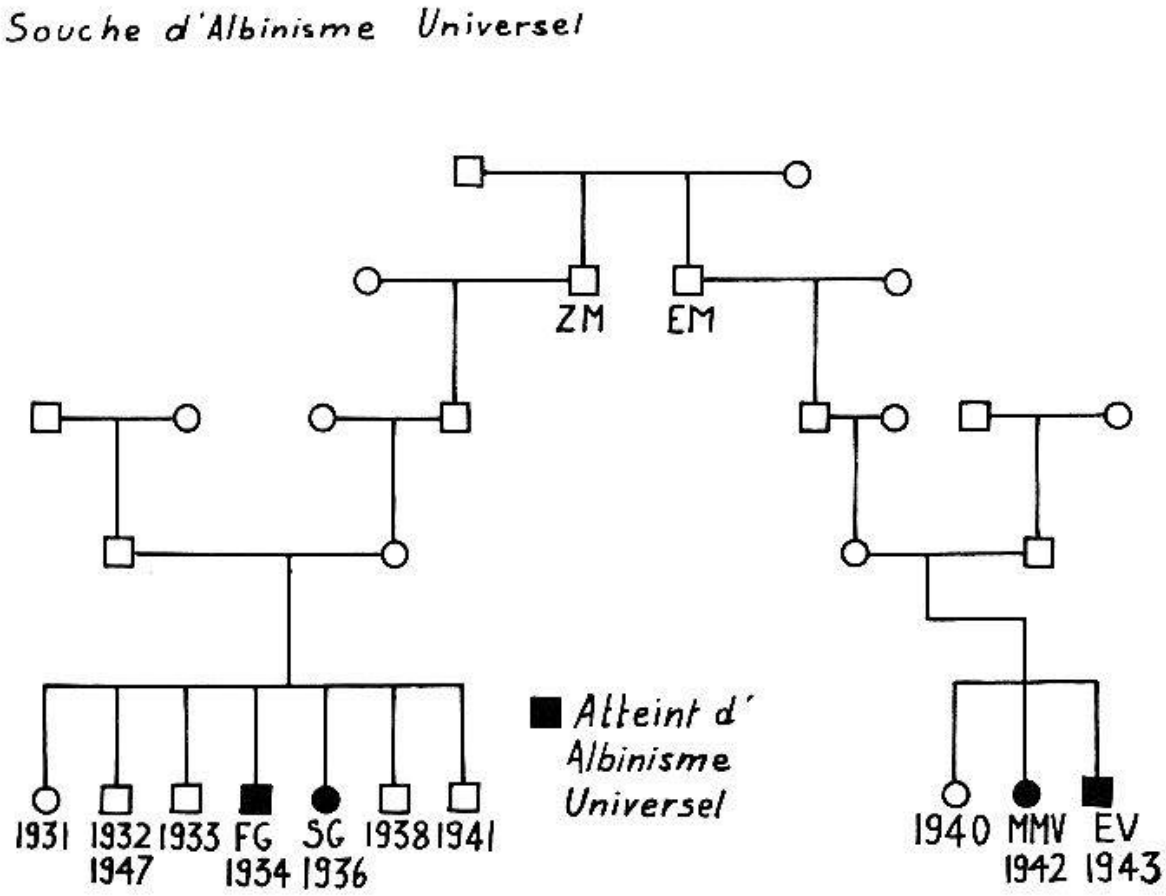
Souche d'Albinisme Universel
ZM
EM
1931
1932
1947
1933
FG
1934
SG
1936
1938
1941
Atteint d'
Albinisme
Universel
1940
MMV
1942
EV
1943

fig. 4.

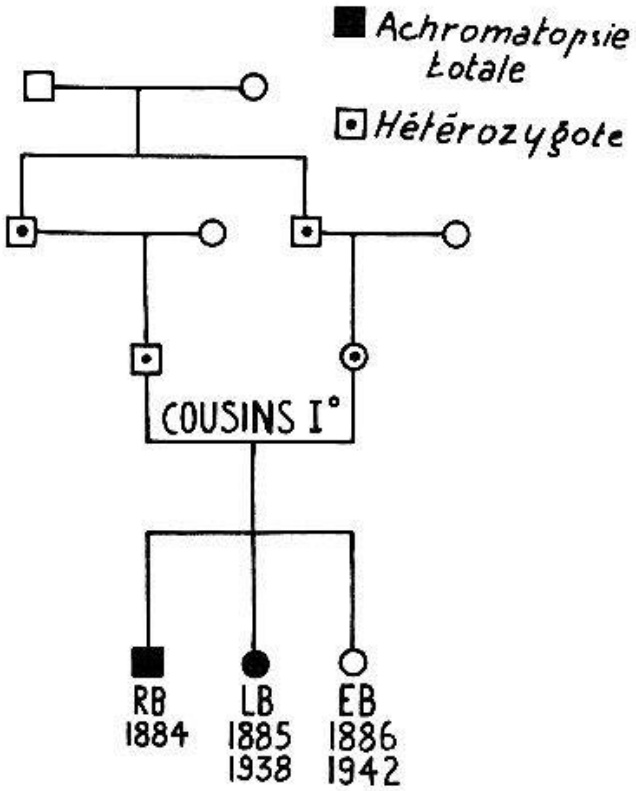
Achromatopsie
totale
Hétérozygote
COUSINS I°
RB
1884
LB
1885
1938
EB
1886
1942

fig. 5.

néanmoins pas de doute qu'il s'agit ici de la manifestation homozygote d'une mutation récessive: il n'est pas possible de situer l'époque où elle a surgi.

Une malformation rare en soi, a été observée 7 fois dans notre région, au cours des derniers 20 ans, sous forme de *l'achromatopsie totale*. Nous notons une fratrie originaire du Locle, dont 2 sœurs (*R., D.*, 1908, et *N., D.*, 1912) sont atteintes, et une fratrie domiciliée à Fleurier, mais originaire d'Italie, et dont 2 frères (*Ph., B.*, 1925, et *A., B.*, 1926) sont achromatopsiques. Deux autres cas concernent 1 frère (*R., B.*, 1884) et 1 sœur (*L., B.*, 1855) originaires de Malleray (Jura Bernois) et domiciliés à Neuchâtel. Leurs parents sont cousins germains (fig. 5).

Nous avons enfin relevé dans le tableau généalogique n° 2. la présence d'un cas isolé d'achromatopsie totale (*F., L.*, 1921) qui nous avait été aimablement signalé par le Prof. *Franceschetti*. Les parents de ce fils sont cousins du 2e degré et la souche en soi présente un haut degré de consanguinité.

La littérature concernant l'achromatopsie nous rend d'ailleurs attentifs à l'existence fréquente de consanguinité dans l'ascendance. Il ne fait pas de doute que l'anomalie est conditionnée par la présence homozygote d'une mutation récessive. Mais les auteurs ne sont pas tous d'accord sur le point de savoir s'il s'agit d'un gène muté situé dans la partie différenciée du chromosome X et présentant par conséquent le phénomène du sexe-linkage, ou si au contraire, il s'agit plutôt comme l'admet *Hanhart*, d'un gène récessif fixé dans un autosome.

La compulsion de ces quelques exemples dans une région limitée n'a pas la prétention d'être complète; elle doit d'ailleurs, à l'avenir, s'étendre aussi aux malformations et maladies qui concernent d'autres appareils ou systèmes du corps humain. Il s'agit ici d'un chaînon s'ajoutant à la longue liste des hérédopathies que l'on classe avec soin dans le *Fichier Central Suisse de Génétique*[1].

Résumé

Pour expliquer l'apparition de maladies héréditaires et de certaines malformations, nous admettons l'existence de *mutations* avant tout géniques. Ce sont des réalités découlant d'études cliniques et généalogiques et concordant parfaitement avec les données de la génétique expérimentale. C'est à la science de l'avenir qu'il appartient de rechercher dans quelle mesure ces mutations pourraient être induites par le génotype de l'individu et par le milieu extérieur. Pour cette raison avant tout, il est nécessaire d'établir en Suisse des cartes géographiques médicales des mu-

[1] C'est la Clinique Ophtalmologique universitaire de Genève (Prof. *Franceschetti*), qui tient ce fichier.

tations. Voici à titre d'exemples, quelques mutations de l'appareil oculaire, se limitant au Canton de Neuchâtel et au Jura Bernois: Une mutation dominante conditionnant l'aniridie congénitale associée à la cataracte congénitale sous diverses formes, s'est transmise dans une souche directement à travers 3 générations. Nous citons ensuite une mutation récessive, rendue manifeste par la consanguinité dans une souche qui renferme 4 patients aveugles atteints d'oligophrénie et de malformations oculaires multiples (kératocône, ectopie du cristallin, cataracte congénitale, atrophie du nerf optique). Ces anomalies ne doivent pas être conditionnées par autant de facteurs héréditaires différents, mais par une seule mutation génique à effet polyphène. Dans une lignée collatérale de la même souche, se présente 1 cas d'achromatopsie totale. Il est ensuite question de différentes souches marquées par la présence d'une mutation récessive conditionnant respectivement l'abulbie congénitale, l'albinisme universel et l'achromatospie totale. Que l'on nous permette d'engager vivement ceux qui ont l'occasion d'observer des mutations, de bien vouloir les signaler à la Clinique ophtalmologique de Genève: c'est elle qui détient le *Fichier Central Suisse de Génétique*.

Zusammenfassung

Wir erklären die Genese der Erbkrankheiten und gewisser Mißbildungen durch das Auftreten von *Mutationen*, welche vor allem das Gen betreffen. Es handelt sich um feststehende Tatsachen, welche durch klinische und genealogische Untersuchungen begründet sind und sich mit den Ergebnissen der experimentellen Genetik in vollem Einklang befinden. Die Wissenschaft der Zukunft wird uns darüber Auskunft geben, inwiefern diese Mutationen durch den individuellen Genotypus und durch das äußere Milieu ausgelöst werden können. Speziell aus diesem Grunde zeigt sich die Erstellung eines medizinisch-geographischen Atlasses der in der Schweiz auftretenden Mutationen, als eine dringende Notwendigkeit. Wir bringen hier, als Beispiel, mehrere Mutationen, welche das Auge betreffen und sich auf den Kanton Neuenburg und den Berner Jura beschränken: Zunächst sei auf eine Sippe hingewiesen, in welcher eine dominant erbliche Mutation die gleichzeitige Manifestierung von Aniridia congenita und verschiedenen kongenitalen Starformen direkt durch 3 Generationen bedingt. Ein weiteres Beispiel betrifft eine Sippe, in welcher eine, durch mehrfache Konsanguinität sich manifestierende, recessive Mutation das Auftreten von 4 blinden Patienten erklärt. Dieselben sind alle oligophren und mit multiplen Augenmißbildungen behaftet (Keratokonus, Ectopia lentis, Cataracta congenita und Atrophia nervi optici). Diese Anomalien sind offenbar nicht durch meh-

rere gekoppelte Gene bedingt, sondern durch eine einzige polyphäne Genmutation. In einer Seitenlinie derselben Sippe, findet sich ein Fall von totaler Farbenblindheit. Ferner weisen wir in verschiedenen Sippen auf das Bestehen von recessiven Mutationen hin, welche respektiv das Auftreten von kongenitaler Abulbie, universellem Albinismus und Achromatopsia totalis bedingen. Wir möchten hier den Wunsch äußern, daß sämtliche beobachteten Mutationen der Ophthalmologischen Klinik in Genf gemeldet werden; diese Instanz bemüht sich um die Erstellung einer *Zentralen Schweizerischen Erbkartei*.

Riassunto

L'apparizione di malattie ereditarie e di certe malformazioni, noi le spieghiamo con l'insorgere di mutazioni del gene. Sono questi dei fatti provati dagli studi clinico-genealogici, i quali concordano perfettamente con i dati della genetica sperimentale. Sarà il compito futuro delle ricerche scientifiche stabilire in quale misura queste mutazioni possono essere prodotte dal genotipo dell'individuo e dall'ambiente esteriore.

Perciò sarà assolutamente necessario creare in Svizzera degli atlanti medico-geografici delle mutazioni. A titolo di esempio, riferiamo su qualche mutazione dell'apparato oculare che si limita geograficamente al Cantone di Neuchâtel e al Giura Bernese. In seguito alla mutazione dominante, si è trasmessa in una schiatta in linea diretta per 3 generazioni, un'aniridia congenita associata a diverse forme di cataratta congenita. In un'altra schiatta, per la molteplice consanguineità delle unioni, si manifestarono, quale mutazione recessiva, 4 casi di cecità con diverse malformazioni oculari (cheratocono, ectopia del cristallino, cataratta congenita, atrofia del nervo ottico) associate alla oligofrenia. Evidentemente queste anomalie non sono causate per accoppiamento di fattori ereditari differenti ma da una sola mutazione del gene di effetto polifeno. In un ramo collaterale di questa schiatta si trova pure un caso di acromatopsia totale. In altre schiatte si dimostrano mutazioni recessive con insorgenza rispettiva di abulbia congenita, albinismo universale e acromatopsia totale.

Ci sia permesso esortare vivamente quanti avranno l'occasione di osservare delle mutazioni, di volerle segnalare alla clinica oftalmica di Ginevra, che ha assunto il pregevole compito di compilare uno *Schedario svizzero centrale di Genetica*.

Summary

In order to explain the appearence of hereditary diseases and of certain malformations, we admit the existence of mainly genic mutations. These are realities based on clinical and genealogical studies and agreeing with the data of experimental genetics. It will belong to the science of

some future date, to investigate how and to what extent such mutations may be induced through the genotype of the individual and from an external sphere. For this reason, above all, it is necessary to establish in Switzerland medical geographic maps showing the occurence of mutations. The following are examples of a few mutations of the ocular apparatus taken in the Canton of Neuchâtel and the Bernese Jura. A dominant mutation conditioning congenital aniridia, connected with congenital cataract in various forms, was conveyed into a stock with manifestations in 3 successive generations. Then we observe a recessive mutation made evident through inbreeding in a stock including 4 blind patients affected by oligophrenia and multifarious ocular malformations such as: keratoconus, ectopia of the crystalline lens, congenital cataract, atrophy of the optic nerve. Such anomalies are not likely to be conditioned by so many different hereditary factors, but through a single genic mutation having a polyphene effect. In a collateral line of descendants of the same stock there arises 1 case of total achromatopsia. Next reference is made to various stocks characterized by the presence of a recessive mutation, conditioning, respectively: congenital abulbia, total albinism and total achromatopsia. May we beg all those who have the opportunity of observing mutations to kindly notify them to the Ophthalmological Clinic in Geneva, where the *Swiss Genetic Central Card Index* is kept.

Agareff, J.: Klin. Mbl. Augenhk. **82,** 541 (1929/I). – *Clausen, W.:* Klin. Mbl. Augenhk. **67,** 116 (1921/II); Zbl. Ophthalm. **11,** 496 (1924). – *Lindberg, J. G.:* Klin. Mbl. Augenhk. **70,** 133 (1923/I). – *Risley:* Klin. Mbl. Augenhk. **55,** 167 (1915/II). – *Rush, C. C.:* Trans. amer. ophthalm. Soc. **24,** 332 (1926). – *Seefelder:* Graefes Arch. **70,** 67 (1909); Klin. Mbl. Augenhk. **83,** 615 (1929/II). – *Grünert, K.:* Graefes Arch. **56,** 132 (1903). – *Hanhart, E.:* Frühjahrstag. der SSG, Basel 1948. – *Peter, Lina:* Arch. Klaus-Stiftg., Zürich **2,** 143 (1926). – *Vogt, A.:* Klin. Mbl. Augenhk. **69,** 121 (1922/II). – *Wagner, H.:* Klin. Mbl. Augenhk. **101,** 442 (1938/II). – Handbuch der Erbbiologie, Bd. III, Springer 1940.

Discussion:

A. Franceschetti (Genève) tient à féliciter Monsieur *Pfändler* de ses recherches héréditaires dans le domaine de l'ophtalmologie. En ce qui concerne la fréquence des mutations, *Haldane* (Rapport du Congrès international de génétique, Stockholm 1948, p. 267) a pu donner des chiffres approximatifs pour un certain nombre d'affections. D'après cet auteur, la fréquence des mutations par chromosome et par génération est de 3×10^{-5} pour l'hémophilie, de $1{,}4 \times 10^{-5}$ pour le gliome de la rétine et de $1{,}2 \times 10^{-5}$ pour l'aniridie. On peut donc admettre qu'en Suisse 1–2 mutations pour l'aniridie se font spontanément par génération.

Particulièrement intéressante est aussi l'observation rare d'albinisme complet et d'albinoïdisme dans 2 branches de la même famille, ce qui parle en faveur d'une phénovariabilité de gènes qui, en général, ont une expressivité assez complète.

L'observation d'une achromatopsie totale dans une famille atteinte de kératocône avec malformations oculaires congénitales soulève la question qui est actuellement à l'ordre du jour, c'est-à-dire de savoir s'il s'agit de 2 gènes différents ou de gènes polyphéniques donnant lieu à une alternance familiale du phénotype chez différents membres de la même famille.