

ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

Volumen XIII

N. 4 - Octobris 1964

La Complexe Contribution du Génotype à la Prédisposition Morbide¹

(Le rôle de la prédisposition dans la tuberculose, la silicose
et les maladies allergiques)

L. Gedda

Directeur de l'Institut de Génétique Médicale « G. Mendel », Rome

Sous la dénomination de Génétique Médicale, la Génétique est devenue, depuis peu, une branche de la Médecine. Il ne faudrait cependant pas considérer la Génétique Médicale comme étant une spécialisation de la Médecine ainsi que l'est, par exemple, l'hématologie qui traite les maladies du sang. La Génétique Médicale est plutôt une discipline générale s'intéressant à toute la pathologie humaine parce que, dans toutes les manifestations morbides, des caractères héréditaires peuvent être découverts et étudiés. En général, tout ce qui est héréditaire est, en même temps, hérité et héritable. Il s'ensuit que chaque maladie a une dimension inter-humaine qui est essentielle à la complète connaissance de la maladie elle-même, soit du point de vue théorique que clinique. Aucune maladie n'est la maladie d'un individu singulier mais elle est, pour une plus ou moins grande partie, la maladie d'un *philum* familial. Permettez-moi de rappeler une phrase célèbre d'Ambroise Paré: « Il n'y a pas des maladies, mais des malades » — disait-il. La Génétique Médicale nous invite à modifier cet aphorisme de la façon suivante: « Il n'y a pas des maladies, mais des familles de malades ».

Nous considérerons dans un autre rapport certains aspects pratiques dérivant de cette affirmation. Maintenant nous envisagerons un aspect doctrinal fort important de cette universelle compétence nosologique de la Génétique; compétence universelle, car elle s'étend à tous les domaines de la pathologie humaine.

¹ Rapport au Séminaire de Génétique Humaine Appliquée organisé par le C.I.O.M.S. à Copenhague du 25 au 29 août 1964.

A côté du secteur, toujours plus étendu, des maladies héréditaires « sensu strictiori » se déploie le très vaste champ des maladies auxquelles le génotype apporte une contribution causale d'une importance plus ou moins grande, mais toujours essentielle, c'est-à-dire *nécessaire*, bien qu'insuffisante à produire à elle seule la maladie en question. Nous nous trouvons en une condition étiologique à propos de laquelle l'on pourrait invoquer la conception juridique de la « cause concomitante », c'est-à-dire d'une cause nécessaire mais pas suffisante à produire un effet déterminé. En fait, il y a des maladies qui réclament un génotype particulier pour se déclarer et se développer sans que, toutefois, ce génotype soit suffisant pour les produire, si aucune cause externe n'intervient; cause qui, à son tour, est nécessaire mais insuffisante à elle seule.

Ce type de pathologie n'est pas celui des maladies héréditaires « sensu strictiori »; parce que, pour celles-ci, le génotype est nécessaire et est, habituellement, suffisant pour produire la maladie. Les maladies dont nous nous occupons sont, au contraire, celles où la contribution du génotype consiste en une « prédisposition » à la maladie. Nous les appelons « maladies mixtes », justement parce que la cause est en même temps exogène et endogène, paratypique et génotypique. La pathologie héréditaire de la « prédisposition » porte très loin la Génétique Médicale, l'amenant à s'occuper de maladies qui, phénotypiquement, sont traitées par des branches particulières de la Médecine, comme la clinique des maladies infectieuses ou la médecine du travail. La prédisposition, étudiée génétiquement, dilate énormément la compétence de la Génétique Médicale, mais il faut, dès maintenant, délimiter ce concept de prédisposition morbide afin d'éviter toute confusion. Nous réservons ce terme de « prédisposition » aux maladies mixtes, c'est-à-dire à celles dont le mécanisme étiologique demande la présence d'un génotype spécifique mais aussi la co-participation causale du milieu, qu'elle soit microbienne, virale, antigénique ou autre. Nous ne parlerons donc pas de prédisposition dans le cas de maladies héréditaires proprement dites; nous ne dirons jamais, par exemple, qu'un sujet est prédisposé à l'hémophilie, ou à l'anémie de Cooley, ou encore à l'épilepsie. D'autres termes doivent être employés quand les maladies héréditaires « sensu strictiori » ne sont pas cliniquement pénétrées ou exprimées.

Avant de passer à un exposé sommaire des interprétations fournies par la Génétique à l'égard des prédispositions morbides, je voudrais souligner des faits concrets.

J'aimerais, tout d'abord, résumer des recherches que j'ai fait en collaboration avec Volta, Bresadola et Brenci à l'*Istituto Sanatoriale Forlanini* de Rome, le plus important des hôpitaux italiens pour le traitement de la tuberculose. La tuberculose est une maladie conditionnée par un microbe, au point que, depuis la découverte de Koch jusqu'à aujourd'hui, l'étiologie exogène a été considérée prévalente, de façon que volontiers les phtisiologues ont abandonné aux mains des historiens de la Médecine les opinions qui, remontant bien avant 1882, soutenaient que l'infection tuberculeuse était un fait familial. Ayant la possibilité de disposer des Archives Cliniques de l'*Istituto Forlanini*, nous en avons profité pour organiser une recherche s'étendant à un laps de temps de 25 ans, allant de 1935 à 1960, et se basant sur 58.872



Fig. 1. D. Clara



Fig. 2. D. Ines

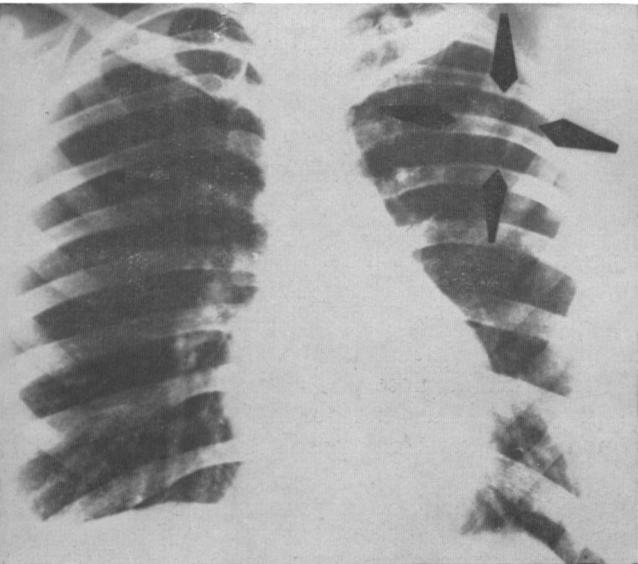


Fig. 3. D. Clara

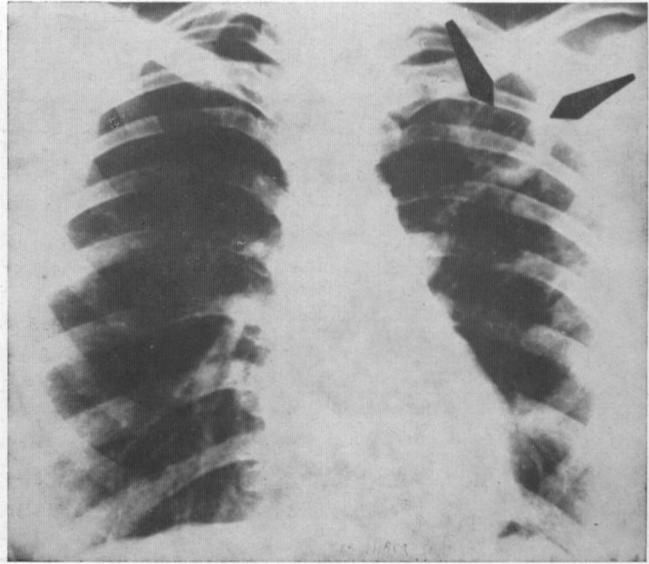


Fig. 4. D. Ines

malades hospitalisés. Dans cette masse, nous avons recherché les frères, c'est-à-dire ces groupes de membres d'une même fratrie qui, étant atteints de tuberculose pulmonaire, furent hospitalisés à l'Istituto Forlanini, soit en même temps, soit à des époques différentes. Nous avons trouvé 447 couples de frères nés singulièrement. Dans l'ensemble, donc, nous avons situé 894 malades pouvant être utiles à notre exploration génétique de la maladie tuberculeuse. Nous avons analysé les documents cliniques de chacun de ces malades et nous avons relevé les informations suivantes: A) l'âge du patient au moment du diagnostic de tuberculose pulmonaire; B) si les frères cohabitaient ou non, quand la maladie s'est manifestée chez le premier d'entre eux; des documents cliniques, et tout spécialement des radiographies, nous avons tiré d'autres informations ponctuelles: C) la forme clinique (c'est-à-dire s'il s'agissait de tuberculose pulmonaire à prépondérance exsudative ou productive); D) la localisation (c'est-à-dire le lobe pulmonaire primitivement touché).

Ayant aussi repéré de nombreuses couples de jumeaux, nous nous sommes trouvés en face de cas très significatifs, tels que celui d'un couple de jumelles MZ de 27 ans chez lesquelles la lésion spécifique est presque identique (cfr. figs. 1, 2, 3, 4). Des rapports de ce genre ont déjà été diligemment étudiés et publiés il y a quelques années par Diehl et von Verschuer, Mitschrich, ainsi que par nous mêmes. C'est pour cette raison que nous ne nous sommes pas arrêtés à l'analyse du matériel fourni par les jumeaux, de même que, pour le moment, nous n'avons pas considéré les nombreux groupes de 3 frères, ou plus, atteints de tuberculose. Nous avons, au contraire, orienté notre recherche sur le matériel, beaucoup plus considérable, que représentaient les 447 couples de frères mono-nés tuberculeux.

Nous nous sommes servis, tout d'abord, de ce matériel indépendamment de l'affinité génétique, au cas où un accouplement casuel des sujets étudiés se fût vérifié. Les valeurs théoriques furent calculées partant de l'âge du sujet à l'apparition de la tuberculose pulmonaire, de la forme clinique de la maladie et du lobe pulmonaire foyer de départ de la tuberculose. Les calculs de la fréquence théorique furent ainsi effectués dans le cas de « cohabitation » des frères et dans celui de « non-cohabitation ». Les comparaisons entre valeurs expérimentales et valeurs théoriques viennent présentées sous forme de graphiques, dans le cas de cohabitation ou de non-cohabitation, pour les catégories que nous avons considéré: âge au début, forme clinique et localisation.

Les graphiques reflétant les concordances et discordances chez les couples de frères d'après les classes d'âge du début (cfr. fig. 5) se rapportent à trois divisions: la première correspond à un début entre 12 et 18 ans; la seconde, entre 19 et 30; la troisième entre 30 et 50. La comparaison entre frères peut, à son tour, mettre en évidence trois possibilités indiquées par le graphique: première possibilité, pleine concordance; c'est-à-dire que chez les deux frères la tuberculose prit naissance dans la même division d'âge (rectangles rayés obliquement); deuxième possibilité, discordance pour une division d'âge (rectangles quadrillés); troisième possibilité, discordance pour deux divisions (rectangles noirs).

Il est facile de remarquer que, pour l'âge de l'apparition, la concordance est

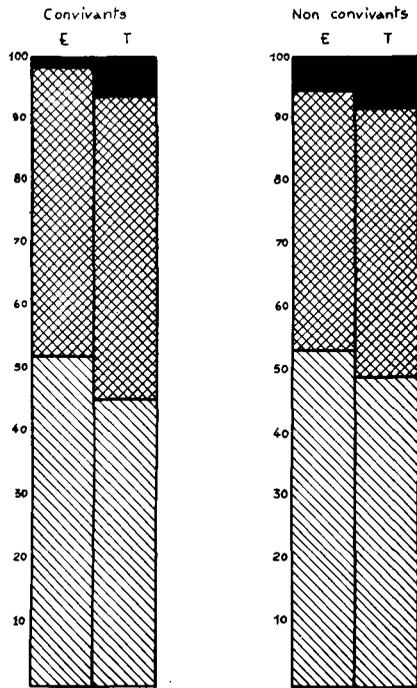


Fig. 5. Concordances et discordances pour la TBC chez les couples de frères d'après les classes d'âge

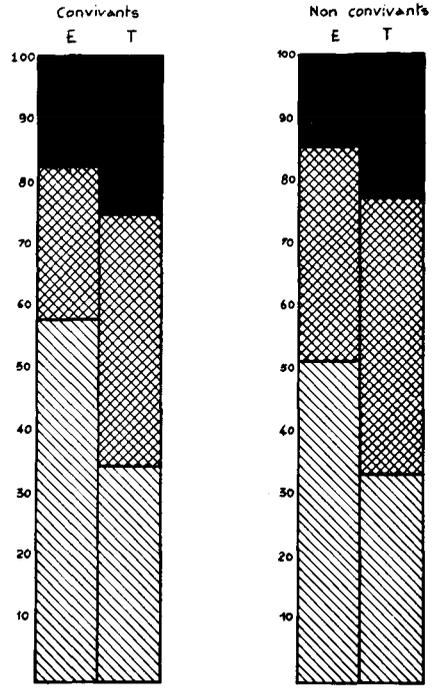


Fig. 6. Concordances et discordances pour la TBC chez les couples de frères d'après la forme clinique

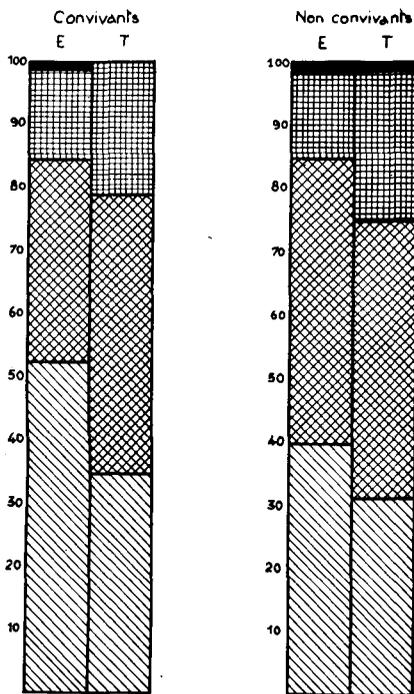


Fig. 7. Concordances et discordances pour la TBC chez les couples de frères d'après la localisation

E = Expérimentale
T = Théorique

- Concordances
- Discordances pour 1 classe
- Discordances pour 2 classes

d'un pourcentage nettement plus élevé dans la réalité (Concordance Expérimentale (= E) qu'on aurait pu le supposer des valeurs attendues (Concordance Théorique = T); il en suit une diminution des discordances pour une division d'âge, qui va s'accroissant pour deux divisions. Le phénomène de l'augmentation de la concordance pour l'âge du début, pour les couples de frères par rapport aux couples casuels, se répète aussi bien en cas de couples cohabitants que non-cohabitants et elle semble un peu plus marquée dans les premiers que dans les seconds.

Les graphiques se référant à la forme clinique de la tuberculose pulmonaire (cfr. fig. 6) partent de trois informations qui ont donné lieu aux trois divisions suivantes: première division, forme exsudative; deuxième division, forme productive; troisième division, indéterminée, constituée par des cas au point de vue de la forme clinique « inconnus », en italien « non so ».

Dans ces graphiques, les rectangles rayés obliquement indiquent le pourcentage des couples chez lesquels la tuberculose pulmonaire présente la même forme clinique pour les deux frères. Les rectangles quadrillés indiquent le pourcentage de couples où l'un des frères présentait la forme exsudative, et l'autre la forme productive. Les rectangles noirs indiquent le pourcentage de couples où la forme de la tuberculose n'a pas été diagnostiquée.

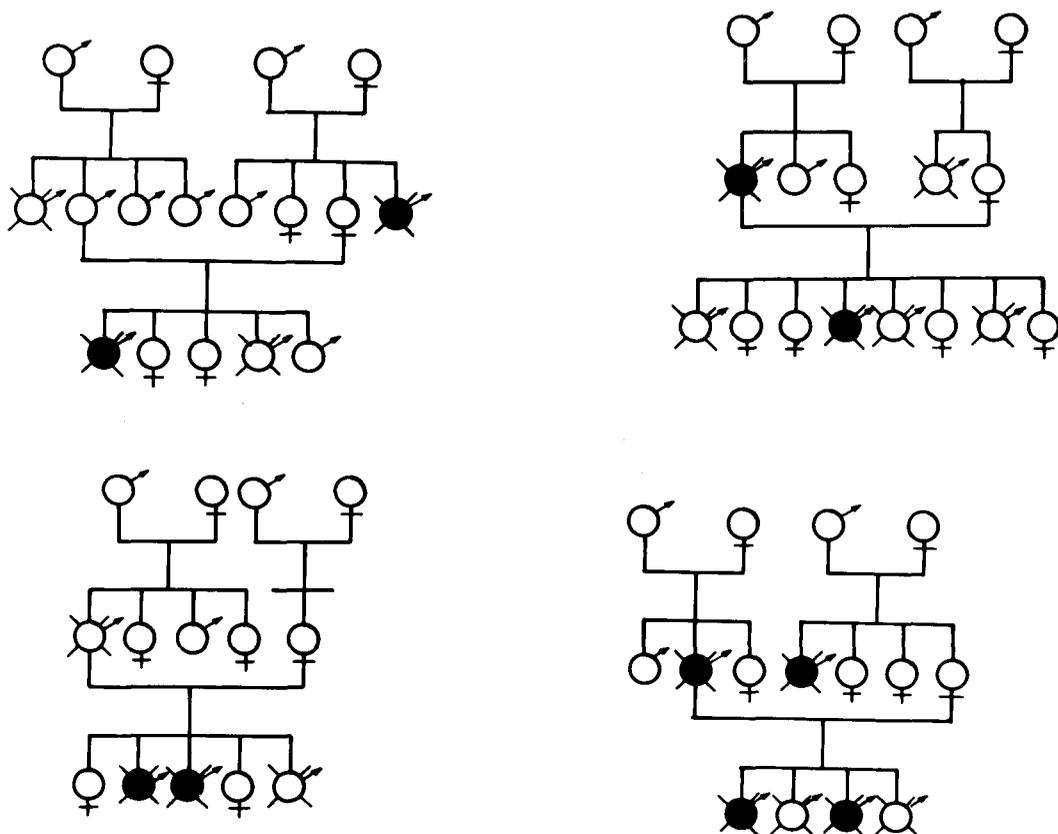
Ces graphiques, relatifs à la forme clinique, font ressortir de façon frappante, bien davantage encore que les graphiques de l'âge de l'apparition, la suprématie de la concordance dans le cas de couples de frères par rapport aux couples casuels, ce qui amène à une correspondante et encore plus grande réduction des autres deux divisions. Ici encore les valeurs de majeure concordance, en cas d'affinité génotypique (c'est-à-dire, couples fraternels) sont un peu plus marquées en cas de cohabitation des frères atteints.

En ce qui concerne les graphiques se rapportant à la localisation pulmonaire (cfr. fig. 7), les trois divisions sont les suivantes: première division, lobe gauche; deuxième, lobe droit; troisième, début bilatéral. Le rayage oblique représente la concordance de division entre deux frères; les rectangles quadrillés, la discordance impliquant que l'un des frères présente une localisation monolatérale et l'autre bilatérale; les rectangles pleins ici encore, le cas où l'un des frères a été diagnostiqué et l'autre non, au point de vue de la localisation.

Comme il est facile de voir, la concordance est là-aussi caractéristique chez les couples fraternels, soit en cas de cohabitation que de non-cohabitation, et le phénomène d'une majeure concordance en cas de cohabitation est ici plus accentué.

Dans le travail original, la comparaison entre les valeurs réelles et les valeurs théoriques a été élaborée par le calcul du χ^2 et évaluée par le calcul de la probabilité casuelle. Cela va d'une valeur inférieure à 5% à une valeur inférieure à 1%/100; donc, dans chaque cas, l'écart est significatif. On peut remarquer, et il en vaut la peine, que les plus basses valeurs de p (<1%/100) correspondent à la forme clinique, c'est-à-dire au type de réactivité du parenchyme pulmonaire vis-à-vis du bacille de Koch.

La conclusion dérivant de cette recherche est que les sujets ayant une affinité



Figs. 8, 9, 10, 11

 Mineurs
 Silicotiques

génomique à haut degré qui, en cas de frères mono-nés, est évaluée en moyenne à 50% présentent une affinité d'un degré plus élevé dans le développement de la maladie tuberculeuse, par rapport aux sujets qui, bien qu'étant malades de tuberculose pulmonaire, ne sont pas des consanguins. La concordance affecte l'âge où la maladie débute, le district pulmonaire où survient le foyer de la réinfection et, surtout, la forme de réaction du tissu attaqué par le bacille tuberculeux. Les chiffres démontrent donc que le germe rencontre un terrain quantitativement et qualitativement prédisposé dans le sens d'une vulnérabilité spécifique à l'égard de l'infection tuberculeuse *quoad tempus et quoad modum*.

Avant de passer à un second exemple, de type tout à fait différent, et bien que nos recherches aient démontré le poids relatif de la cohabitation vis-à-vis de la non-

cohabitation dans cette maladie, comme en toute autre maladie infectieuse, la résultante prédisposition de l'hôte établit une équation avec la virulence du germe. En d'autres termes, la maladie infectieuse marque le croisement entre deux génétiques; dans le cas cité, la prédisposition humaine, soit le génotype pré-tuberculeux de l'hôte, réagit avec le génotype anti-humain du bacille de Koch. De ce fait, le calcul part donc d'un minimum de quatre combinaisons simples. Je dis cela aussi pour souligner l'importance de la démonstration atteinte par la méthode des couples fraternels que nous avons mis au point, à laquelle nous avons donné le nom de: « Co-Brother Statistical Method ».

Un second exemple d'étude touchant la disposition morbide peut être offert par la recherche que j'ai conduit avec Bolognesi, Bandino et Brenci sur les mineurs sardes des mines du Mont Agruxan, San Giovanni et Barrasciuta, où l'on extrait du minéral de plomb, de zinc et d'argent. Nous nous sommes proposés d'étudier à l'aide de ces recherches, du point de vue génétique, la silicose, qui est en Italie la maladie professionnelle prédominante, du fait qu'elle représente 72% des cas de maladies professionnelles donnant lieu à incapacité permanente. On sait que la silicose provoque une fibrose pulmonaire à évolution chronique et progressive allant jusqu'à l'insuffisance respiratoire mortelle. Pour témoigner la fréquence de la silicose dans la même famille, je vais reproduire (cfr. figs. 8, 9, 10, 11) quelques arbres généalogiques provenant de notre recherche. Le long de la recherche nous avons étudié les mineurs et leurs familles partant, selon les cas, de candidats sains ou malades, pour explorer l'arbre généalogique respectif afin d'identifier les cas de silicose existant dans ces familles. Nous avons ainsi examiné 683 familles de mineurs, soit au total 9.127 personnes dont 4.630 de sexe masculin, la profession de mineur n'étant exercée que par les hommes. Le nombre des candidats atteints de silicose s'élevait à 96, les autres cas, répartis dans leurs familles, atteignant 268. Le nombre des candidats sains étant 589 et les cas de silicose repartis dans leurs familles étant 141.

Le premier objectif de la recherche fut la vérification de l'existence familiale de l'affection. C'est ainsi que bien souvent commence la recherche du généticien car, habituellement, l'hérédité d'une maladie se manifeste à travers l'augmentation de sa fréquence dans les familles touchées par rapport à la population en général.

Nous avons utilisé tout le matériel, sans discrimination entre famille de candidat atteint et famille de candidat sain, pour obtenir les fréquences théoriques des quatre combinaisons suivantes:

Oui × *Oui* (candidat atteint de silicose et silicose dans la famille);

Oui × *Non* (candidat atteint et famille saine);

Non × *Oui* (candidat sain et silicose dans la famille);

Non × *Non* (candidat sain et famille saine).

Les fréquences théoriques furent comparées aux fréquences expérimentales. Le résultat apparaît sur le graphique de la fig. 12, où la courbe continue représente les fréquences théoriques et la courbe pointillée représente les fréquences expérimentales des quatre cas possibles, c'est-à-dire: *Oui* × *Oui*, *Oui* × *Non*, *Non* × *Oui*, *Non* × *Non*.

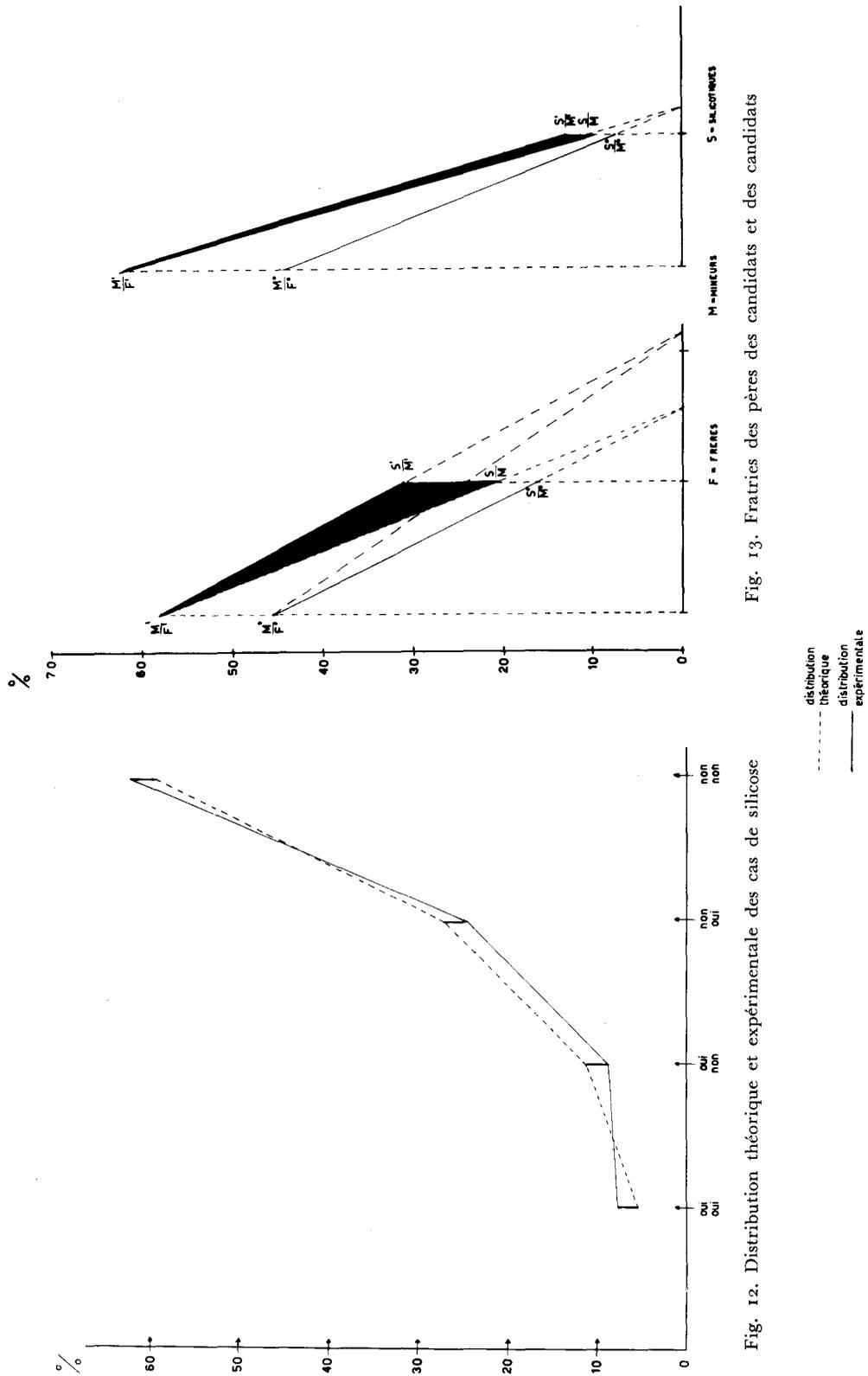


Fig. 13. Fratries des pères des candidats et des candidats

Fig. 12. Distribution théorique et expérimentale des cas de silicose

--- distribution théorique
 ——— distribution expérimentale

La marche des courbes démontre que les données réelles ne coïncident pas avec celles théoriques, soit par défaut comme dans les cas Oui×Non et Non×Oui, ou encore par excès comme dans le cas Oui×Oui et Non×Non. Ces augmentations de fréquences dans le cas d'un plus fort développement de la silicose ainsi que dans le cas d'absence de silicose démontrent l'importance du fait familial, autant dans la silicose que dans la résistance à cette dernière.

Par ailleurs, ce fait familial, c'est-à-dire l'augmentation de la fréquence de la silicose dans des familles déterminées, ne signifie pas *tout court* la présence d'une disposition héréditaire car des facteurs d'un autre ordre peuvent la provoquer, par exemple, une augmentation du nombre des mineurs dans les familles où la silicose est plus fréquente.

Pour évincer cette cause d'erreurs, nous avons mis en relation le phénomène de la silicose avec la fréquence du travail minier de la fratrie du candidat (silicotique ou non) et de la fratrie du père du candidat. A cet effet, nous avons établi deux indices, à savoir:

$$\text{Indice de Travail} = \frac{\text{Nombre des Mineurs}}{\text{Nombre des Frères}} = \frac{M}{F}$$

$$\text{Indice de Maladie} = \frac{\text{Nombre des Silicotiques}}{\text{Nombre des Mineurs}} = \frac{S}{M}$$

Moyennant des axes cartésiens (cfr. fig. 13), nous avons représenté sur les ordonnées les valeurs en pourcentages de l'Indice de Travail et de l'Indice de Maladie: ces Indices sont disposés sur les abscisses et relient par une courbe les données se référant aux familles des candidats sains et par une autre courbe les données se référant aux familles des candidats silicotiques. En outre, pour les familles des candidats silicotiques, nous avons calculé ce qu'aurait dû être le pourcentage de l'Indice de Maladie au cas où il y aurait eu une corrélation linéaire entre Indice de Travail et Indice de Maladie, et nous avons tracé la courbe des valeurs théoriques.

Evidemment, donnée expérimentale et donnée théorique relatives à l'Indice de Maladie ne sont pas correspondantes; c'est pourquoi dans les deux graphiques (fratries des pères et fratries des candidats) vient se former un espace triangulaire, qui correspond à l'écart existant entre ce qui devrait être et ce qui est. En d'autres termes, ces triangles noirs, dans le cas de la silicose, indiquent l'augmentation de la morbosité que des familles déterminées manifestent en cas d'identique exposition de travail par rapport à la poussière de quartz.

Une troisième recherche par Gedda et Teodori peut nous mettre en face d'autres données qui se rapportent à l'hérédité de la disposition morbide dans les maladies allergiques. Nous avons travaillé sur des familles et sur des couples de jumeaux. En ce qui concerne les familles, je me limite à dire que nous sommes partis de 142 candidats allergopathiques et de 151 candidats non-allergopathiques pour rechercher, dans les familles respectives, la présence d'autres individus atteints de maladies allergiques obtenant les résultats que vous pouvez voir à la fig. 14 (table), où les 206

allergopathiques du groupe des consanguins des candidats allergiques contrastent avec les 88 consanguins allergiques pathiques appartenant au groupe des candidats non allergiques. La probabilité élaborée sur le χ^2 est inférieure à 1^o/100 et est donc, de ce fait, significative. Cela suffit à démontrer le conditionnement héréditaire des maladies allergiques.

Pour faire un pas en avant, je voudrais aussi communiquer des conclusions tirées d'un traitement statistique particulier effectué sur des jumeaux que nous avons

	Allergiques	Non allergiques	Total
Consanguins de 142 candidats allergiques	206	1.808	2.014
Consanguins de 151 candidats non-allergiques	88	2.143	2.231
$\chi^2 = 64.81 \quad p < 0,001$			

Fig. 14

étudiés et s'étendant, précisément, à 1.237 couples de jumeaux ayant répondu à une enquête, qui s'adressait, à l'origine, à 2.775 couples de jumeaux. Utilisant les 1.237 couples de jumeaux comme s'il s'agissait d'un Echantillonnage d'individus nés singulièrement, nous sommes parvenus à disposer de 2.474 unités. Et dans cet Echantillonnage nous avons établi la fréquence des quatre formes allergiques retenant notre attention, obtenant les résultats suivants:

Eczéma	11,40%
Urticaire	14,75%
Asthme	4,20%
Fièvre des foins	11,06%

Parmi ces Echantillons, nous avons discerné des Sous-Echantillons constitués par les sujets souffrant de l'une ou de l'autre allergie et nous avons voulu contrôler l'hypothèse suivante: supposant que les Sous-Echantillons des sujets eczémateux, asthmatiques, atteints d'urticaire et de fièvre des foins soient l'expression d'une incidence casuelle des respectives maladies, nous devrions trouver chez chaque Sous-Echantillon un pourcentage des autres maladies allergiques correspondant au pourcentage de l'Echantillon respectif.

L'hypothèse ne s'est pas vérifiée, étant donné que nous avons trouvé des écarts entre fréquence théorique et fréquence réelle qui sont indiqués dans les graphiques. Examinons le graphique se référant à l'eczéma (cfr. fig. 15). Le disque pointillé représente la fréquence des eczémateux chez l'Echantillon général, fréquence qui

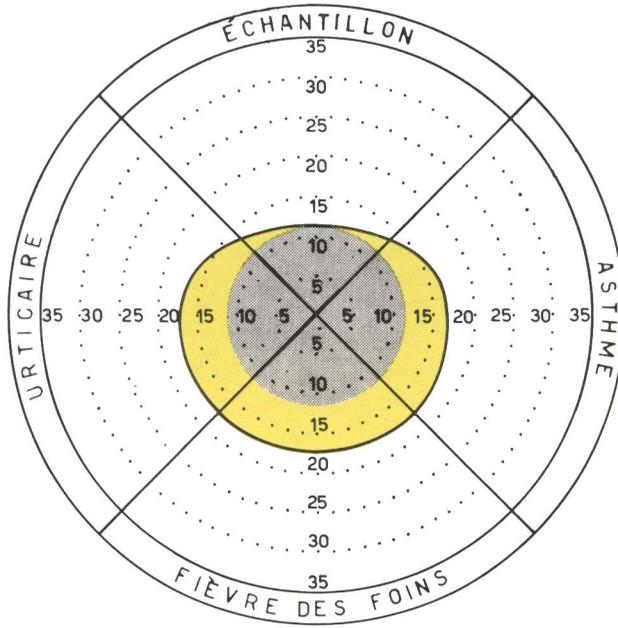


Fig. 15. Fréquence des eczémateux chez les autres échantillons de formes allergiques

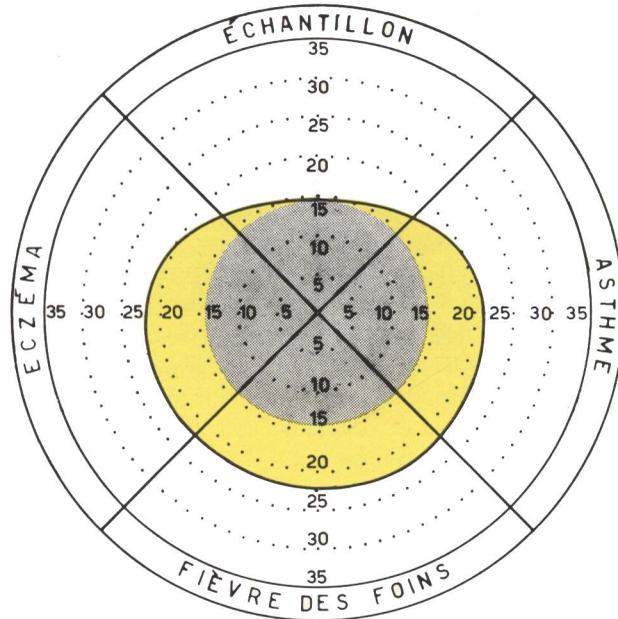


Fig. 16. Fréquence des atteints d'urticaire chez les autres échantillons de formes allergiques

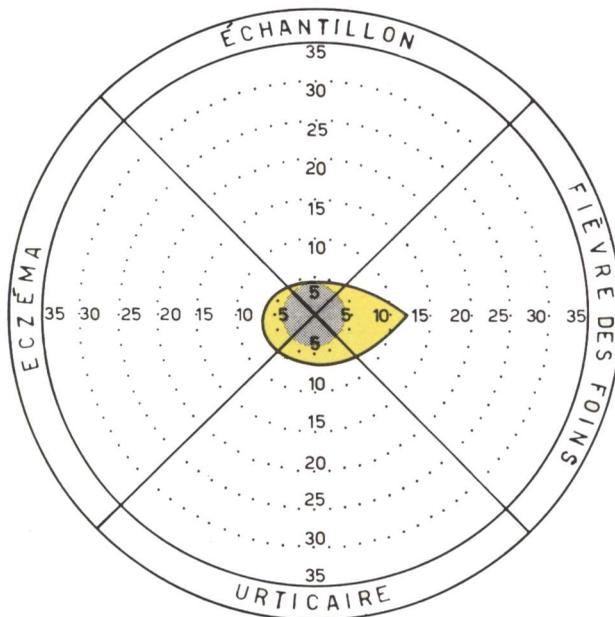


Fig. 17. Fréquence des asthmatiques chez les autres échantillons de formes allergiques

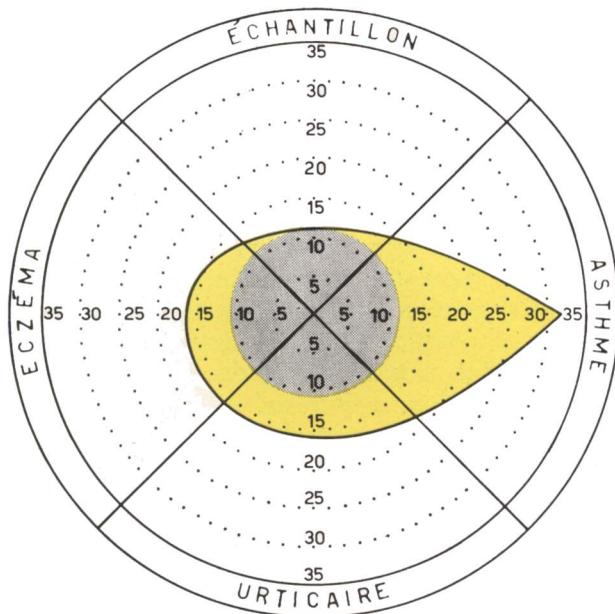


Fig. 18. Fréquence des atteints de fièvre des foins chez les autres échantillons de formes allergiques

correspond à environ 11%. Au contraire, chez le Sous-Echantillon constitué par les asthmatiques, la présence des eczémateux dépasse 17%; pour le Sous-Echantillon de la fièvre des foins, la présence des eczémateux passe à environ 17%; pour le Sous-Echantillon de l'urticaire, elle atteint presque 17%.

Le graphique de la fig. 16 concerne les malades d'urticaire qui, pour l'Echantillon, approchent 15%, tandis que le Sous-Echantillon des asthmatiques dépasse 22%; celui de la fièvre des foins dépasse 21%; et le Sous-Echantillon des eczémateux approche 22%.

Le graphique de la fig. 17 concerne les asthmatiques qui, pour l'Echantillon, dépassent le 4%, la fièvre des foins arrivant à environ 12%, tandis que soit les malades d'urticaire que les eczémateux représentent environ le 6%.

Le graphique de la fig. 18, qui se réfère aux sujets atteints de fièvre des foins, répète le profil du précédent graphique, puisque la fièvre des foins qui, chez l'Echantillon, a une fréquence d'environ 11%, atteint, chez les Sous-Echantillons des eczémateux et pour les cas d'urticaire, un pourcentage d'environ 16%, tandis que les asthmatiques augmentent considérablement jusqu'à atteindre 32% environ.

Je viens d'illustrer sommairement ces trois exemples d'enquête génétique réalisés dans le cadre des recherches de l'Institut Mendel de Rome.

Mon but, en citant ces recherches, était de rendre familières certaines méthodes statistiques qui sont en usage dans les recherches de Génétique. En outre, je désirais mettre sous les yeux, présentant des exemples concrets, une réalité qui, de plus en plus, se dessine à l'horizon de la Génétique: l'hérédité de la disposition morbide.

Dans les trois cas cités: pour la tuberculose (étudiée selon la méthode des couples fraternels), la silicose (étudiée selon la méthode des fratries) et les maladies allergiques (étudiées selon la méthode généalogique et celle des Sous-Echantillons), nous avons prouvé l'existence d'un écart entre les fréquences prévues théoriquement dans le cas d'une distribution des maladies guidée par le hasard et les fréquences réelles. Cet écart, qui est en faveur des fréquences réelles, est significatif et il est possible de démontrer que sa cause réside dans la consanguinité, c'est-à-dire dans la transmission héréditaire d'une réceptivité spécifique à la maladie.

On donne à cette réceptivité spécifique le nom de *prédisposition morbide* et un espace rectangulaire des graphiques de la tuberculose, un espace triangulaire des graphiques de la silicose et des zones sémilunaires dans les graphiques des allergies en attestent l'existence et l'entité.

Tandis que l'existence de ce phénomène héréditaire est hors de discussion, l'étude de son mécanisme héréditaire et phénogénétique n'est pas encore aussi avancée que celle des maladies héréditaires *sensu strictiori* qui, plus facilement, sont dépistées et contrôlées.

La disposition morbide ne se révèle pas nécessairement parce qu'elle demande la convergence du facteur causal externe. Il n'y a pas de tuberculose sans bacille de Koch, ainsi qu'il n'y a pas de silicose pulmonaire sans inhalation de poussière de quartz, même si l'individu est prédisposé à la silicose (c'était le cas des femmes dans

notre enquête sur la silicose) et en général il n'y a pas d'allergie au dehors de la présence de l'allergène.

Beaucoup de prédispositions ne se manifestent que dans notre génération par l'éclat des isolats ou la création de substances synthétiques nouvelles. Ces faits amènent à des nouvelles expositions.

Les trois maladies citées en exemple, pour lesquelles l'hérédité agit sous forme de « disposition » réclamant le concours d'une cause extérieure pour se transformer en « maladie », invitent à une discussion aussi intéressante que peu aisée.

Quel est le mécanisme à travers lequel cette disposition spécifique s'hérite? L'état actuel des choses ne permet de formuler que des hypothèses.

La difficulté de passer du modèle hypothétique à un mécanisme contrôlé de l'expérience dépend surtout du fait que nous ne connaissons aucun caractère somatique étant un indice certain de la prédisposition à la tuberculose, à la silicose et à l'allergie. Nous devons donc nous référer à la maladie déclarée pour admettre l'existence de la disposition du phénotype. D'autre part, la possible défection de la cause externe, ou l'absence d'exposition à cette cause, rend souvent douteux les cas négatifs et ne permet d'interpréter les données généalogiques que dans ce qu'elles ont de positif, c'est-à-dire en ce qu'elles contiennent de pathologie spécifique.

Complicquant ultérieurement le problème du mécanisme, dans les cas de cause exogène microbienne ou virale, s'ouvre la possibilité mentionnée plus haut d'une variabilité génétique du germe infectieux. On peut généralement dire que la variabilité du milieu a, dans les maladies à prédisposition, une importance accrue parce qu'elle exerce une action à haut degré, non seulement sur l'*expressivité* du caractère morbide, mais aussi sur sa causalité et donc sa *pénétrance*.

Abstraction faite des complications exogènes génétiques et non-génétiques, si nous nous limitons aux mécanismes de transmission de la disposition chez l'homme, nous sommes frappés par l'extrême variabilité de la forme et de la gravité clinique par lesquelles les maladies dispositionnelles peuvent se présenter dans une même famille. Voici quelques exemples empruntés à un article par Carbonera et Cresseri paru sur la Revue que je dirige: « Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae »: un cas (cfr. fig. 19) où la probande (p₂) est atteinte de fièvre des foins, le frère (3) d'asthme, un oncle (5) d'asthme bronchique, un deuxième oncle (6) de fièvre des foins, la grand'mère (9) d'asthme dans le printemps, et un autre cas (cfr. fig. 20) où la probande (p₂) est malade de fièvre des foins et d'asthme bronchique et dans la famille il y a des cas d'urticaire, de migraine et de colite allergique.

Il faut donc se référer à un mécanisme polymérique qui prévoit de nombreux phénotypes.

La polymérie mendélienne, qui est qualitative, nous met en face de nombreux phénotypes. Comme on peut le voir sur le graphique de la fig. 21, par effet de la polymérie alternative mendélienne, on passe de 2 phénotypes dans le croisement monomérique à 4 dans le dimérique et à 8 dans le trimérique, mais avec l'accroissement des loci intéressés à la polymérie la classe modale coïncide toujours avec la classe ayant tous les caractères donnés dominants. Nous savons au contraire que le spectre

populationiste d'une maladie dispositionnelle reproduit typiquement la courbe de Gauss. Il faut donc abandonner la polymérie mendélienne.

On pense généralement que la disposition obéit à un mécanisme héréditaire intermédiaire du type de celui de la *mirabilis jalapa* où, en croisant une fleur blanche avec une fleur rouge, on obtient en F_1 des fleurs roses; ou mieux encore de celui qui contrôle l'hérédité de la couleur de la peau du corps humain parce que, dans le cas de la *mirabilis*, il s'agit d'un mécanisme additif monomérique, tandis que dans le cas de la peau il s'agit d'un mécanisme additif polymérique, comme nous avons postulé dans le cas de l'hérédité dispositionnelle.

On entend par polymérie additive un effet de l'épistase, soit de l'influence réciproque entre gènes, qui fait que l'effet des gènes mutants se totalise indépendamment du locus occupé et avec une action phénotypique proportionnelle au nombre de ces gènes mutants.

Comme on peut le voir sur le graphique de la fig. 22, il en dérive une distribution tout aussi variée, mais qui semble mieux refléter le phénomène parce que, au fur et à mesure que la polymérie augmente, l'on se trouve en face d'une courbe de Gauss où l'on a, aux deux extrémités, d'une part un nombre restreint d'individus sans disposition et, de l'autre, un nombre correspondant d'individus fatalement prédisposés. Entre ces deux extrêmes s'étend un *continuum* d'individus relativement tarés, c'est-à-dire sujets à des formes dispositionnelles graduellement diverses: du maximum au minimum.

D'ailleurs, pour l'hérédité des maladies allergiques, on pense qu'il existe une hérédité de fond qui correspond à la diathèse, et une hérédité d'organe se superposant à la première. Pour expliquer cela, on invoque le modèle de la dite polymérie conditionnelle qui se vérifie dans le cas de l'hérédité de la couleur du poil chez les mammifères. Dans la polymérie conditionnelle il ne s'agit pas seulement d'un génotype polymérique mais de plusieurs génotypes polymériques qui agissent avec une telle hiérarchie que si l'on ne se phénotypise pas le premier (par exemple le génotype diathésique), le second (par exemple le génotype d'organe) ne peut pas fonctionner.

La remarquable empreinte familiale de l'hérédité dispositionnelle peut être expliquée en pensant que l'épistase génératrice de l'additivité se développe entre des gènes occupant des loci voisins. Et donc, tandis que l'épistase et la conséquente additivité manifestent un effet maximum, les gènes peuvent présenter des linkages qui assurent une transmission solidaire d'une génération à l'autre. Ainsi peut être interprétée cette empreinte familiale de l'hérédité que nous appelons, en employant un langage plus médical: « *Genius familiaris morbi* »; c'est-à-dire l'empreinte familiale de la maladie.

Au cours de l'étude de la Génétique des allergopathies, j'ai trouvé le mot « disposition » dans une publication de Sir John Floyer, datant de 1698. Cet auteur anglais cite, dans son « Treatise of the Asthma », une phrase prononcée par une de ses malades: « I might have some Disposition to the Asthma from my Father who was also troubled with a shortness of Breath ».

Il se peut que le mot « disposition » ait été employé par les médecins avant le

xvii^{ème} siècle. Cependant, il est certain que bien avant cette date, et jusqu'à nos jours, pour exprimer le concept que la Génétique attribue à ce terme « disposition », la médecine classique utilisait, et utilise encore, un autre terme, rappelé ces jours-ci par le Prof. Stevenson, celui de « diathèse ».

Le mot diathèse est un terme de Génétique « ante litteram » du fait qu'il identifie un caractère (*tesis*) qui passe à travers (*dià*) les successives générations, c'est-à-dire un caractère héréditaire.

Le concept contenu dans le mot « diathèse » en Médecine est plutôt vague n'étant pas, jusqu'à présent, le produit d'une rigoureuse démonstration scientifique; il part plutôt de l'intuition et de l'expérience empirique. Mais lorsqu'il est traduit par le terme « disposition », selon la signification que ce mot a aujourd'hui acquis en Génétique Médicale, un tel concept prend des contours plus précis, il devient objectivable et peut être l'objet de recherche scientifique.

Résumé

L'Auteur traite le problème de la disposition morbide au point de vue de la génétique. Il réfère et discute les résultats obtenus étudiant 447 couples de frères mono-nés tuberculeux concernant l'âge de début, la forme clinique et la localisation du processus tuberculeux.

L'Auteur réfère aussi les données concernant la morbosité de la silicose parmi 683 mineurs sardes, surtout en ce qui concerne la fréquence chez les familles de candidats atteints et non atteints, pour un total de 9.127 individus examinés. Sont aussi exposés les résultats d'une vaste recherche sur 293 mono-nés et 2.474 jumeaux concernants les suivantes maladies allergiques: eczéma, asthme, urticaire, fièvre des foins. Le possible mécanisme de transmission des prédispositions morbides est aussi discuté.

Références

- CARBONERA P. e CRESSERI A.: Ricerche sulla eredità delle malattie allergiche. *A. Ge. Me. Ge.* I, 3, 267, 1952.
- CEPELLINI R. and PERNIS B.: Presence of plasma globulins in the hyaline tissue in cases of silicosis. *Nature*, 181, pp. 55-56, 1958.
- DIEHL K. und VERSCHUER O. v.: *Zwillingstuberkulose*. Fischer, Jena, 1933.
- FLOYER J.: *A Treatise of the Asthma*. Printed for Richard Wilkin, at the Kings-Head in St. Paul's Church-yard. May 25, 1698.
- GEDDA L., BOLOGNESI M., BANDINO R., BRENCI G.: Ricerche di genetica nella silicosi dei minatori della Sardegna. *Atti del X Congresso Internazionale di Medicina Profilattica e d'Igiene Sociale*. Perugia 1964.
- TEODORI U.: La Genetica delle Allergopatie. *In De Genetica Medica*, Vol. VI, Ed. Istituto Mendel. Roma, 1965.
- VOLTA S.: The co-brother method in clinical genetics: tuberculosis research. *A. Ge. Me. Ge.* VIII, 1 1959.
- VOLTA S., BRESADOLA R. e BRENCI G.: *En cours d'impression*.
- MITSCHRICH H.: *Zwillingstuberkulose*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1956.
- TURPIN R.: *L'hérédité des prédispositions morbides*. Paris, Gallimard, 1951.
-

RIASSUNTO

Il Relatore affronta il problema della predisposizione morbosa dal punto di vista della genetica. Vengono riferiti e discussi i risultati raccolti studiando 447 coppie di fratelli mononati tubercolotici nei riguardi dell'età di inizio, della forma clinica e della localizzazione del processo tubercolare.

Vengono riferiti dati riguardanti la morbosità della silicosi fra 683 minatori sardi, con speciale riguardo alla frequenza nelle famiglie di candidati ammalati e sani per un totale di 9.127 individui esaminati. Inoltre vengono esposti i risultati di una vasta indagine su 293 mononati e su 2.474 gemelli riguardante le seguenti malattie allergiche: eczema, asma, orticaria, oculo-rinite. Viene discusso il possibile meccanismo di trasmissione delle predisposizioni morbose.

SUMMARY

The Author deals with the problem of morbid disposition from the genetic standpoint. He further reports and discusses the results obtained by studying 447 pairs of tuberculous brothers, as far as the age of onset, the clinical form and the localization of the tubercular process are concerned.

Data are also reported concerning the morbidity of silicosis among 683 sardinian mine-workers, especially concerning its frequency in the families of both affected and healthy propositi, for a total amount of 9,127 individuals examined. The results are also shown of a wide survey carried out on 293 single-born and 2,474 twins, concerning the following allergic diseases: eczema, asthma, urticaria and hay-fever. The possible mechanism of inheritance of morbid disposition is also discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Referent nimmt das Problem der Krankheitsprädisposition und deren Erblichkeit auf. Er berichtet und erörtert dazu die Ergebnisse von Studien an 447 tuberkulösen Einlingen über Alter bei Krankheitseintritt, klinische Form und Lokalisation des tuberkulösen Prozesses.

Andere Forschungen betreffen die Anfälligkeit für Silikose unter 683 Bergmännern Sardiniens, unter besonderer Berücksichtigung des Vorkommens in den Familien der insgesamt 9.127, teils kranken, teils gesunden Probanden. Ein weiterer Versuch an 293 Einlingen und 2.474 Zwillingen hatte folgende allergische Leiden zum Thema: Ekzem, Asthma, Urticaria und Okulo-Rhinitis. Abschliessend wird der mögliche Erbmechanismus der Krankheitsprädispositionen erörtert.