

2

**GENETIC COUNSELING
AND THE DETECTION OF CARRIERS
IN NEUROLOGY**

LA CONSULTATION GENETIQUE EN NEUROLOGIE

Hérédité Mendélienne et Multifactorielle

P. DODINVAL

Service de Génétique Humaine, Université de Liège, Belgique

Genetic Counseling in Neurology

This review deals with CNS troubles and anomalies (excluding mental defects and oligophrenia, as well as primary muscular degenerations), that account for approximately 25 percent of all cases of genetic counseling in our material.

From a genetic-counseling perspective, CNS affections may be easily classed as follows: (1) congenital malformations; (2) monofactorial Mendelian affections; (3) diseases with a possibly hereditary disposition (e.g., arthrogryposis); (4) infant cerebral palsies; and (5) epilepsies.

In our own material, CNS congenital malformations account for approximately 60 percent of all cases of neurologic genetic counseling, whereas Mendelian affections account for only 20 percent and epilepsies for 15 percent. They mainly include cases of hydrocephaly, anencephaly, spina bifida, and microcephaly, for which the recurrence risk is mostly empirical. Emphasis is laid on the present possibilities of prenatal detection of some of these malformations.

1. INTRODUCTION

Dans ce rapport, nous nous limiterons aux anomalies et aux affections atteignant le système nerveux central à l'exception des affections mentales et de l'oligophrénie. Les dégénérescences musculaires primitives seront également laissées de côté.

Ces derniers sujets constituent, en effet, des entités tellement importantes qu'il est impossible de les aborder dans un seul court rapport. En outre, les myopathies primitives ont fait l'objet de nombreux rapports et communications au 2ème Congrès International de Neurogénétiq ue qui s'est tenu à Montréal en 1967 (Barbeau et Brunette 1969).

Même si l'on s'en tient au cadre ci-dessus défini, on s'aperçoit que le conseil génétique neurologique occupe une part importante de l'activité du généticien médical. En effet, si l'on se réfère à un tableau récemment publié par Clow et al. (1973), on s'aperçoit que sur 349 familles pour lesquelles un conseil génétique a été donné, 70 recherchaient cet avis pour des affections neurologiques, soit 20% des cas¹. Notre expérience personnelle portant sur 449 conseils génétiques montre que 107 d'entre eux, soit près de 25%, ont été demandés pour cette raison (Tableau 1). Dans un autre bilan de notre activité, nous avons montré (DodINVAL et al. 1972) que le tiers environ des consultations intéressait des troubles du système ner-

¹ Dans le tableau de Clow et al., certaines raisons de conseil génétique sont uniques et elles sont groupées sous la mention "other" (autres), sans précision. Le pourcentage donné ci-dessus est donc probablement un minimum.

TABLEAU 1

DIAGNOSTIC POUR 107 CAS (23,8%) DE CONSULTATION GÉNÉTIQUE POUR AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Hydrocéphalie	19	Arthrogrypose	2
Spina-bifida aperta ± hydrocéphalie	17	Spina-bifida occulta	2
Epilepsie	16	Ataxie spino-cérébelleuse	2
Anencéphalie ± spina-bifida	13	Agénésie du corps calleux	1
Maladie de Werdnig-Hoffman	10	Atrophie cérébrale	1
Microcéphalie	9	Craniosténose	1
Chorée de Huntington	5	Myasthénie grave	1
Encéphalocèle	3	Syndrome de Prader-Willi	1
Meningocèle (dorsale)	2	Paraplégie spastique	1
		Sclérose tubéreuse	1

veux central, y compris cette fois les psychoses et les formes idiopathiques du retard mental et en excluant, comme plus haut, les troubles métaboliques se manifestant par un retard mental.

Du point de vue du conseil génétique, les affections atteignant le système nerveux central peuvent être commodément classées en 5 catégories (Stevenson et Davison 1970) qui sont reprises au Tableau 2. Comme on peut le voir, dans notre expérience, les malformations

TABLEAU 2

CATÉGORIES DE DÉFAUTS ET DÉSORDRES NEUROLOGIQUES *
[D'après Stevenson et Davison 1970]

1 Malformations congénitales	67 (62,6%)
2 Traits Mendéliens (monofactoriels)	20
3 Prédisposition héréditaire (p. ex. arthrogrypose)	3
4 Paralysie cérébrale de l'enfance	1
5 Epilepsies	16
Total	107

* A l'exclusion des dystrophies musculaires et des maladies et troubles mentaux.

congénitales du système nerveux central interviennent pour environ 60% des cas, suivies de loin par les maladies à hérédité mendélienne et l'épilepsie. Il est difficile de comparer ces chiffres avec ceux d'autres auteurs, car le recrutement des cas d'une consultation génétique dépend très largement de l'endroit où elle est installée, dans une clinique spécialisée pour une certaine discipline médicale, par exemple, ou de l'intérêt particulier de celui qui donne les conseils génétiques.

2. MALFORMATIONS CONGENITALES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Ce groupe comprend essentiellement les troubles du développement embryologique du tube neural, c'est-à-dire l'anencéphalie, l'hydrocéphalie et les méningocèles.

2.1. *Anencéphalie et Spina-Bifida*

La majorité des auteurs admet qu'il existe un facteur étiologique commun pour l'anencéphalie et le spina-bifida en raison du fait que l'anencéphalie peut être dans certains cas associée au spina-bifida (= cranio-rachischisis) et que, d'autre part, on peut voir survenir, dans la même fratrie, des sujets atteints d'anencéphalie ou de spina-bifida avec malformation d'Arnold-Chiari.

Rappelons que la malformation d'Arnold-Chiari consiste en une croissance anormale des tissus médians appartenant au cervelet et au bulbe et plongeant dans le canal rachidien lui-même, alors que normalement ils siègent au-dessus du trou occipital. De ce fait, le liquide céphalo-rachidien ne peut s'écouler que vers les espaces sous-arachnoïdiens médullaires, et l'obstruction du trou occipital par le complexe d'Arnold-Chiari gêne le passage habituel du liquide vers le confluent postérieur, d'où il circule autour du cerveau vers les corpuscules de Pacchioni où a lieu la plus grande partie de la résorption. Ce fait entraîne fréquemment de l'hydrocéphalie. En fait, l'hydrocéphalie est présente chez environ 80% des enfants avec myélo-méningocèles et elle se développe en général endéans le 1er mois après la naissance.

Le mécanisme génétique le plus couramment adopté est celui d'une hérédité multifactorielle avec seuil de manifestation. Cependant, la plupart des paires de jumeaux même monozygotes sont discordantes pour l'anencéphalie et le spina-bifida, et pour expliquer ce fait, qui suggère une participation génétique minimale, Nance (1969) a avancé l'hypothèse d'une hérédité cytoplasmique, c'est-à-dire un effet maternel qui proviendrait de ce que la mère contribue de façon inégale au cytoplasme des zygotes gemellaires. De plus, il relève la fréquence plus élevée de sujets atteints de spina-bifida ou d'anencéphalie parmi les parents et collatéraux de la mère.

En ce qui concerne l'anencéphalie, 30 à 50% des grossesses d'enfants atteints présentent de l'hydramnios (Stevenson et al. 1966). En outre, le risque de fausse-couche est plus élevé chez les patientes qui ont eu un enfant avec une malformation du tube neural; ainsi tout traitement d'une menace de fausse-couche chez ces personnes doit, à notre avis, être déconseillé, car dans cette éventualité, le fœtus a de fortes chances d'être malformé.

Deux possibilités existent actuellement quant au diagnostic prénatal de l'anencéphalie:

1. Un examen de la femme enceinte par ultrasons a permis à Campbell et al. (1972) de diagnostiquer un fœtus anencéphalique in utero, 17 semaines après l'ovulation, en raison de l'absence de contour céphalique normal. L'examen a été répété 2 fois à intervalles d'une semaine avec le même résultat. Une interruption de grossesse a été pratiquée, qui a donné naissance à un fœtus anencéphalique de 21 cm de long.

Selon les auteurs, les patientes doivent être examinées vers la 14^{ème} ou 15^{ème} semaine après la fin des dernières règles et ils recommandent deux examens supplémentaires à intervalles d'une semaine comme pour le cas présent.

De cette manière, on pourrait interrompre la grossesse à 16 ou 17 semaines. Cet examen est particulièrement indiqué chez les femmes qui ont déjà eu un enfant atteint d'anencéphalie ou de spina-bifida.

Selon Campbell (1973), l'hydrocéphalie précoce et la microcéphalie peuvent être aussi décelées quand elles sont très marquées. Le même auteur indique que les anomalies vertébrales du spina-bifida ne sont décelables que si elles sont très développées, permettant ainsi

un diagnostic avant la 20^{ème} semaine de la grossesse. L'expérience personnelle de l'opérateur de l'ultra-sonographe joue un grand rôle dans le succès de cette exploration.

2. Brock et Sutcliffe (1972) ont observé que dans les grossesses d'anencéphalie et de spina-bifida, il existait une augmentation de l'alpha-foeto-protéine (AFP) dans le liquide amniotique. Ces observations ont été confirmées récemment par Ferguson-Smith (1973) qui a pu, de cette manière, déceler une inencéphalie et un myélocèle au cours du 2^{ème} trimestre de 2 grossesses, qui ont été interrompues. Dans ces 2 cas, l'ultrasonographie n'avait pas donné de résultat anormal. Selon le même auteur, le taux moyen d'AFP du liquide amniotique est en moyenne de 30 microg/ml au cours d'une grossesse normale, à la 14^{ème} semaine. Il s'abaisse progressivement à une valeur moyenne de 10 microg/ml à la 20^{ème} semaine et décroît davantage par la suite. En cas de malformation "ouverte" du tube neural, les taux sont beaucoup plus élevés, de l'ordre de 100-200 microg/ml vers la 16^{ème} semaine.

Rappelons que l'AFP proviendrait du sang par l'intermédiaire du liquide céphalo-rachidien: il s'agit d'une protéine qui est produite par le foie foetal dès la 6^{ème} semaine de gestation, atteint sa plus grande concentration dans le sérum foetal à 13 semaines et ensuite décroît régulièrement jusqu'au terme. D'après les auteurs cités, on pourrait également aboutir au même diagnostic en déterminant le taux d'AFP dans le sérum maternel par une technique de dosage radioimmunologique.

Mentionnons encore les possibilités de la *foetoscopie*, par introduction d'un endoscope très mince dans la cavité amniotique, après une petite incision de la paroi abdominale, sous anesthésie générale. A l'heure actuelle, cette technique doit être considérée comme difficile et l'expérience acquise en est encore insuffisante (Scrimgeour 1973).

Enfin, en ce qui concerne l'anencéphalie et le spina-bifida, il faut faire une place à l'hypothèse émise récemment par Renwick (1972) qui a examiné des données épidémiologiques, et postule une relation entre l'incidence de ces dysplasies neurales et la consommation de pommes de terre vieilles, atteintes de brunissure.

Certains résultats expérimentaux obtenus chez des primates (Poswillo et al. 1972) vont dans le même sens. D'un point de vue pratique, il faudrait selon Renwick, déconseiller aux femmes enceintes de consommer des pommes de terre.

Le Tableau 3 qui indique les *risques empiriques* après un enfant atteint, intéresse autant l'anencéphalie que le spina-bifida. Ce tableau résume les données tirées des auteurs suivants: Masterson 1962, Frézal et al. 1964, Smithells et al. 1964, Tünte 1964, Lorber 1965, Williamson 1965, Stevenson et al. 1966, Carter et al. 1967 et 1968.

Le lecteur pourra y trouver des détails complémentaires sur l'incidence des malformations chez les frères et soeurs des sujets atteints. Ainsi, les statistiques de Carter et al. (1968) indiquent que 6,45% des soeurs d'un anencéphale peuvent être atteintes à leur tour, alors que pour les frères, ce pourcentage n'est que de 1,92%. Pour Williamson (1965), les soeurs d'un sujet atteint de spina-bifida aperta seront touchées dans 7,54%, alors que 4,54% des frères sont malformés.

Ces détails n'ont que peu d'incidence sur le conseil génétique qui devra suivre les chiffres de risques globaux donnés dans le Tableau 3. Idéalement, il faudrait connaître si l'enfant était atteint d'un spina-bifida avec malformation d'Arnold-Chiari ou non, car selon Stevenson et Davison (1970), il semblerait que le spina-bifida non associé à cette malformation d'Arnold-Chiari ne soit pas plus fréquent parmi les frères et soeurs de sujets atteints d'anencéphalie. Dans notre expérience, cette information manque souvent.

TABLEAU 3
RISQUES POUR MALFORMATIONS DU SNC

Pathologie du proposant	Sex ratio (M/F)	Fréquence (% naissances)	Risque de récurrence (%)
1 Anencéphalie ± spina-bifida (- = 0,88; + = 0,12)	1 : 1,92	1,05 (0,29-4,48)	2,14-4,87 d'anencéphalie ou spina-bifida
2 Spina-bifida ± hydrocéphalie	1 : 1,16	0,81 (0,06-4,23)	5,88-6,09 d'anencéphalie ou spina-bifida
3 Anencéphalie ou spina-bifida			Après deux enfants atteints 11,6-14,3
4 Hydrocéphalie (isolée)	1,33 : 1	0,61 (0,23-1,64)	1,83-3,22 surtout d'hydrocéphalie (sauf si liée au chromosome X)

Nous avons l'habitude de demander, chez les parents, une radiographie de la colonne lombo-sacrée pour rechercher un spina-bifida occulta, quand ils nous consultent après la naissance d'un enfant atteint d'anencéphalie ou d'un spina-bifida aperta. Notre matériel personnel n'est pas encore suffisant pour faire état de résultats intéressants mais diverses publications ont déjà traité ce sujet.

La fréquence du spina-bifida occulta dans la population ne peut apparemment être estimée que chez l'adulte, puisque sa manifestation radiologique décroît en fréquence avec l'âge. Ainsi, Sutow et Pryde (1956) ont trouvé qu'au Japon le spina-bifida occulta de la 5ème vertèbre lombaire avait une fréquence de 16,1% dans le groupe d'âge de 7 à 8 ans, mais il tombait à 2,2% chez l'adulte. Pour la 1ère vertèbre sacrée, les chiffres correspondants étaient de 51,6% dans le groupe de 7 à 8 ans et de 26,4% dans le groupe adulte. Post (1966) citant des chiffres de Schmorl (1959) indique qu'à l'âge adulte trois auteurs ont rapporté des fréquences de spina-bifida occulta de 16, 22 et 24%. Il y a donc de larges variations dans la littérature. Les chiffres personnels de Post (1966) varient entre 0 et 15% pour la vertèbre L5, certaines séries étant très peu nombreuses. Pour la 1ère vertèbre sacrée, ce chiffre est de 26% dans la race blanche et 15% chez les noirs.

Selon Miller et al. (1962), le spina-bifida occulta n'est pas plus fréquent parmi les parents de sujets atteints de spina-bifida aperta et leurs résultats ne sont pas en faveur de l'idée que le spina-bifida occulta serait une manifestation minimale d'un mécanisme génétique prédisposant au spina-bifida aperta.

Lorber et Levick (1967) ont observé que le spina-bifida occulta était présent sur la colonne lombo-sacrée chez 14,3% des mères d'enfants atteints de spina-bifida et 26,8% des pères. Sur un groupe contrôle de 200 adultes vivant dans la même région, la fréquence n'était que de 5%, la différence étant hautement significative. Toutefois, les auteurs pensent qu'on ne peut en tirer aucune conséquence pratique pour le conseil génétique, car le spina-bifida oc-

culta n'est pas plus fréquent parmi les parents qui ont eu plus d'un enfant atteint et d'autre part, dans la majorité des familles touchées, aucun parent n'a le spina-bifida occulta.

2.2. *Méningocèle Occipital*

Cette malformation plus rare peut se rencontrer en alternance dans une famille, avec la malformation d'Arnold-Chiari ou l'anencéphalie. Elle doit donc être incluse dans les risques cités au Tableau 3.

Cependant la fréquence générale du méningocèle occipital est faible puisque dans le monde, elle s'élève à 4/100.000 naissances, avec un excès de filles atteintes (un garçon pour 2,2 filles) (Stevenson et al. 1966).

2.3. *Hydrocéphalie*

Nous avons déjà cité l'hydrocéphalie associée au spina-bifida, qui est la plupart du temps la manifestation d'une malformation d'Arnold-Chiari. Les risques empiriques dans ce cas sont évidemment correspondants à ceux de l'anencéphalie ou du spina-bifida (Tableau 3).

En ce qui concerne l'hydrocéphalie isolée, on trouve en général un excès de garçons atteints (Tableau 3), ce qui est le reflet de l'hérédité liée au chromosome X d'un certain nombre de ces cas. Elle est alors due à une sténose de l'aqueduc de Sylvius. Ce mode d'hérédité est à rechercher chaque fois qu'un garçon est atteint. Il faudra donc établir avec soin l'arbre généalogique du côté maternel en tenant compte de ce que certains cas de retard mental sans hydrocéphalie ou d'hydrocéphalie tardive doivent être considérés comme des équivalents.

On sera peut-être orienté vers une hydrocéphalie récessive gonosomique si, outre l'hydrocéphalie, on note une asymétrie de la face, un crâne irrégulier, une flexion et une adduction permanentes des pouces ainsi qu'une hypertonie des membres inférieurs.

Il semble que cette forme génétique d'hydrocéphalie permette l'apparition dans la même famille de formes à début *précoce*, néonatal ou de formes *tardives* (Martin et al. 1971; voir aussi Bickers et Adams 1949)².

Dans certaines familles, il semblerait aussi que l'hydrocéphalie soit héritée sur le mode récessif autosomique. Dans ce cas, la recherche d'une consanguinité pourra être indicatrice.

Il y aura lieu également d'envisager si l'hydrocéphalie n'est pas associée à des syndromes tels que l'achondroplasie, l'anomalie de Klippel-Feil, le syndrome de Hurler, la maladie de Tay-Sachs, la sclérose tubéreuse de Bourneville, etc. Dans ces cas, l'examen du probant apportera la plupart du temps la solution et le conseil génétique sera donné en fonction de l'affection primitive.

Cependant, la plupart des cas d'hydrocéphalie apparaissent comme isolés, et dans ce cas, il faudra tâcher de mettre en évidence une étiologie due à des agents infectieux (toxoplasme-virus à inclusions cytomégaliqes). Par exemple, on prendra connaissance des taux d'anticorps maternels antitoxoplasmiques pendant la grossesse et on s'inquiétera de savoir si le dye-test a été effectué chez l'enfant à la naissance ou peu de temps après celle-ci; éventuellement une radiographie du crâne montrant des calcifications des noyaux de la base, orientera vers l'étiologie toxoplasmique, comme aussi des anomalies rétiniennes associées.

² Le 1er cas d'hydrocéphalie familiale à hérédité liée au sexe a été décrit par Fanconi en 1934 et non par Bickers et Adams.

Comme la primo-infection toxoplasmique de la mère peut être une cause non négligeable d'hydrocéphalie chez l'enfant, il faut chaudement recommander d'effectuer le dye-test chez toute femme, avant une grossesse, de manière à connaître son état sérologique. En cas de négativité, chez la femme enceinte, la recherche des anticorps se fera de manière régulière pour saisir à temps et traiter en conséquence une primo-infection toxoplasmique évolutive.

Bien entendu, si une étude anatomique du système nerveux central de l'enfant a pu être effectuée, l'évidence d'une réaction inflammatoire au niveau du 4ème ventricule ou de l'aqueduc orientera vers un cas à étiologie exogène.

L'encéphalographie gazeuse permettra de déceler la localisation de l'obstruction à l'écoulement du liquide céphalo-rachidien et orientera vers des causes plus rares d'hydrocéphalie telle que l'anomalie de Dandy-Walker qui résulte de l'obstruction des trous de Luschka et de Magendie par un kyste du système nerveux dans la fosse postérieure, qui est souvent agrandie.

Dans certains cas d'hydrocéphalie accompagnés d'autres malformations, il sera également utile de rechercher une anomalie chromosomique chez l'enfant, car l'hydrocéphalie se rencontre quelquefois dans la trisomie 13-15 et dans la trisomie 18.

Il n'est pas inutile non plus de rechercher la syphilis congénitale ainsi que l'évidence d'une hémorragie méningée prénatale ou périnatale. Signalons encore qu'une étiologie traumatique de l'hydrocéphalie peut être admise si la mère a subi un traumatisme grave au cours de la grossesse (Fowler et al. 1971) et que les autres causes d'hydrocéphalie sont absentes.

Malgré toutes ces recherches, il arrivera souvent que l'étiologie restera obscure, et à ce moment, on ne pourra que se baser sur un risque empirique tels que ceux qui figurent au Tableau 3. Dans ces cas, il ne semble pas qu'il faille associer le risque d'anencéphalie et de spina-bifida à celui de l'hydrocéphalie.

2.4. *Microcéphalie*

Comme dans le cas de l'hydrocéphalie, il existe des étiologies variées de la microcéphalie, qu'elles soient génétiques ou exogènes.

Quelquefois, l'on pourra diagnostiquer une microcéphalie vraie à hérédité autosomique récessive qui présente les caractéristiques bien connues d'un front fuyant dans le prolongement du dos du nez, un vertex aplati avec des oreilles proéminentes. Il y a toujours un retard mental sévère.

Malheureusement, il est difficile de poser ce diagnostic chez un tout jeune enfant. L'étude familiale, la consanguinité entre les parents pourront indiquer une hérédité récessive avec le risque correspondant. La microcéphalie est aussi associée à certains syndromes génétiques tels que le nanisme à tête d'oiseau (*Birdheaded dwarfs*) ou l'anémie aplastique de Fanconi. Mais une série de diagnostics différentiels étiologiques devront être envisagés. On connaît, en effet, la possibilité de microcéphalie en cas d'infection rubéolique (en ce cas, il peut y avoir des malformations associées) et en cas de toxoplasmose (rechercher les calcifications intracrâniennes et l'évolution du dye-test chez l'enfant). La maladie à inclusions cytomégaliennes peut aussi provoquer la microcéphalie. Il ne faudra pas négliger la possibilité d'une éventuelle anomalie chromosomique chez l'enfant (par exemple syndrome du cri du chat). Si la mère est légèrement arriérée mentale, il est bon de déterminer le taux à jeûn de la phénylalanine sérique pour déceler si elle n'est pas une phénylcétonurique méconnue, car les enfants des mères phénylcétonuriques non traitées sont pratiquement tous microcéphales. Rappelons pour mé-

moire les microcéphalies dues à l'irradiation du fœtus, rappelées encore récemment par Miller et Blot (1972), à la suite des radiations atomiques reçues par les femmes enceintes au Japon.

Il y aura lieu de distinguer les crâniostynostoses de la microcéphalie, dans laquelle une fermeture prématurée de la grande fontanelle est la règle, alors que dans les crânio-synostoses, au moins chez le tout jeune enfant, s'il s'agit par exemple d'une synostose de la suture coronale, la grande fontanelle est, au contraire, largement ouverte et le front est vertical alors qu'il est fortement incliné dans la microcéphalie (Warkany 1971, p. 242).

En résumé, il importera donc de différencier les cas héréditaires des cas où une influence exogène est probable. Seule une investigation approfondie de la famille, de l'enfant lui-même, des circonstances de la grossesse et de la période périnatale permettront dans certains cas d'arriver à une conclusion.

Si l'étiologie est inconnue, il est difficile de conseiller les parents et on peut alors donner simplement des risques empiriques estimés à 2% par Stevenson et Davison (1970) pour la microcéphalie s'il s'agit d'un cas sporadique. Brandon et al. (1959) ont signalé que le risque d'un enfant retardé mental chez une femme qui a déjà eu un enfant microcéphale est de l'ordre de 6%.

3. AFFECTIONS MONOGENIQUES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Qu'elles soient dominantes, récessives autosomiques, ou même liées au chromosome X, ces affections sont très nombreuses, mais considérées séparément, elles sont en général assez rares. Leur diagnostic est souvent du domaine du neurologue spécialisé. Dans le cadre de ce rapport, nous nous intéresserons particulièrement à trois maladies dominantes autosomiques où se posent des problèmes assez particuliers sur le plan du conseil génétique: la chorée de Huntington, la neurofibromatose de von Recklinghausen et la sclérose tubéreuse de Bourneville (épiloïa).

3.1. *Chorée de Huntington*

C'est l'exemple classique d'une affection dominante avec début tardif, qui permet au patient porteur du gène taré d'avoir des enfants avant que les symptômes nerveux se développent. La plupart du temps, le conseil génétique est demandé par un sujet jeune, entre 20 et 30 ans, qui est bien portant, mais dont un des parents est atteint de la terrible maladie.

Il faut bien reconnaître que, jusqu'il y a peu, on ne pouvait lui donner qu'un chiffre de risque se basant sur l'hérédité dominante, c'est-à-dire un risque de 1/2 pour le sujet qui consulte d'être porteur du gène, et un risque de 1/4 pour que ses enfants soient eux-mêmes atteints. En conséquence, tout ce que l'on peut faire, c'est de déconseiller une procréation à ces sujets.

Il arrive quelquefois, malheureusement, qu'une patiente enceinte et dont l'enfant se trouve sous le risque de la chorée de Huntington, consulte pour connaître le pronostic génétique. Cette affection est suffisamment grave et le risque génétique est suffisamment élevé pour que l'on puisse envisager une interruption de grossesse à titre eugénique.

Quelques faits permettent cependant de tempérer la sévérité du pronostic. Ainsi, il est bien connu qu'il existe une certaine corrélation entre parents et enfants et entre frères et sœurs en ce qui concerne l'âge du début de l'affection et l'âge de la mort.

Reed et Chandler (1958), par une analyse de variance, ont montré que la variance de ces

âges était significativement plus élevée en comparant les différentes fratries entre elles qu'à l'intérieur d'une même fratrie. Le coefficient de corrélation entre frères ou soeurs d'une même fratrie pour l'âge du début ou l'âge de la mort était respectivement de 0,28 et 0,47, ce qui est significativement différent de 0. Toutefois, cette constatation, qui a été faite aussi par d'autres auteurs, doit être appliquée avec prudence et ne peut à notre avis être suggérée aux consultants que lorsqu'ils peuvent la comprendre ou s'ils ont largement dépassé l'âge moyen auquel débute en général l'affection dans leur famille. La corrélation pour l'âge du début est malgré tout relativement faible, et il existe parfois dans une même fratrie des variations relativement importantes de l'âge du début.

Jusqu'à une date toute récente, il n'existait aucune méthode sûre de diagnostic préclinique de l'affection, que ce soit en décelant un trouble léger de la personnalité, apprécié par tests psychologiques, soit par des examens électroencéphalographiques ou électromyographiques (par exemple mesure d'un tremblement minime par le trémomètre électronique de Falek et Glanville). Ces méthodes n'ont pas la fiabilité qu'on avait cru tout d'abord ou elles n'ont pas encore été suffisamment testées (voir Falek 1969).

Un espoir est venu depuis que Klawans et al. (1970) ont proposé le test de surcharge à la L-dopa qui provoque temporairement des mouvements choréiques chez des porteurs jusque là indemnes. Tout récemment, Husquinet et al. (1973) ont appliqué ce test à un couple de jumeaux monozygotes. A la dose de 375 mg par jour, après 5 jours, ils notaient l'apparition de mouvements choréiques minimes chez un des jumeaux. Un accroissement de la dose jusqu'à 1250 mg par jour a accru les mouvements choréiques des mains et des doigts. Ces mouvements anormaux étaient également visibles aux membres inférieurs, aux pieds et aux orteils. Chez l'autre jumeau, on commença avec des doses de 250 mg de L-dopa et la médication a été progressivement augmentée jusqu'à atteindre 1100 mg en l'espace d'un mois. Quelques mouvements choréiques de la face et du tronc, observés avant le traitement, s'accrurent et persistèrent pendant tout le traitement par L-dopa. Cependant, les mouvements anormaux variaient largement d'intensité d'un jour à l'autre et ce n'est souvent que par l'observation journalière et des enregistrements cinématographiques effectués avant et après L-dopa que certains de ces mouvements pouvaient être objectivés. Ces mouvements sont tout à fait superposables à ceux que l'on observe au cours d'une chorée évolutive.

Outre la difficulté de réaliser ce test en dehors d'une institution hospitalière et du danger potentiel de la L-dopa pour le système nerveux des patients, on peut se demander quel serait le risque psychologique pour les sujets qui apprendraient qu'ils sont conducteurs de la tare. Il est donc nécessaire, comme le recommandent Husquinet et al., qu'une évaluation psychiatrique de la personnalité du patient soit effectuée avant que le test soit réalisé. Il est possible que bien souvent le patient préférera rester dans l'ignorance plutôt que d'apprendre une nouvelle qui pourrait le conduire à une dépression grave ou même au suicide.

Pour terminer, nous voudrions dire que certains cas apparemment isolés de chorée de Huntington sont de diagnostic difficile, car le facteur familial est un élément important de ce diagnostic. Il paraît donc très utile que les familles connues dans une région soient répertoriées en un fichier génétique et que les arbres généalogiques soient établis comme c'est le cas notamment dans plusieurs provinces belges (Husquinet 1970 et 1973). Pratiquement, tous les cas qui sont suspects peuvent être rattachés à l'une ou l'autre famille déjà enregistrée.

3.2. Neurofibromatose (Maladie de von Recklinghausen)

En général, le conseil génétique ne pose pas de problème lorsqu'on a affaire à une famille où plusieurs personnes sont atteintes avec une nette hérédité dominante.

Le problème est plus complexe lorsqu'il s'agit de cas sporadiques, qui sont apparemment assez nombreux. La question qui se pose est de savoir s'il s'agit vraiment d'un cas isolé ou si au contraire, certains ascendants ou descendants du patient sont atteints de formes peu marquées de la maladie. Dans cette situation, il importe d'examiner le plus grand nombre de sujets possibles parmi les frères et soeurs du sujet et ses parents, ainsi que d'établir une généalogie très complète en insistant même sur des signes moins connus de la maladie tels que les anomalies osseuses de la colonne vertébrale (par exemple, cyphoscoliose). Il existe en effet un certain polymorphisme de la neurofibromatose constituant une variété de tableaux cliniques à l'intérieur d'une famille donnée (Philippart 1961). On connaît également certaines manifestations oculaires telle qu'un gliome du nerf optique pour lequel le diagnostic de neurofibromatose peut passer inaperçu si le sujet n'a que des symptômes cutanés mineurs.

Dans l'examen des sujets apparemment sains, il importe de tenir compte des critères définis par Crowe et al. (1956). Ces auteurs insistent sur l'importance du nombre de taches "café au lait" dans le diagnostic des cas frustes. A cette fin, ils ont tenu compte des pigmentations cutanées d'un diamètre au moins égal à 1,5 cm, au début de l'âge adulte. Selon ces auteurs, 78% des sujets atteints de neurofibromatose avaient au moins 6 ou plus de ces taches tandis que, parmi les sujets apparentés au 1er degré, on trouve une distribution bimodale du nombre des taches "café au lait" avec un anti-mode à 5 taches. Evidemment, lorsqu'il s'agit d'enfants, le diagnostic doit être réservé étant donné que de nouvelles taches pigmentées peuvent se développer dans les deux premières décades de la vie.

Crowe et al. sont donc arrivés à la conclusion que la présence de 6 taches "café au lait", ou plus, était une évidence de neurofibromatose même en l'absence d'une histoire familiale positive, et qu'avec un nombre décroissant de taches, la probabilité diminuait que le sujet fût atteint de la maladie de von Recklinghausen, c'est-à-dire 1 chance sur 50 avec 5 taches, et 1 chance sur 4.000 avec une seule tache.

Il y a lieu de différencier la neurofibromatose de la fibrodysplasie osseuse d'Albright qui se marque par des lésions osseuses généralisées associées à des lésions cutanées pigmentaires et à une précocité sexuelle. En fait, ce syndrome a surtout été décrit chez les filles, il n'y a pas de notion familiale et, évidemment, on n'observe pas de neurofibromes. D'autre part, les lésions osseuses sont en général plus étendues dans le syndrome d'Albright. Les taches pigmentaires dans la maladie d'Albright sont de contours très irréguliers alors que les taches "café au lait" de la neurofibromatose sont beaucoup plus régulières.

3.3. Sclérose Tubéreuse de Bourneville (Epiloia)

Il s'agit encore d'une affection dominante autosomique dont les manifestations peuvent être très variées et qui pose pratiquement le même type de problèmes de diagnostic que la neurofibromatose. La triade caractéristique de la sclérose tubéreuse: épilepsie, adénomes sébacés et retard mental, peut être très souvent dissociée, ou son expressivité peut être très faible. C'est ainsi que toute épilepsie chez un sujet avec un certain degré de débilité mentale pourrait être considérée comme une sclérose tubéreuse jusqu'à preuve du contraire.

En effet, toutes les lésions cutanées ne sont pas apparentes à la naissance et, notamment,

les adénomes sébacés de la face surviennent généralement après la 3^{ème} année de vie. Par contre, d'après Sareen et al. (1972), les lésions en "peau de chagrin" de la région lombosacrée sont souvent présentes à la naissance, ainsi que les taches "café au lait" et certaines lacunes leucodermiques. D'après ces auteurs, les macules leucodermiques sont le premier signe clinique visible de la sclérose tubéreuse.

Lorsqu'il s'agit d'un cas isolé de sclérose tubéreuse, il faut donc rechercher chez les frères et sœurs et chez les parents s'il n'existe pas de signes mineurs de ces lésions cutanées. En outre, toute histoire d'épilepsie chez les parents du sujet atteint devrait être considérée comme un signe de sclérose tubéreuse, même s'il n'y a pas de retard mental (Nevin et Pearce 1968).

Bien entendu, il faudra soumettre également tous les sujets susceptibles d'être porteurs du gène, à un examen oculaire pour déceler la présence de phacomies au fond de l'oeil. Ces phacomies peuvent être les seuls signes de l'affection dans 20% des cas environ. Nevin et Pearce (1968) insistent également sur la nécessité d'examiner le fond de l'oeil, même chez des jeunes enfants atteints de convulsions et porteurs de taches cutanées dépigmentées.

Dans une étude génétique récente, Bunday et Evans (1969) ont établi que 86% de leurs 71 cas constituaient des mutations nouvelles. D'après ces auteurs, pour le conseil génétique, les adultes avec adénomes sébacés, lésions en peau de chagrin, fibromes subunguéaux et naevi pigmentés, doivent être considérés comme porteurs du gène de la sclérose tubéreuse même sans symptôme neurologique. Selon les mêmes auteurs, dans aucune de leurs familles où il y avait deux enfants atteints, ils n'ont manqué d'observer la présence d'adénomes sébacés chez les géniteurs. Si l'examen cutané approfondi des parents ne montre pas de lésion cutanée caractéristique, ils considèrent que l'on peut donner à ces parents, un risque de récurrence faible, car l'atteinte de leur enfant représente vraisemblablement une mutation.

Cependant Stevenson et Davison (1970) citent des cas où deux enfants étaient nés de parents où on n'avait pu montrer aucun stigmate de l'affection.

Dans le doute, une radiographie montrera quelquefois une calcification intracrânienne. Un rapport d'autopsie d'un tout jeune enfant pourra aussi orienter le diagnostic s'il s'avère qu'il avait par exemple, un rhabdomyome myocardique ou des tumeurs de type embryonnaire (Warkany 1971).

3.4. *Atrophies Musculaires d'Origine Neurale*

La forme la mieux connue de ces amyotrophies neurogènes est celle qui est décrite sous le nom de *maladie de Charcot-Marie-Tooth* ou encore dans les pays anglosaxons, sous le nom de *peroneal muscular atrophy*.

Plus de 70% des cas de cette affection sont dus à une hérédité dominante autosomique, les autres moins fréquents, à une hérédité récessive autosomique. Plus rares encore sont les patients chez lesquels le mode de transmission est lié au chromosome X.

Bien que cette affection puisse débiter dans le jeune âge, elle ne donne en général un certain handicap qu'à l'âge adulte et la plupart du temps, comme il n'y a pas de retard mental et que l'affection est très lentement progressive, les patients sollicitent peu souvent un conseil génétique. Ainsi, il peut arriver que certains sujets soient très faiblement atteints, au point qu'ils l'ignorent pendant longtemps.

Chez certains patients sans symptômes cliniques, le diagnostic ne peut être établi que grâce à la détermination de la vitesse de conduction nerveuse motrice qui s'avère ralentie. Dans

une souche importante de cette affection, nous avons pu, après d'autres auteurs, vérifier la chose (Burguet et al. 1967).

La présence d'un pied creux peut être un signe assez précoce de l'affection; dans notre famille, nous avons même vu des sujets atteints de pieds creux chez lesquels l'électrodiagnostic avec mesure de la conduction nerveuse s'est révélé normal. Ces patients n'ont pas encore été réexaminés mais il n'est pas interdit de penser que le pied creux soit un signe distal extrêmement précoce d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth débutante, dans une famille touchée.

Rappelons qu'un certain nombre de cas peuvent rester sans diagnostic précis si leur handicap est peu marqué. Ce n'est que si l'on peut les rattacher à une souche déjà connue que le diagnostic devient plus aisé. Cela souligne, une fois encore, l'importance d'un fichier génétique bien tenu.

3.5. *Amyotrophie Spinale (Maladie de Werdnig-Hoffmann)*

Il n'est pas rare de recevoir des parents qui ont perdu un ou même parfois deux enfants atteints de cette atrophie musculaire spinale de la première enfance, qui aboutit au décès dans le cours de la 1ère année de vie, dans plus de la moitié des cas; 80% des enfants meurent avant l'âge de 4 ans. Elle se transmet de manière récessive autosomique avec le risque grave de récurrence qui lui est lié à ce mode d'hérédité.

Toutefois, comme ces enfants meurent assez jeunes, et comme les parents ont de toute façon 3 chances sur 4 d'avoir un enfant bien portant, nous avons déjà conseillé que les parents risquent leur chance puisque l'enfant qu'ils pourraient avoir, survivrait peu de temps. Nous nous souvenons d'un cas où les parents ont eu 2 enfants atteints, morts avant l'âge de 2 ans; le 3ème enfant, né après la consultation, était une fille bien portante qui est venue au monde à leur grande joie.

Cependant, ce genre de conseil ne peut être donné qu'en prenant beaucoup de précautions vis-à-vis de la psychologie des parents. En outre, il faut se rappeler que certaines formes de la maladie de Werdnig-Hoffmann ont une survie prolongée (Martin-Sneessens 1962, Dubovitz 1969, Munsat et al. 1969). La prudence doit donc être conseillée et on n'engagera les parents à procréer encore que si un enfant atteint est décédé en bas-âge.

En effet, il existe souvent une tendance marquée à la ressemblance intrafamiliale quant à l'évolution de la maladie. Ainsi, dans les familles où un enfant est mort dans la 1ère année de vie, aucun des frères et soeurs ne survit en général plus de 2 ans. Par contre, dans les familles où un enfant a survécu 3 ans, il n'y a aucun décès de la maladie avant l'âge de 2 ans (Pratt 1967).

Dans le même ordre d'idées, il ne faut pas non plus aggraver le pronostic lorsque l'on a affaire à un jeune bébé qui présente de l'amyotonie. Un certain nombre de ces cas évolue favorablement et une observation au bout de quelques mois est nécessaire avant d'affirmer qu'il s'agit bien d'une maladie de Werdnig-Hoffmann gravement progressive. Nous avons encore en mémoire un cas où un enfant fortement hypotonique s'est révélé être ultérieurement un syndrome de Prader-Willi (nanisme avec hypogénitalisme, adiposité, diabète sucré et oligophrénie modérée).

Il faut cependant prendre garde que, dans de rares familles, on observe des cas où le début de la maladie a été précoce et d'autres où il a été plus tardif. Dans le premier cas, on ferait le diagnostic de maladie de Werdnig-Hoffmann, et dans le second cas, celui de la maladie de Kugelberg-Welander. Ces observations semblent indiquer qu'il existe une certaine

hétérogénéité dans toutes ces atrophies musculaires spinales. Cependant, il faut en général considérer que la variabilité intrafamiliale est tout de même moindre que la variabilité interfamiliale (Winsor et al. 1971).

3.6. *Ataxies Héritaires (Héredo-dégénérescences Spino-cérébelleuses)*

Il existe plusieurs types décrits de ces affections, avec des formes cliniques de passage entre elles. Elles sont toutes caractérisées par un syndrome cérébelleux aussi bien statique que cinétique auquel s'ajoute une atteinte pyramidale plus ou moins marquée.

Le plus souvent, ces affections suivent le mode d'hérédité récessif autosomique et c'est en fonction de cette hypothèse que le risque doit être estimé, à moins, bien sûr, que l'étude familiale n'indique clairement une transmission dominante. En général, les cas à transmission dominante sont à progression très lente, ou ont leur mode de début après la puberté (Stevenson et Davison 1970).

4. AFFECTIONS A PREDISPOSITION HEREDITAIRE POSSIBLE

Nous nous limiterons à la discussion du problème de l'*arthrogryposis multiplex congenita*. L'on sait que cette affection peut être hétérogène dans son origine. Cette rigidité congénitale de plusieurs articulations a, de l'accord à peu près général, soit une cause musculaire pure, soit une cause neurogène par atrophie musculaire spinale, survenant avant la naissance. Un troisième type a été décrit dans 4 membres d'une fratrie par Löwenthal (1954) où l'on trouve histologiquement dans le muscle, une fibrose importante du tissu conjonctif interstitiel.

La grande majorité des cas d'arthrogrypose multiple est sporadique. Malheureusement, pour les cas qui sont soumis au conseil génétique, on n'a pas toujours le résultat d'un électromyogramme ou d'une biopsie musculaire et, d'autre part, cette exploration n'est plus possible si l'enfant est décédé. Selon Drachman et Banker (1961), la présence de pieds bots serait une indication de l'origine neurogène de l'affection et d'après Adams et al. (1962), ce serait seulement la forme myopathique qui serait familiale. Cela paraît confirmé par l'observation de Leenthal et al. (1970) qui ont trouvé une hérédité récessive dans une forme myopathique d'arthrogrypose. C'est le seul élément conducteur que nous ayons trouvé dans la littérature permettant de prévoir dans une certaine mesure si un cas d'arthrogrypose peut recommencer dans une famille. Cependant, certaines formes neurogènes assez rares pourraient être dominantes (voir aussi Becker 1964). Bien entendu, il y aura lieu d'écarter éventuellement une trisomie du groupe E dans laquelle on retrouve des contractures en flexion de diverses articulations (Pfeiffer et Hüther 1963).

Nous voudrions attirer l'attention sur le nouveau syndrome décrit par Christian et al. (1971) (*adducted-thumbs syndrome*) qui associe une arthrogrypose, un trouble de myélinisation du système nerveux central, une cranio-sténose et une division du palais mou. Il s'agit d'un syndrome apparemment récessif dont une des caractéristiques est un pouce en adduction permanente sur la paume de la main. Il est possible que des cas semblables ne soient pas si rares, et nous avons eu l'occasion de voir deux garçons atteints dans la même famille. Ils se présentaient également comme une arthrogrypose, mais ils n'ont malheureusement pas pu être observés de manière très approfondie. Ces garçons décédés à l'âge de quelques mois avaient tous deux un pied bot talus bilatéral, le premier ayant, en outre, une raideur musculaire des cuisses et des pectoraux. Tous deux présentaient une anomalie cranio-faciale avec tendance à



Fig. 1

Fig. 1,2,3. *Adducted-Thumbs Syndrome*. Aspect général, face et profil du sujet K. Lionel.



Fig. 2



Fig. 3

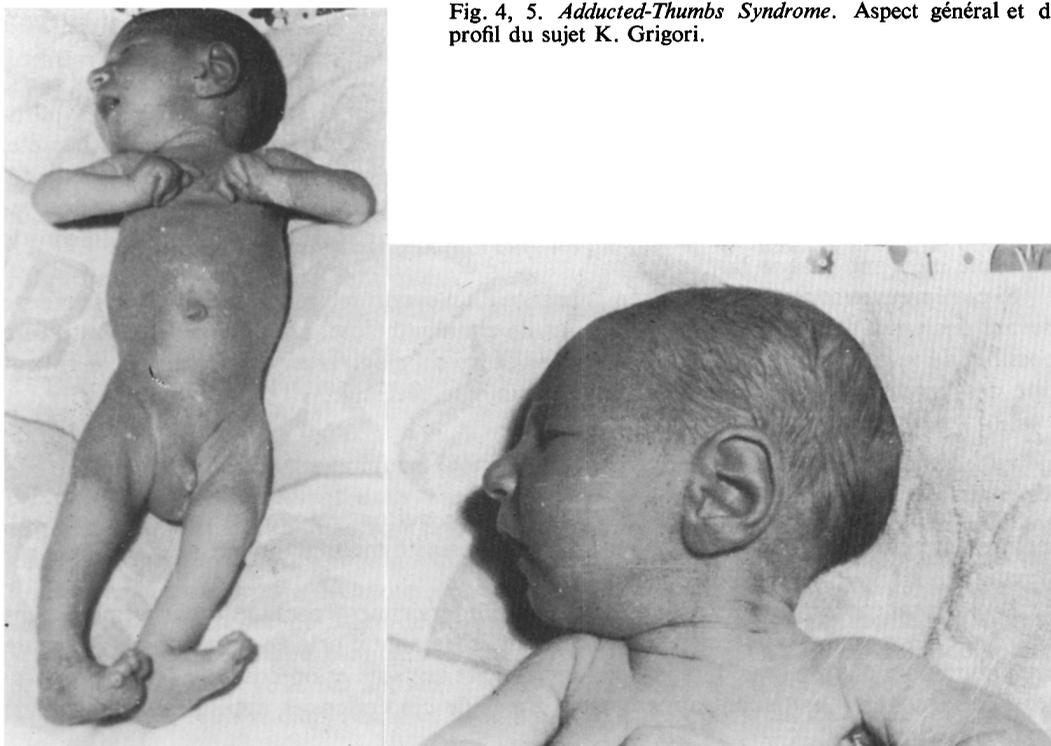


Fig. 4, 5. *Adducted-Thumb Syndrome*. Aspect général et de profil du sujet K. Grigori.

la microcéphalie, une hypertrophie cardiaque, des difficultés respiratoires et des troubles neurologiques (Fig. 1-5). Chez un des enfants atteints, la biopsie musculaire montrait des lésions atrophiques sévères avec probabilité de myopathie primitive. Il n'y avait pas d'anomalie chromosomique.

En résumé, l'on peut dire que l'arthrogrypose constitue en fait un symptôme de la manifestation de différents facteurs entraînant une immobilisation de l'embryon in utero. Ces facteurs peuvent atteindre le système nerveux central ou périphérique, la jonction neuro-musculaire, les muscles squelettiques. La nature de ces facteurs peut quelquefois être génétique mais, dans la plupart des cas, elle nous échappe encore (cf. Drachman 1971). Malheureusement, il n'existe pas encore de critère infallible permettant de reconnaître si un cas sera génétique ou non à l'exception, de l'*adducted-thumb syndrome*. On pourra cependant s'orienter avec un électromyogramme.

5. LES PARALYSIES CEREBRALES

C'est avec ce diagnostic très imprécis qu'un certain nombre d'enfants arrivent au conseil génétique. Cet état pathologique est dû à toute une série d'étiologies tant exogènes que génétiques entraînant un handicap physique et souvent mental. Dans ces cas, la recherche d'un

facteur exogène, d'un trouble périnatal ou obstétrical, est évidemment capitale. Il est probable que la majeure partie des cas sporadiques leur sont attribuables.

Cependant, il faudra retenir la possibilité de certaines affections monogéniques rares, telles que l'hydrocéphalie liée au sexe, où l'hydrocéphalie peut être peu marquée, le syndrome de Lesch-Nyhan, l'ataxie-télangiectasie, la leucodystrophie type Pelizaeus-Merzbacher, etc.

En tout état de cause, il sera bon de demander au moins un caryotype et des tests de dépistage métabolique chez le patient. Il nous souvient, en effet, qu'un des premiers cas de "paralysé cérébral" venu à notre consultation était un phénylcétonurique dont le diagnostic avait été méconnu jusque là.

Si ces épreuves sont négatives, et en l'absence d'un syndrome reconnaissable, on se trouve devant des cas d'ataxie, ou de spasticité, ou de choréoathétose, pour lesquels il n'est guère possible de se prononcer sur le caractère héréditaire s'il s'agit d'un cas isolé. La consanguinité des parents orientera parfois vers une étiologie récessive.

6. LES EPILEPSIES

Les nombreuses études de l'épilepsie idiopathique qui ont été effectuées jusqu'à présent, inclinent à penser qu'il s'agit actuellement d'une hérédité multifactorielle, avec une base polygénique.

Il est bien connu que des facteurs exogènes interviennent presque exclusivement dans l'étiologie de certaines épilepsies si, notamment, elles sont d'origine traumatique. Dans un certain nombre d'autres cas, l'incidence familiale est certaine et on constate l'absence de facteurs déclenchants nettement apparents: il s'agit de ces épilepsies appelées essentielles ou cryptogénétiques.

On ne pourrait faire mieux que de rappeler ici les convulsions de Hill (1963). Cet auteur écrit que s'il existe une épilepsie chez un des conjoints, si l'EEG de l'autre conjoint est normal, si l'histoire familiale est négative et si le patient a des crises convulsives qui paraissent acquises (épilepsie corticale, focale), le risque qu'un enfant soit atteint d'épilepsie n'est probablement pas plus élevé que 2,5%. Le risque s'accroît si l'épilepsie du patient paraît d'origine génétique (par exemple, histoire familiale positive, EEG montrant des décharges subcorticales de type pointe-onde à la fréquence de 3 par seconde — 3/s. spike and wave). Le risque génétique atteint un maximum, selon Hill, si les deux parents sont épileptiques et montrent tous deux ce type particulier d'EEG centrencéphalique (voir plus bas).

Le risque sera évidemment également accru s'il existe une histoire clinique d'épilepsie chez des collatéraux proches de l'un ou l'autre des conjoints.

Dans certaines familles, l'arbre généalogique montrera parfois une concentration telle d'épileptiques, que l'on pourra baser son conseil génétique sur l'hypothèse d'une hérédité dominante irrégulière avec pénétrance variable.

Les travaux de nombreux auteurs montrent que le risque global qu'un épileptique ait également un enfant atteint, varie entre 2 et 6%, études réalisées en général sur des cas d'épilepsie idiopathique sans que l'on ait tenu compte de la forme de l'EEG.

Actuellement, il est admis que les enfants qui ont quelques convulsions dans l'enfance, même dans le cours d'une maladie fébrile, sont plus prédisposés que d'autres à développer de l'épilepsie. De plus, il y a une augmentation de la fréquence des convulsions et des épilepsies parmi les frères et soeurs de tels enfants. Toutefois, si la première convulsion survient avant l'âge d'un an, il semble que le risque d'épilepsie soit moindre que si elle survient plus tard.

En fait, les risques empiriques varient suivant la variété d'épilepsie. Nous mettons d'emblée à part, les crises épileptiques qui ont une origine monofactorielle tels que la sclérose tubéreuse de Bourneville ou certains spasmes infantiles dépendants d'un phénylcétonurie.

Les études effectuées jusqu'à présent indiquent que trois formes d'épilepsie avec des types électroencéphalographiques bien déterminés ont une incidence familiale nettement accrue. D'où l'intérêt d'obtenir un protocole électroencéphalographique précis pour tout sujet qui consulte pour un pronostic génétique. Dans certains cas même, il serait intéressant d'enregistrer des tracés électroencéphalographiques chez les parents ou les frères et soeurs de ces sujets pour apprécier l'incidence familiale.

Ces trois formes d'épilepsie sont les suivantes:

1. Epilepsie centrencéphalique
2. Epilepsie focale d'origine temporale
3. Myoclonies petit-mal.

1. Les études de la première forme sont surtout dues aux travaux des Metrakos, qui ont été résumées très clairement dans une publication de 1966. *L'épilepsie centrencéphalique* se présente en général comme une épilepsie généralisée commune. Les sujets peuvent être atteints de petit-mal ou avoir à la fois petit-mal et grand-mal. L'affection se manifeste sur l'EEG par la présence de décharges épileptiques généralisées, bilatérales, synchrones et symétriques, en l'absence de toute décharge focalisée. Plus particulièrement, l'EEG montre, sur un fond en général sans particularité, des paroxysmes bilatéraux synchrones de complexes de pointe-onde à 3 cycles par seconde (3 c/s spike and wave) ou des variants atypiques.

Les crises débutent dans l'enfance avec une fréquence maximum de début vers l'âge de

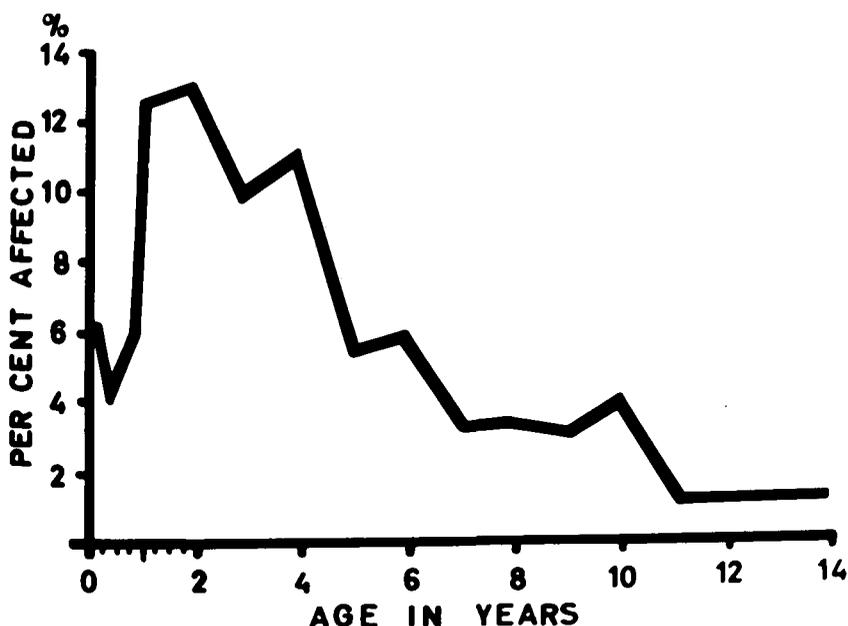


Fig. 6. Variations de l'âge de début de l'épilepsie centrencéphalique. [D'après Metrakos et Metrakos 1966].

1 à 2 ans. Cette fréquence de début diminue alors pour atteindre à peu près 1% à l'âge de 12 à 14 ans (Fig. 6). De cette manière, on peut calculer qu'un sujet qui a atteint l'âge de 12 ans et qui est sous le risque, n'a plus que 3% de probabilité de développer une épilepsie centrencéphalique. Par contre, à l'âge d'un an, ce risque est de 72%.

Dans cette forme d'épilepsie, les Metrakos ont montré que le risque pour les frères et soeurs ou pour les enfants d'un sujet atteint était de l'ordre de 8% de présenter un jour une crise d'épilepsie généralisée de type centrencéphalique. Si l'on englobe toutes les attaques convulsives, quelle qu'en soit la cause, le risque est un peu plus élevé, soit 12% (Tableau 4).

TABLEAU 4
RISQUES DE RÉCIDIVE D'ÉPILEPSIE (%)

Pathologie du proposant	Risque pour frères et soeurs		Risque pour fils et filles		
Epilepsie idiopathique	1,5-5 bas si le deux parents ne sont pas atteints; élevé si l'un des parents est atteint		3-6		
Epilepsie centrencéphalique (EEG: 3/s spikes and waves)	8 (13 si l'un des parents est atteint) épilepsie d'origine centrencéphalique		8		
	12 une ou plusieurs convulsions, sans considérer la cause		12		
Epilepsie focale d'origine temporale (EEG: mid-temporal spikes)	à peu près comme pour l'épilepsie centrencéphalique				
Myoclonies petit-mal (EEG: multiple spikes et/ou spikes-and-wave complex)		Frère	Soeur	Fils	File
	Tous les proposant:	4,2	4,6 (% observé)	1,8	9,8
	Hommes:	2,1	2,3 (% corrigé)	0,0	9,7
	Femmes:	7,7	8,7 pour l'âge)	9,7	34,4

En outre, la fréquence d'anomalies visibles seulement à l'EEG chez les sujets apparentés au 1er degré, soit les géniteurs, les frères, soeurs ou enfants d'un malade est de l'ordre de 35%.

On peut de plus nuancer le conseil génétique comme l'indique le Tableau 5, en fonction de l'âge de début chez le proband, de la présence d'un parent atteint, de l'existence ou non de crises chez le sujet lui-même à un âge déterminé.

En effet, comme nous l'avons dit plus haut, plus le sujet sous le risque avance en âge, sans présenter d'attaques, plus le risque décroît puisqu'il devient inférieur à 1% après l'âge de 10 ans. En outre, si son EEG est normal au cours de l'âge le plus exposé, le risque est également inférieur à 1%.

2. Un deuxième type d'épilepsie paraît également lié à une fréquence familiale accrue. Il s'agit d'une variété qui a son incidence maximum à l'âge de 10 ans, qui s'accompagne de grand-mal ou d'attaques partielles et est associé à un EEG marqué par des pointes à origine temporale-focale (*temporal-central focal epilepsy*).

L'étude de l'hérédité repose sur les travaux de Bray et al. en 1965 qui ont trouvé un EEG

TABLEAU 5

RISQUE D'ÉPILEPSIE DE TYPE CENTRENCÉPHALIQUE POUR UN SUJET AYANT UN GÉNITEUR OU UN FRÈRE OU SOEUR ATTEINT

[D'après Metrakos et Metrakos 1966]

	%
Risque général	8
Début chez le parent atteint avant l'âge de 2½ ans	10
Début chez le parent atteint après l'âge de 2½ ans	6
Frère ou soeur et un géniteur atteints	13
Frère ou soeur atteint, géniteurs sains	7
Pas de crises jusqu'à l'âge de 1 an	6
Pas de crises jusqu'à l'âge de 6 ans	2
Pas de crises jusqu'à l'âge de 10 ans	< 1
EEG négatif à l'âge de 5-15 ans	< 1
Le parent atteint est un jumeau MZ	> 80

similaire chez 13% des parents et chez 16% des frères et soeurs des sujets atteints. Pourtant seul un petit nombre de parents ou collatéraux porteurs de cet EEG, développe des crises convulsives.

L'incidence familiale et l'influence de l'âge sont très semblables à celles que l'on trouve dans le type centrencéphalique et il faut remarquer d'ailleurs que les mêmes auteurs ont trouvé, parmi les collatéraux de leurs probands avec EEG de type temporal-focal, 19% des parents et 9% des frères et soeurs montrant un EEG de type centrencéphalique. Il existe donc clairement une relation entre les deux types de tracés qui ont tous deux une base génétique, probablement polygénique.

Les risques empiriques peuvent être considérés comme voisins de ceux de l'épilepsie centrencéphalique.

A noter également que dans les deux types d'affection, les crises tendent à devenir moins fréquentes avec l'âge et à s'arrêter chez l'adulte.

3. *Myoclonies petit-mal*. Il s'agit d'une myoclonie épileptique massive bilatérale, toujours accompagnée, sur l'EEG, par une poly-pointe ou poly-pointe onde bilatérale, synchronisée et symétrique. Ces myoclonies s'observent presque exclusivement chez des sujets présentant d'autre part des crises de grand-mal ou des absences de petit-mal au cours d'une épilepsie généralisée commune. On nomme encore cette affection petit-mal impulsif, terme considéré comme impropre.

Cette forme particulière a fait l'objet d'un travail récent de Tsuboi et Christian (1973). Les crises débutent en général entre l'âge de 12 et 19 ans. Le spasme myoclonique survient soudainement, s'étendant depuis les épaules jusque dans les bras comme un courant électrique, causant parfois la chute du patient qui conserve en général une conscience claire ou légèrement diminuée. Les crises surviennent peu de temps après le réveil et sont facilement provoquées par une perte de sommeil ou l'ingestion d'alcool. Ici encore, comme dans les cas précédents, on ne trouve pratiquement pas de facteurs exogènes.

On constate que 90% des sujets atteints ont eu leur première crise avant l'âge de 20 ans et que, d'autre part, la même proportion est atteinte de grand-mal, lors du réveil, associé à ce petit-mal impulsif.

Les risques empiriques observés varient suivant le sexe. Il paraît plus grand chez les collatéraux de probands féminins (Tableau 4). Le risque pour des frères et soeurs est de 4,2 ou 4,6%, la différence n'étant pas significative. Pour un fils, il est de 1,8%, mais pour une fille, il peut atteindre 9,8%.

Tsuboi et Christian ont même corrigé leurs pourcentages en fonction de l'âge de début de l'affection et de l'âge auquel est considéré le proband. Ces résultats corrigés donnent jusqu'à un chiffre de risque de 34,4% pour la fille d'un proband féminin.

Les anomalies de l'EEG sont fréquentes parmi les membres de la famille de ces sujets et les chiffres corrigés des auteurs montrent, suivant le sexe du proband ou le sexe du sujet sous le risque, des chiffres allant de 23,5% pour le fils d'un proband mâle à 46% pour la fille d'un proband féminin. Ces pourcentages comprennent les sujets qui ont déjà eu des crises exprimées cliniquement.

En résumé, il faut donc retenir que toutes les formes d'épilepsie ne sont pas génétiquement identiques, qu'une anamnèse et un arbre généalogique fouillés sont nécessaires lors du conseil génétique, et que l'examen électroencéphalographique des sujets atteints et même de certains membres de leur famille et notamment du conjoint pourra être très utile pour fixer un risque, qui dans certains cas ne sera pas négligeable et pourrait conduire à déconseiller une procréation.

Pour en terminer avec l'épilepsie, il est bon de rappeler que les médicaments anticonvulsivants ont été accusés d'action tératogène au cours de ces dernières années. La fréquence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques ayant absorbé de tels médicaments pendant la grossesse est en effet accrue, de 2 à 8 fois par rapport aux contrôles (Elshove et Van Eck 1971, Speidel et Meadow 1972, Koppe et al 1973). Ces malformations surviennent, semble-t-il, chez les femmes qui ont absorbé du phénobarbital et des hydantoïnes ou de la triméthadione. L'effet nocif de ce dernier produit avait déjà été souligné par German et al. (1970).

L'action tératogène serait imputable à une déplétion maternelle en acide folique. Aussi Elshove et Van Eck (1971) proposent-ils l'adjonction en petites doses d'acide folique aux médicaments anti-épileptiques au cours de la grossesse, puisqu'il n'est pas prudent d'interrompre le traitement anticomitial pendant celle-ci. Peut être pourrait-on essayer de diminuer les doses d'anticonvulsivants ou se limiter au phénobarbital.

Le traitement épileptique est également accusé de provoquer des hémorragies spontanées graves chez les nouveau-nés. Ce fait justifierait l'administration préventive de vitamine K aux nouveau-nés de mères épileptiques (Todorov 1973).

10. CONCLUSIONS GENERALES

Le conseil génétique en neurologie n'a pu être qu'incomplètement abordé dans ce rapport étant donné la complexité et surtout l'étendue des problèmes posés par cette démarche médicale.

Il est à peine besoin de répéter qu'un diagnostic exact de l'affection en cause, y compris son étiologie, est absolument nécessaire pour formuler un pronostic génétique adéquat. A ce point de vue, un fichier des maladies génétiques de la population étudiée est des plus utiles, car il permet de connaître en tout temps les personnes qui se trouvent sous un risque

génétiq ue donné et autorise un diagnostic précoce de certaines affections, alors que les symptômes ne sont qu'ébauchés, comme dans le cas de la chorée de Huntington.

Il importera que le généticien connaisse tant la *variabilité* clinique des syndromes génétiques que l'*hétérogénéité* génétique de troubles héréditaires qui sont cliniquement très semblables. L'établissement d'un arbre généalogique complet est évidemment indispensable, car il permettra d'apprécier le contexte pathologique familial et d'en tirer parfois des indications précieuses.

Il est aussi nécessaire que le conseiller génétique ait accès à une bibliothèque médicale bien fournie, car les descriptions de syndromes génétiques rares se trouvent dans des revues très diverses.

On fait souvent le reproche aux généticiens de passer leur temps à l'affût de maladies exceptionnelles, un peu comme des chasseurs de papillons rares. C'est vrai sans aucun doute, mais cette connaissance de la "syndromologie" aussi désuète qu'elle puisse paraître, est, je crois, indispensable pour le but que nous poursuivons et qui est, finalement, de donner aux parents d'un enfant atteint un avis fondé sur le risque de récurrence d'une anomalie dans leur progéniture.

Chacun de nous sait l'angoisse qu'une telle situation engendre, surtout quand la maladie touche un être humain dans ce qu'il a de plus noble, de plus essentiel, son système nerveux. C'est grâce à nos connaissances et aux efforts que nous faisons pour les développer que nous arriverons de plus en plus à alléger le poids de cette anxiété, et à fournir une réponse satisfaisante aux problèmes d'eugénisme que les familles nous posent.

BIBLIOGRAPHIE

- Adams R.D., Denny-Brown D., Pearson C.M. 1962. Diseases of Muscle. New-York: Hoeber.
- Barbeau A., Brunette J.R. (eds.) 1969. Progress in Neuro-Genetics. Proc. 2nd Int. Congr. Neuro-Genet. Neuroophthalmol. of the World Federation of Neurology, Montreal 1967. Vol. I. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, Int. Congr. Ser. n. 175.
- Becker P.E. 1964. Dominant erbliche Myodysplasia fibrosa multiplex (dominante arthrogryposis). P.E. Becker (ed.): Humangenetik — Ein kurzes Handbuch in 5 Bänden. [p. 459]. Stuttgart: Thieme.
- Bickers D.S., Adams R.D. 1949. Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus. Brain, 72: 246-262.
- Brandon M.W.G., Kirman B.H., Williams C.E. 1959. Microcephaly. J. Ment. Sc., 105: 721.
- Bray P.F., Wiser W.C., Wood M.C., Pusey S.B. 1965. Hereditary characteristics of familial temporal-central focal epilepsy. Pediatrics, 36: 207-212.
- Brock J.H., Sutcliffe R.G. 1972. Alpha-foetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina-bifida. Lancet, 2: 197-199.
- Bunday S., Evans K. 1969. Tuberosus sclerosis: a genetic study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 32: 591-603.
- Burguet W., Hennen G., Chantraine A., Dodinval P. 1967. Maladie de Charcot-Marie-Tooth dans une famille belge. Fréquence relative du pied creux et des anomalies de la conduction nerveuse. J. Neurol. Sci., 4: 559-570.
- Campbell S., Holt E.M., Johnstone F.D., May P. 1972. Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management. Lancet, 2: 1226-1227.
- Campbell S. 1973. Ultrasonic detection of fetal abnormality. Abstracts 4th Int. Conf. Birth Defects [p. 13]. Excerpta Medica, Int. Congr. Ser. n. 297.
- Carter C.O., David P.A., Laurence K.M. 1968. A family study of major central nervous system malformations in South Wales. J. Med. Genet., 5: 81-106.
- Carter C.O., Fraser-Roberts J.A. 1967. The risk of recurrence after two children with central-nervous-system malformations. Lancet, 1: 306-308.
- Christian J.C., Andrews P.A., Conneally P.M., Muller J. 1971. The adducted thumbs syndrome. An autosomal recessive disease with arthrogryposis, dysmyelination, craniostenosis and cleft palate. Clin. Genet., 2: 95-103.
- Clow C.L., Fraser F.C., Laberge C., Scriver C.R. 1973. On the application of knowledge to the patient with genetic disease. In A.G. Steinberg and A.G. Bearn (eds.): Progress in Medical Genetics [Vol. 9, pp. 159-213]. New York and London: Grune & Stratton.

- Crowe F.W., Schull W.J., Neel J.V. 1956. A Clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis. Springfield: C.C. Thomas.
- DodINVAL P., Clement-Van Leeuw L., Obee F., Parent M.T. 1972. La consultation de génétique médicale au service de génétique humaine. Fonctionnement et résultats. *Rev. Med. Liège*, 27, Suppl. 1: 141-147.
- Drachman D.B., Banker B.Q. 1961. Arthrogryposis multiplex congenita. *Arch. Neurol.*, 5: 77.
- Drachman D.B. 1971. The syndrome of arthrogryposis multiplex congenita. *Birth Defects*, 7, n. 2: 90-97.
- Dubowitz V. 1967. Hereditary proximal spinal muscular atrophy—single or multiple genes? In: Barbeau et Brunette 1969, p. 789.
- Elshove J., Van Eck J.H.M. 1971. Aangeboren misvormingen, met name gespleten lip met of zonder gespleten verhemelte, bij kinderen van moeders met epilepsie. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 115: 1371-1375.
- Falek A. 1969. Preclinical detection of Huntington's chorea—Preliminary report. In: Barbeau et Brunette 1969, pp. 529-533.
- Fanconi G. 1934. Zur Diagnose und Therapie hydrozephalischer und verwandter Zustände. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 64: 214.
- Ferguson-Smith M. 1973. Spina-bifida: early detection by amniotic fluid alpha-fetoprotein followed by termination of pregnancy. Abstracts 4th Int. Conf. Birth Defects. [p. 1]. *Excerpta Medica*, Int. Congr. Ser. n. 297, Suppl.
- Fowler M., Brown C., Cabrera K.F. 1971. Hydrencephaly in a baby after an aircraft accident to the mother: case report and autopsy. *Pathology*, 3: 21-30.
- Frézal J., Kelley J., Guillemot M.J., Lamy M. 1964. Anencephaly in France. *Am. J. Hum. Genet.*, 16: 336-350.
- German J., Kowal A., Ehlers K.H. 1970. Trime-thadione and human teratogenesis. *Teratology*, 3: 349-362.
- Hill D. 1963. Epilepsy: clinical aspects. In G. Hill and G. Parr (eds.): *Electroencephalography* [pp. 250-294]. London: Mac Donald.
- Husquinet H. 1970. La Chorée de Huntington dans Quatre Provinces Belges. Étude Historique et Épidémiologique. Rapport de Neurologie du 62e Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française. [pp. 183-212]. Paris: Masson et Cie.
- Husquinet H. 1973. Epidemiology and history of Huntington's chorea in Belgium. In A. Barbeau, T.N. Chase, and G.W. Paulson (eds.): *Advances in Neurology. Huntington's Chorea 1872-1972*. [Vol. 1, pp. 245-252]. New York: Raven Press.
- Husquinet H., Franck G., Vranckx C. 1973. Detection of future cases of Huntington's chorea by the L-DOPA load test: experiment with two monozygotic twins. In A. Barbeau, T.N. Chase, and G.W. Paulson (eds.): *Advances in Neurology. Huntington's Chorea 1872-1972*. [Vol. 1, pp. 301-310]. New York: Raven Press.
- Klawans H.L., Paulson G.W., Barbeau A. 1970. Predictive test for Huntington's chorea. *Lancet*, 2: 1185-1186.
- Koppe J.G., Bosman W., Oppers V.M., Spaans F., Kloosterman G.J., De Bruijne J.L. 1973. Epilepsy and congenital malformations. Abstracts 4th Int. Conf. Birth Defects. [p. 52]. *Excerpta Medica*, Int. Congr. Ser. n. 297.
- Lebenthal E., Shochet S.B., Adam A., Seelenfreund M., Fried A., Najenson T., Sandbank U., Matoth Y. 1970. Arthrogryposis multiplex congenita: twenty three cases in an Arab kindred. *Pediatrics*, 46: 891-899.
- Lorber J. 1965. The family history of spina-bifida cystica. *Pediatrics*, 35: 589-595.
- Lorber J., Levick K. 1967. Spina-bifida cystica. Incidence of spina-bifida occulta in parents and in controls. *Arch. Dis. Child.*, 42: 171-173.
- Löwenthal A. 1954. Un groupe hérédo-dégénératif nouveau: les myoscléroses hérédo-familiales. *Acta Neurol. Belg.*, 54: 155-165.
- Martin-Sneessens L. 1962. Formes à évolution très prolongée de l'amyotrophie spinale de Werdnig-Hoffmann. *J. Genet. Hum.*, 11: 251-269.
- Martin C., Got M., Babin J.P., Cazauran J.M. 1971. Hydrocéphalie familiale, maladie héréditaire récessive gonosomique (syndrome de Bickers et Adams). *Arch. Fr. Pédiatr.*, 28: 971-974.
- Masterson J.G. 1962. Empiric risk, genetic counseling and preventive measures in anencephaly. *Acta Genet.*, 12: 219-229.
- Metrakos J.D., Metrakos K. 1966. Childhood epilepsy of subcortical ("centrencephalic") origin. *Clin. Pediatr.*, 5: 536-542.
- Miller J.R., Fraser F.C., Mc Evan D.W. 1962. The frequency of spina-bifida occulta and rib anomalies in the parents of children with spina-bifida aperta and meningocoele. *Am. J. Hum. Genet.*, 14: 245-248.
- Miller R.W., Blot W.J. 1972. Small head size after in-utero exposure to atomic radiation. *Lancet*, 2: 784.
- Munsat T.L., Woods R., Fowler W., Pearson C.M. 1969. Neurogenic muscular atrophy of infancy with prolonged survival. The variable course of Werdnig-Hoffmann disease. *Brain*, 92: 9-24.
- Nance W.E. 1969. Anencephaly and spina-bifida: a possible example of cytoplasmic inheritance in man. *Nature*, 224: 373-375.
- Nevin N.C., Pearce W.G. 1968. Diagnostic and genetical aspects of tuberous sclerosis. *J. Med. Genet.*, 5: 273-280.
- Pfeiffer R.A., Hüther W. 1963. Trisomie des Chromosomes n. 18 unter dem Bild einer Arthrogryposis multiplex congenita. *Med. Klin.*, 58: 1110.
- Philippart M. 1961. Neurofibromatose héréditaire à large spectre phénotypique. *J. Genet. Hum.*, 10: 338-346.
- Post R.H. 1966. Pilot study: population differences in the frequency of spina-bifida occulta. *Eugen. Quart.*, 13: 341-352.
- Poswillo D.E., Sopher D., Mitchell S. 1972. Experimental induction of foetal malformation with

- "blighted" potato: a preliminary report. *Nature*, 239: 462-464.
- Pratt R.T.C. 1967. *The Genetic of Neurological Disorders* [p. 49]. London: Oxford University Press.
- Reed T.E., Chandler J.H. 1958. Huntington's chorea in Michigan. I. Demography and genetics. *Am. J. Hum. Genet.*, 10: 201-225.
- Renwick J.H. 1972. Hypothesis: anencephaly and spina-bifida are usually preventable by avoidance of a specific but unidentified substance present in certain potato tubers. *J. Prev. Soc. Med.*, 26: 67.
- Sareen C.K., Ruvalcaba R.H.A., Scotvold M.J., Mahoney C.P., Kelley V.C. 1972. Tuberous sclerosis: clinical, endocrine and metabolic studies. *J. Am. Med. Ass.*, 123: 34-39.
- Schmorl G., 1959 cité in Post 1966.
- Scrimgeour J.B. 1973. Fetoscopy. Abstracts 4th Int. Conf. Birth Defects. [p. 13]. *Excerpta Medica, Int. Congr. Ser. n. 297*.
- Smithells R.W., Chinn E.R., Franklin D. 1964. Anencephaly in Liverpool. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 6: 231-240.
- Speidel B.D., Meadow S.R. 1972. Maternal epilepsy and abnormalities of the foetus and new born. *Lancet*, 2: 839-843.
- Stevenson A.C., Johnston H.A., Stewart M.I.P., Golding D.R. 1966. Congenital malformations. A report of a study of series of consecutive births in 24 centres. *Bull. W.H.O., Suppl. Vol. 34: 25-35*.
- Stevenson A.C., Davison B.C.C. 1970. *Genetic Counselling*. London: Heinemann Medical Books Ltd.
- Sutow W.N., Pryde A.W. 1956. Incidence of spina-bifida occulta in relation to age. *Am. J. Dis. Child.*, 91: 211-217.
- Todorov A. 1973. Les anticonvulsivants sont-ils tératogènes? *Méd. et Hyg.*, 31: 903.
- Tsuboi T., Christian W. 1973. On the genetic of the primary generalized epilepsy with sporadic myoclonias of impulsive petit-mal type. *Human-genetik*, 19: 155-182.
- Tünfte W. 1964. Zur Häufigkeit der Anencephalie und Spina-bifida aperta in Regierungsbezirk Münster. *Z. Menschl. Vererb. Konstitutionslehre*, 37: 525-530.
- Warkany J. 1971. *Congenital Malformations*. [pp. 1260-1265]. Chicago: Year Book Medical Publisher.
- Williamson E.M. 1965. Incidence and family aggregation of major congenital malformations of central nervous system. *J. Med. Genet.*, 2: 161-172.
- Winsor E.H., Murphy E.G., Thompson M.W., Reed T.E. 1971. Genetics of childhood spinal muscular atrophy. *J. Med. Genet.*, 8: 143-148.