

# ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

---

*Volumen XIV*

*N. 4 - Octobris 1965*

Clinica Oculistica dell'Università  
Roma (Italia)  
(Direttore: Prof. G. B. Bietti)

Istituto di Genetica Medica e Gemellologia  
«Gregorio Mendel» Roma (Italia)  
(Direttore: Prof. Luigi Gedda)

## Virus et Hérité Importance de leurs rapports dans le domaine ophtalmologique avec regard au Trachome du point de vue génétique \*

**G. B. Bietti, L. Gedda, R. Voza, G. Brenci**

Les découvertes de Mendel, dont le monde scientifique vient de célébrer le centenaire, se rapportent aux organismes sexués du regne végétal; en particulier, au *Pisum Sativum*. L'extension des lois de Mendel aux métazoaires, et spécialement à l'homme, fut lente, mais, sous un certain aspect, inévitable, car le mécanisme de reproduction sexuée était un pont à travers lequel les principes mendéliens pouvaient conduire les chercheurs à la génétique des autres espèces vivantes et y trouver leur application dans le domaine normal ou pathologique.

Successivement, et avant tout après la découverte des mutations bactériennes en 1943 par Luria et Delbrück, il fut possible de relier à l'hérédité mendélienne les processus de reproduction qui caractérisent les espèces unicellulaires asexuées. Même ici, où des deux processus de la méiose et de la mitose il n'y aurait que ce dernier, les phénomènes se déroulent pratiquement de la même façon, car il s'agit de processus comme ceux qui ont lieu dans la reproduction de la cellule somatique, c'est-à-dire moyennant la duplication des unités héréditaires prévues par les recherches de Mendel.

Dans le cas des microbes et des autres organismes unicellulaires, c'est donc le mécanisme de la karyokinèse qui représente le pont de passage de la génétique mendélienne à la génétique des bactéries.

Le progrès de la virologie et par suite la connaissance des organismes dans les-

---

\* Relation présentée au Congrès International de Neuro-Génétique (Albi, 27-30 mai 1965).

quels l'absence d'un noyau défini ne permet pas d'observer la karyokinèse, ni par conséquent d'individualiser les chromosomes au cours de la métaphase, a rendu difficile de trouver des ressemblances entre la génétique des virus et celle des organismes supérieurs. Cependant, les actuelles connaissances sur la substance vectrice de l'hérédité, à savoir l'ADN, laquelle représente le matériau constitutif des chromosomes, ainsi que le contenu de l'organisme viral, a permis d'établir même ici un pont entre l'hérédité des organismes nucléés et l'hérédité de ces expressions minimales de la vie. En effet, la reproduction des virus est circonscrite au mécanisme fondamental de chaque type d'hérédité, à savoir la duplication de la molécule d'ADN, qui, chez les organismes supérieurs, a lieu dans la période intermitotique. Donc, la génétique des virus est une génétique moléculaire par excellence et chaque virus est comparable, du point de vue de son contenu, à un chromosome.

Le virus est composé d'acide désoxyribonucléique. Ceci est démontré par les dosages de la substance et, indirectement, par les phénomènes de transduction qui se vérifient quand un phage pénètre dans la cellule de *Escherichia coli* ou dans d'autres organismes unicellulaires similaires, s'insérant vitalement dans le patrimoine héréditaire de l'organisme hôte, puisqu'il s'agit d'organismes philogénétiquement très différents.

En considérant ce qui précède, nous avons affaire successivement, en une ligne progressive, avec la *génétique moléculaire* des organismes *amorphes*, ou virus, la *génétique moléculaire endochromosomique* des organismes *unicellulaires*, ou bactéries, et la *génétique moléculaire endochromosomique et interchromosomique*, mitotique et méiosique, des organismes *pluricellulaires* à reproduction sexuée.

Aux extrêmes de cette échelle, la génétique moléculaire du virus d'un côté et la génétique formelle de l'homme de l'autre, se trouvent les deux processus de reproduction, d'où doit partir toute discussion sur les rapports entre les maladies à virus et l'hérédité.

À propos de la génétique des virus, il faut dire enfin que leur contrôle en culture démontre la transmission des caractères, leur variabilité par mutation spontanée, leur variabilité par mutation provoquée et le pouvoir sélectif du milieu.

À propos de la génétique des maladies infectieuses de l'homme en général, et des maladies virales en particulier, il faut dire que le type de l'hérédité en jeu prend le nom d'hérédité de prédisposition. En effet, la cause déterminante des maladies parasitaires, bactériennes et virales se trouve dans le milieu, et elles n'ont pas la possibilité de se manifester, si le milieu même ne contient pas l'agent spécifique. Toutefois, l'agent spécifique, qui est la cause nécessaire, n'est pas toujours la cause suffisante.

En effet, les individus se trouvent habituellement plongés dans un milieu où ces agents de maladie abondent, mais où — à l'exception de cas limites — pas tous les organismes sont atteints par les maladies correspondantes. En d'autres termes, le développement de la maladie demande non seulement la présence de la cause spécifique, c'est-à-dire de l'agent infectieux, mais aussi bien d'une cause reliée à l'organisme, et qu'on appelle « prédisposition ».

Pour cela, la génétique des maladies infectieuses de l'homme doit être basée sur l'étude de l'hérédité des prédispositions à chaque maladie infectieuse.

---

Par conséquent les viroses, considérées du point de vue de la génétique, se présentent comme la rencontre, ou mieux comme une preuve de force entre deux processus génétiques opposés: d'une part, la génétique du virus infectieux, dans laquelle on doit avant tout tenir compte de la variabilité de l'agressivité et de la virulence envers l'homme; d'autre part, la génétique de l'homme en rapport à la variabilité du caractère de la disposition spécifique de l'hôte, c'est-à-dire, du degré de sa résistance. Du polygone de ces forces conjuguées dépend le développement de la maladie et dépendent ses caractères. Ceci est valable, abstraction faite des cas où le virus n'est pas pathogène pour l'espèce humaine. Dans ces cas il serait plus exact de parler d'individus refractaires, plutôt que de résistance.

L'existence de la prédisposition à contracter les maladies infectieuses a été comparée à celle de contracter certaines maladies professionnelles. Gedda *et al.*, étudiant récemment, à ce point de vue, la tuberculose et la silicose, sont arrivés à l'hypothèse d'un mécanisme d'hérédité de type multifactoriel.

L'existence d'une prédisposition héréditaire, même dans le cas des maladies virales, est clairement démontrée par l'étude des jumeaux. Un type de démonstration est celui offert par le développement d'un processus infectieux viral, endémique à un certain âge, qui se vérifie dans un âge inhabituel et parfois dans un milieu différent, mais simultanément et en concordance qualitative chez des jumeaux monozygotiques. Caractéristique est l'observation relatée par Gedda de deux jumeaux MZ, médecins officiers, qui ont contracté en même temps la rougeole, se trouvant l'un à Trieste et l'autre à Taranto.

Une maladie virale, relativement plus étudiée que les autres du point de vue génétique, est la poliomyélite. À placer dans sa juste perspective cette virose, a beaucoup contribué la récente acquisition que l'infection à *polyo-virus hominis* est plus propagée que la maladie poliomyélitique proprement dite. Pour cela le « virage » de l'état de latence à l'état de maladie peut couvrir une réceptivité de l'hôte en partie contrôlée par le génotype.

En faveur de l'existence d'une prédisposition héréditaire à la maladie poliomyélitique plaident les travaux qui envisagent le problème du point de vue généalogique, tels que ceux par Tolentino (1940: 7 couples de frères atteints); Francis (1942: 5 membres d'une même famille); Aycock (1942: 26,8% de réceptivité chez les frères examinés, 5% chez les contrôles); Addaiz et Snyder (1942: 29 cas chez une famille); Kennedy (1951: trois frères et un cousin atteints simultanément de polio); Bastin et Gonon (1953: trois frères atteints contemporanément); Fox (1953: 4 frères, sur 6 vivant ensemble, morts de polio); Murano et Coccozza (1954: un nourrisson et un frère; un nourrisson et deux frères et le père atteints de polio); Mallardi (1954: 3 frères, une cousine et le grand-père maternel atteints de polio); Gionta et Mariani (1960: sœur et frère atteints simultanément de polio). Il en est de même pour les recherches de génétique de la population effectuées par Witkop et Oostenryk (1960) qui, étudiant 754 cas de poliomyélite dans deux provinces hollandaises, relèvent un fort pourcentage de consanguinité et une grande fréquence de localisation de l'atteinte du système nerveux central chez certaines familles. Analogues sont les observations

---

chez les jumeaux par Messeri (1949), Herndon et Jennings (1951), Masini (1953), Angela et Polistina (1954), Mallardi (1954), Dadone (1955) Russo et Romani (1958), Raniero et Terragna (1959).

L'Institut Mendel de Rome aussi a recueilli une statistique de sujets consanguins et de jumeaux atteints par la maladie poliomyélitique, laquelle démontre de plusieurs façons l'existence d'une prédisposition. De cette statistique fait partie une recherche effectuée par Di Raimondo et Santangelo sur 3.888 fiches de l'Institut pour Poliomyélitiques de Ariccia. Cette recherche, qui se proposait d'individualiser les cas de deux ou plusieurs consanguins atteints par la poliomyélite a donné les résultats exposés dans le tableau qui suit.

Nombre de couples consanguins	Couples				
	Jumeaux	Frères	Père-fils	Oncle-neveux	Cousins
71	43 (60%)	19 (26,7%)	2 (2,8%)	2 (2,8%)	5 (7%)

Ces chiffres, obtenus par un choix d'archive, ne peuvent être considérés comme démonstratifs, à cause du petit nombre de cas. Ils sont cependant indicatifs en ce qui concerne l'importance des cas de consanguinité dans la répétition de la maladie entre les consanguins, surtout si l'on considère les valeurs décroissantes dans les deux classes de jumeaux et de frères.

La statistique des jumeaux directement contrôlée par l'Institut Mendel confirme la constatation, déjà soulignée par d'autres Auteurs, que le coefficient de concordance des couples MZ est plus élevé que celui des couples DZ. Le valeur de l'hérédité est aussi dénoncée par l'étude des couples MZ atteints de poliomyélite d'après le test clinique-jumelaire de Gedda. Cette méthode est fondée sur le concept que les symptômes facultatifs d'une maladie (excluant les symptômes *sine qua non* vis-à-vis du diagnostic), quand ils sont concordants et en nombre significatif chez un couple de jumeaux MZ, permettent d'exclure, moyennant un calcul de probabilité, que la concomitance se vérifie par hasard, ce qui souligne l'existence d'une cause qu'on peut facilement, chez les jumeaux MZ, ramener à l'hérédité identique.

Considérons, par exemple, un cas de jumeaux MZ de 13 ans décrit par Gedda (1964) (cfr. Fig. 1). À 5 mois ils furent le même jour atteints de poliomyélite avec fièvre élevée, agitation, hyperesthésie et paralysie du membre inférieur droit. Les autres frères vivant ensemble ne furent pas atteints. Chez les deux, on note un raccourcissement de 6 à 7 cm. du membre atteint, et une hypotrophie musculaire marquée de la jambe correspondante. À droite, présence de coxa valga. La déambulation concordante est caractéristique: rotation antérieure et inclination à droite du bassin et, à cause de l'inefficacité concordante du quadriceps fémoral, tentative d'éviter la flexion du genou en posant la main droite sur la cuisse droite.

Une concordance des symptômes et des séquelles de si haute gravité, lorsqu'elle se réfère à deux univers statistiques, ainsi que l'on peut considérer deux jumeaux, peut être expliquée seulement par l'existence d'une prédisposition équivalente, c'est-à-dire

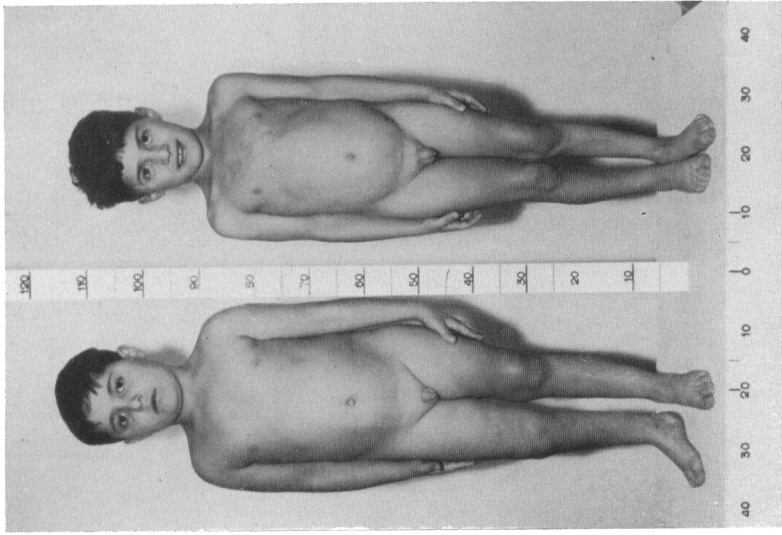


Fig. 3

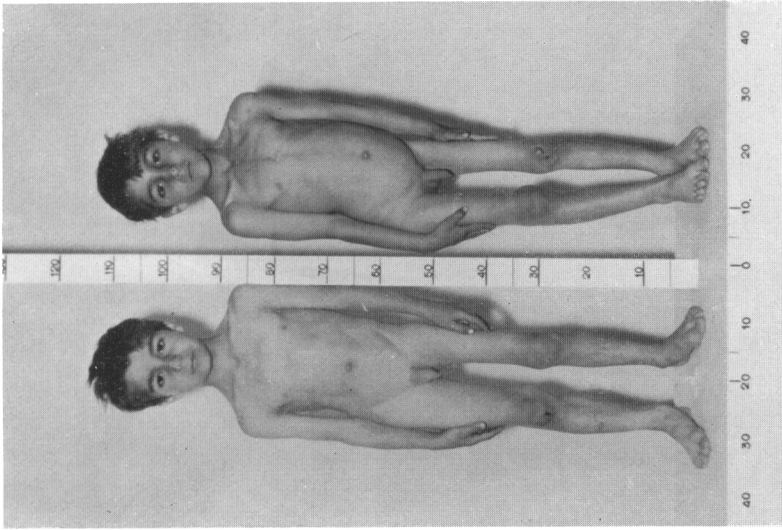


Fig. 2

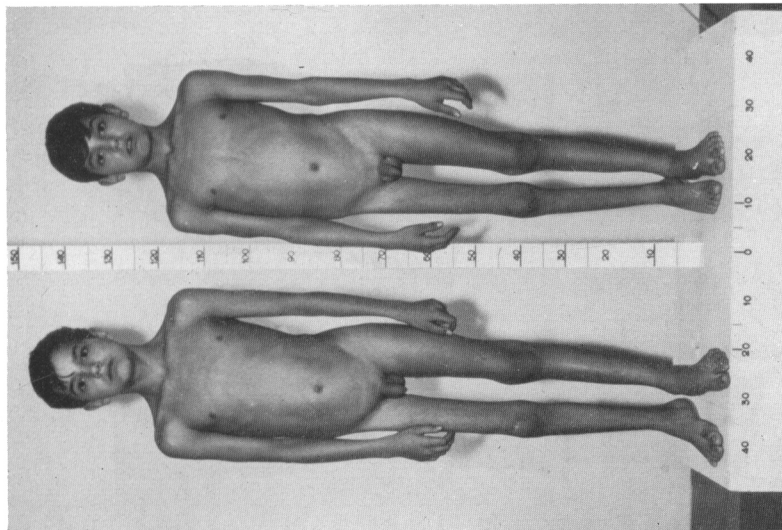


Fig. 1

héréditaire, par rapport à l'infection poliomyélitique, à la localisation de l'atteinte au niveau du même métamère spinal, aux symptômes et aux séquelles morphologiques et aux fonctions identiques. La Fig. 2 montre un autre couple MZ de 8 ans, avec une concordance particulière de l'atteinte quant à la localisation, l'entité et les séquelles de la poliomyélite.

Par contraste, on voit un couple DZ de 4 ans (cfr. Fig. 3) chez lequel les deux jumeaux furent atteints à l'âge d'un an de poliomyélite de gravité diverse. Tandis que le premier présente une hypotonie musculaire des membres inférieurs avec hypotrophie et diminution fonctionnelle, de sorte que jusqu'à trois ans la marche ne fut pas normale, le deuxième, par contre, est guéri sans des séquelles appréciables.

On peut donc conclure que la virose poliomyélitique est certainement une maladie mixte, avec une composante exogène causale, représentée par le *polyo-virus hominis*, et une composante qui consiste dans la prédisposition héréditaire. Quant au type de l'hérédité de prédisposition, Adler et Snyder, Herdon et Jennings formulent l'hypothèse d'un mécanisme récessif.

Il serait intéressant de voir si, aussi bien pour les manifestations oculaires de la poliomyélite, le même phénomène de concordance signalé plus haut se vérifie.

Il existe aussi une autre maladie qui intéresse le système nerveux, dans laquelle on peut voir des manifestations ophtalmologiques et pour laquelle on pense que les facteurs génétiques jouent un rôle déterminant. Il s'agit du *Kuru*, maladie décrite pour la première fois en 1957 dans la région de Fore dans la Nouvelle Guinée Australienne par Gaydusek et Zigas, des publications desquels nous avons extrait ces notes. La maladie atteint sélectivement un groupe de mélanésiens de l'intérieur et représente l'épisode unique, en pathologie humaine, de toute une population inexorablement décimée par une maladie létale, apparemment conditionnée par un simple mécanisme génétique. Le début de la maladie est insidieux et le décours, caractérisé par une incoordination motrice avec ataxie similaire à celle des lésions cérébrales de la ligne médiane, peut se diviser en différentes phases successives. Le début est caractérisé par de légers tremblements avec une ataxie locomotrice progressive et une instable émotivité marquée, qui fait donner le nom de *Kuru* à cette maladie (*Kuru* en langue Fore signifie tremblement ou frisson avec peur et froid). Dans la phase terminale, les tremblements sont plus accentués et irréguliers avec apparition de mouvements choreoathétosiques, dysarthrie, strabisme, nystagmus, et la mort survient à la suite de la dénutrition consécutive à la dysphagie ou à des phénomènes bronchopneumoniques.

L'étiologie de cette affection a suscité un énorme intérêt et pose des points d'interrogations parmi les plus passionnants de la médecine moderne.

Il faut remarquer, avant tout, que la maladie est rigoureusement circonscrite au groupe de la population Fore et jamais un étranger n'en est atteint. L'étude des arbres généalogiques conduit à l'hypothèse que la prédisposition au *Kuru* soit déterminée par un gène simple.

Entre les différentes hypothèses proposées à ce sujet, la plus suggestive est qu'il s'agisse d'une infection à virus « lent » ou « latent » avec susceptibilité de l'hôte

---

génétiqnement déterminée. Les récentes acquisitions de la virologie tumorale nous offrent de claires exemples de latence avec un apparent contrôle génétique.

Les infections virales lentes sont beaucoup mieux connues en pathologie animale, et Hadlow, en 1959, attire l'attention sur l'analogie entre le Kuru et le Scrapie, une maladie mortelle des ovines, dont l'origine virale a été amplement démontrée. Il s'agit d'une affection apparemment conditionnée par un mécanisme génétique, caractérisée par une longue incubation (jusqu'à 5 ans) et par un long décours jusqu'à l'issue fatale.

Les infections virales lentes diffèrent principalement des autres maladies virales dans le sens que la prolifération de l'agent est très lente et cause une lésion progressive sans déterminer une réponse anticorpale, ou malgré cette réponse.

Il est de nombreuses autres affections humaines, aussi d'intérêt neuro-ophtalmologique, que l'on pourrait, peut-être, ramener à cette étiologie, telles que la sclérose multiple, la sclérose latérale amyotrophique, la neuromyéélite optique, la maladie de Schilder, la leucoencéphalite, l'épilepsie de Koschevnicoff, le syndrome de Jacob-Creuzfeld, la cérébellite aiguë chronique et, peut-être, quelques formes parkinsoniennes. À ce propos, nous remarquons que les caractéristiques de l'hérédité ont été démontrées en ce qui concerne la sclérose latérale amyotrophique, soit aussi bien avec le caractère récessif que dominant. Un facteur génétique a été aperçu, par Mac Alpine, en ce qui concerne la neuromyéélite optique, dont il a eu l'occasion d'observer un cas concordant chez des jumeaux MZ. Une atteinte familiale a été également signalée dans la maladie de Behcet (Sezer), pour laquelle une étiologie virale est en discussion.

Dans l'analyse des rapports entre génétique et virus en ophtalmologie nous voudrions aussi discuter le problème du trachome, affection à propos de laquelle l'importance des facteurs génétiques a été envisagée du point de vue d'une variable résistance individuelle ou de groupe.

Un problème fort discuté, celui de la relation entre le trachome et la constitution, a été récemment repris et revu critiquement par Lumbroso, dans le Rapport à l'Assemblée Générale de la Ligue contre le Trachome, tenue à Paris (1965).

Les récentes acquisitions sur l'étiologie du trachome et les mises à jours des rapports épidémiologiques ont notablement diminué l'intérêt de ce problème, réduisant toujours plus l'importance des facteurs constitutionnels qui conditionneraient la susceptibilité envers la maladie et sa gravité, attirant par contre principalement l'attention sur l'influence des facteurs d'ordre écologique. La vieille hypothèse d'une constitution lymphatique des sujets trachomateux cède ainsi le pas à une conception plus proche de la réalité, qui voit comme l'unique et vrai facteur prédisposant et conditionnant, le déficit des conditions hygiéniques et sanitaires des populations atteintes.

Également niée, à la suite des connaissances récentes, est la théorie de la relative immunité de quelques groupes humains (en particulier des nègres) vis-à-vis de la maladie, étant aujourd'hui amplement démontré que toutes les races sont atteintes au même degré par la maladie, quand'il existent les conditions ambiantes pour

sa diffusion. On pourrait, tout au plus, discuter l'existence d'une majeure susceptibilité de quelques groupes raciaux (Arabes et Orientaux) envers le trachome, mais aussi cette possibilité devrait être largement discutée, sur la base d'une étude locale des conditions ambiantes.

À ce propos, nous voudrions rappeler les observations de l'un de nous (Bietti) sur l'importance de ce point. Chez de nombreuses familles, à parité de conditions d'infection du milieu, l'amélioration des conditions économiques et alimentaires a conduit en quelques générations à une progressive atténuation de la gravité des manifestations trachomateuses, et même à leur disparition. Aussi, dans le Moyen Orient, l'éloignement des trachomateux et leur simple passage dans une communauté de meilleur niveau hygiénique (orphélinats, collèges) amène fréquemment, sans aucune thérapeutique spécifique, à une évolution spontanée de la maladie vers la guérison.

Un autre exemple de la sensibilité de la maladie aux conditions d'ordre écologique réside dans la constatation que la diffusion et la gravité du trachome dans une zone déterminée peuvent être favorablement influencées par le traitement médical des zones environnantes, ce qui est probablement en relation au fait que la maladie, pour se maintenir active, nécessite de continuels apports de virus du milieu hyperendémique.

Également dépourvue d'intérêt génétique est la fréquente observation d'une majeure incidence et gravité de la maladie dans le sexe féminin. Cette observation est en partie à rapporter à une moindre fréquence des femmes dans les dispensaires, reliée, particulièrement dans les pays musulmans, à une liberté de mouvement assez réduite par rapport aux hommes. Il existe cependant d'autres causes de ce phénomène, que nous mêmes (Bietti et Vozza) avons eu l'occasion de constater en Sardaigne et en Erythrée avec évidence. Nous avons bien des motifs pour penser que l'observation de cette majeure gravité de la maladie parmi les femmes soit liée à une plus longue durée de la phase active folliculaire, dérivant des ré-infections continues auxquelles les mères sont exposées par le contact avec les enfants conducteurs de graves formes de trachome en évolution. Le phénomène est particulièrement important si on le rapporte à la grande prolifération et aux longues périodes d'allaitement au sein par les mères dans les zones afro-asiatiques sous-développées.

Il est intéressant de rappeler ce que Cattaneo a observé et qu'un de nous (Bietti) a pu successivement confirmer, c'est-à-dire que certains groupes familiaux peuvent montrer une analogie dans la morphologie des manifestations cliniques du trachome. Ce dernier peut ainsi apparaître principalement sous forme folliculaire avec prédilection de secteurs déterminés de la conjonctive bulbaire, du repli sémilunaire ou du fornix. Aussi le type de participation cornéenne peut avoir un caractère de similarité familiale. On doit dans ces cas se demander naturellement s'il s'agit d'un cadre conditionné par des caractéristiques communes de réceptivité au trachome, ou par contre de la propriété même du virus. Par exemple, un de nous (Bietti) a trouvé chez une fratrie de trois membres une résistance marquée des inclusions à la pénicilline, ce qui plaiderait en faveur d'une particulière résistance d'une souche de virus proba-



blement unique pour les trois malades. Kony signale également une différente réponse à la chimiothérapie dans certains groupes familiaux au Maroc.

Tout en considérant ces limitations fondamentales relatives à l'importance des conditions génétiques sur la distribution et sur la gravité de la maladie au niveau de groupes entiers de populations, l'on ne peut pas exclure qu'au niveau familial la susceptibilité peut être en partie influencée génétiquement. Les impressions cliniques recueillies aussi par nous au cours de l'enquête épidémiologique dans de nombreux pays, pourraient suggérer cette possibilité, car il n'est pas si rare de trouver des familles entières qui, tout en vivant dans le même milieu socio-économique avec d'autres familles fortement infectées, sont épargnées par la maladie ou atteintes à un degré sensiblement inférieur à la moyenne.

Le problème pourrait sans doute être clarifié par une étude de la maladie chez les jumeaux et par l'analyse d'arbres généalogiques intéressants des générations successives. Malheureusement, l'absence d'enregistrement des naissances dans la plus grande partie des zones d'endémie trachomateuse, la difficulté d'établir le degré de consanguinité à cause des tendances polygamiques des populations, et le manque de coopération, rendent cette étude très complexe, si bien que il n'a été jusqu'à présent résolu par personne. Vis-à-vis de cette difficulté, nous avons été obligés de limiter notre recherche dans ce domaine au simple milieu familial, fixant notre attention sur les groupes familiaux vivant dans une zone à grande endémie trachomateuse des Hauts Plateaux Éthiopiens, où la population est fortement atteinte. Ne sont pas incluses dans la statistique les familles dont nous n'avons pas pu reconstruire un arbre généalogique suffisant, ni celles dont le standard de vie était manifestement supérieur à celui, assez bas, de la population indigène. Ainsi 1023 sujets vivants ont été examinés dans les villages de Dongollo, Adi Haber, Argizana, Damba, Hadi Keshi et Adi Shaka.

Dans chaque famille on a cherché si le père, la mère et l'entière fratrie des enfants vivants avaient eu le trachome, ou s'ils en étaient atteints.

### **I<sup>ère</sup> recherche: Corrélation entre le trachome des parents et des enfants**

Sur la base de ces données, un premier travail a été fait, cherchant à établir si la présence de l'infection chez les parents est en mesure d'influencer ou non la fréquence de l'atteinte chez les enfants. On a divisé les familles en quatre classes selon l'atteinte des parents par le trachome, à savoir:

1. père sain — mère saine;
2. père malade — mère saine;
3. père sain — mère malade;
4. père malade — mère malade.

Dans le jugement de la santé et de la maladie des individus considérés, nous n'avons pas tenu compte des oscillations de gravité de l'affection. Aux catégories sus-mentionnées nous avons attribué le nombre des membres de familles, respectivement at-

teints ou sains, résultant de la recherche, et que nous exposons avec les pourcentages relatifs dans le Tab. 1.

**Tab. 1. Distribution de sujets d'après la présence de la maladie chez eux et chez leurs parents**

Parents	Enfants					
	Atteints		Sains		Total	
	f. abs.	%	f. abs.	%	f. abs.	%
♂ ♂	22	61,11	14	38,89	36	100
♂ ♀	15	57,70	11	42,30	26	100
♂ ●	61	78,20	17	21,80	78	100
♂ ●	594	93,54	41	6,46	635	100
Total	692	89,29	83	10,71	775	100

Le Tab. 2 montre les comparaisons entre les données expérimentales exposées dans le Tab. 1 et une distribution théorique construite sur l'hypothèse d'indépendance de la présence de l'affection dans les différentes catégories de malades décrites précédemment.

**Tab. 2. Comparaison entre la distribution expérimentale et la distribution théorique dans l'hypothèse d'indépendance de la présence de l'affection chez les enfants et de la disposition de l'affection chez les parents**

Parents	Enfants					
	Atteints		Sains		Total	
	f.	$\chi^2$	f.	$\chi^2$	f.	$\chi^2$
♂ ♂	32,1	3,178	3,9	—	36,0	3,178
♂ ♀	23,2	2,898	2,8	—	26,0	2,898
♂ ●	69,7	1,080	8,3	—	78,0	1,080
♂ ●	567,0	1,276	68,0	—	635,0	1,276
Total	692,0	8,432	83,0	—	775,0	8,432

$$\chi^2 = 8,432; 6 \text{ d. l.}; 0,025 < p < 0,050$$

○ = Sain

● = Malade

f. = Fréquence

La valeur élevée du  $\chi^2$  conduit à affirmer, par contre, que l'affection des parents a une influence déterminante sur la présence de la maladie chez les enfants.

En effet, la probabilité qu'il existent par hasard quatre valeurs comme celles enregistrées expérimentalement est comprise entre 5% et 2,5%. Ceci permet de refuser l'hypothèse de l'indépendance.

D'ailleurs, les mêmes pourcentages de l'affection dans les 4 classes considérées conduisent à des considérations immédiates de type causal, qui peuvent être utilement ajoutées à la démonstration statistique susmentionnée.

En fait, la présence de la maladie chez le père seulement ne fait pratiquement pas

augmenter la fréquence de l'affection chez les enfants, dont le pourcentage est proche de celui des enfants issus de parents sains (57,70% contre 61,15%). Par contre, la présence de la maladie chez les deux parents entraîne une nette augmentation de la fréquence de l'affection des enfants, vis-à-vis de celle que l'on trouve chez les enfants dont seulement la mère est malade (93,54% contre 78,20%). Ces résultats, si on les considère seulement du point de vue épidémiologique, apparaissent contradictoires, la mère malade se comportant toujours comme véhicule de contagion, mais avec un résultat bien plus remarquable dans le cas où le père est aussi malade, ce qui fait que le père malade se comporterait comme véhicule de contagion dans un groupe, et non dans l'autre. Une explication satisfaisante est par contre offerte par le concept génétique de la prédisposition que nous avons déjà exposé. En fait, le croisement entre sujets *prédisposé* et *sain* peut donner chez les enfants un nombre inférieur de prédisposés, que le croisement entre sujets tous deux *prédisposés*.

### II<sup>ème</sup> recherche: Fréquence du trachome chez les enfants de parents malades

À l'appui de l'hypothèse de la prédisposition nous avons effectué une deuxième recherche statistique basée sur les valeurs exposées dans le Tab. 3 a, b.

Tab. 3. Fréquences du trachome d'après le nombre de fils dont les parents sont tous les deux malades

#### a. Distribution expérimentale

No. des enfants dans les fratries	1	2	3	4	5	6	7	Total
Malades	11	92	173	127	124	27	40	594
Sains	1	6	19	9	1	3	2	41
Total	12	98	192	137	125	30	42	635

#### b. Distribution théorique

No. des enfants dans les fratries	1	2	3	4	5	6	7	Total
Malades	11.2	91.7	179.6	127.2	116.9	28.1	39.3	594.0
Sains	0.8	6.3	12.4	8.8	8.1	1.9	2.7	41.0
Total	12.0	98.0	192.0	137.0	125.0	30.0	42.0	635.0

$$\chi^2 = 4,038; 3 \text{ d. l.}^*; p > 0,05$$

\* Seulement 3 d. l., les colonnes 1, 2 et 5, 6, 7 ayant été cumulées.

Dans le Tab. 3a. nous avons rapporté les valeurs expérimentales de la catégorie: *père malade – mère malade*, selon sept sous-groupes représentés par l'importance des fratries, c'est-à-dire le nombre des enfants. Ce nouveau paramètre génétique fut introduit à la suite de la considération que le nombre des malades des divers sous-groupes, au cas qu'il n'existe pas de facteurs sélectifs non-exogènes, devrait indiquer une augmentation progressive de la fréquence des sujets atteints, car chaque nouveau cas fonctionnerait à son tour comme une nouvelle source de contagion. La distribution enregistrée dans le Tab. 3b représente justement la fréquence correspondante à une distribution purement due au cas, c'est-à-dire au dehors d'une distribution épidémiologique.

Le rapport entre distribution expérimentale et théorique, obtenu par le calcul du  $\chi^2$ , conduit, en effet, à affirmer qu'il n'existe aucune différence de contagion dans les différents sousgroupes en relation avec l'importance de la fratrie. En d'autres termes, la fréquence du trachome demeure constante, quel que soit le nombre des enfants, avec des oscillations purement occasionnelles.

En conclusion, la cause exogène déterminante représentée par le virus spécifique doit réagir avec une réceptivité individuelle, à laquelle on peut donner le nom de prédisposition héréditaire, étant contrôlée par le génotype.

En d'autres termes, notre recherche épidémiologique semblerait démontrer qu'il existe, dans l'atteinte par l'infection trachomateuse, une prédisposition à caractère héréditaire.

Naturellement, nous ne pensons pas que les facteurs génétiques jouent un rôle déterminant dans le tableau de la diffusion du trachome, qui reste surtout l'expression de différents facteurs exogènes qui pourraient avoir complètement raison de la prédisposition, ou, inversement, laisser un individu indemne, malgré celle-ci.

Parmi ces facteurs, un élément de grande importance est représenté par la charge virale, entendue soit comme virulence de l'agent, soit comme fréquence de l'exposition à la contagion. L'expérimentation effectuée par l'un de nous (Vozza) en ce qui concerne la maladie expérimentale, a démontré qu'il existe une relation entre l'importance de la charge virale utilisée comme «inoculum» et la gravité de la maladie résultante.

Bien que la récolte du matériel ait été effectuée par nous dans des milieux de population uniformément sous-développés, il est possible que la relation entre la gravité de la maladie des parents et celle des enfants soit l'effet, plus que d'un phénomène génétique, d'une ambiance familiale douée de caractères particuliers. Il est démontré, en effet, qu'aussi dans une zone à forte endémie, la probabilité de contracter la maladie devient vraiment négligeable à la suite de quelques mesures hygiéniques. À ce propos, il a été, par exemple, observé plusieurs fois par nous mêmes en Éthiopie, dans les zones de cohabitation de populations arabo-sémitiques de religion copte et les musulmanes, que ces dernières, à égal standard de vie, sont atteintes de trachome dans une mesure considérablement réduite et avec des manifestations de gravité sensiblement inférieures, par la simple observance des ablutions rituelles imposées par leur religion.

Nos observations, donc, tout en laissant entrevoir pour la première fois le rôle d'un mécanisme génétique dans le déterminisme de la sensibilité à la maladie, ne permettent pas, cependant, d'attribuer au mécanisme susdit une valeur déterminante.

Il sera toutefois utile de tenir compte de ce facteur dans les futures enquêtes épidémiologiques.

### Resumé

L'hérité dans le cadre des viroses demande d'être considérée:

1) du point de vue du virus spécifique qui, comme tout organisme vivant, présente hérité, variabilité, et mutation;

2) du point de vue de l'hôte humain, où les conditions de la réceptivité peuvent être contrôlées par le génotype.

L'hérité de la prédisposition à propos de la poliomyélite est aussi dénoncée par les résultats de la méthode clinique-jumelaire (Gedda) et de la proportionnalité du rapport de consanguinité avec le rapport de concordance de l'infection dans la famille.

Dans cette étude, l'hérité de la prédisposition au trachome a été étudiée chez 775 familles d'Erythrée. Les Auteurs ont étudié la maladie chez les parents et chez les enfants. L'analyse statistique généalogique démontre l'existence d'une prédisposition. Le croisement entre père malade et mère saine ne modifie pas l'atteinte des enfants, ainsi que dans le cas des enfants de parents sains; par contre la maladie du père accroît significativement la fréquence de la maladie des enfants dont la mère aussi est malade. Ce comportement s'explique par une plus fréquente prédisposition chez les enfants dont les parents sont atteints par la même prédisposition.

L'étude de l'échantillon à travers les dimensions de la fratrie, démontrant une constance du rapport malades/sains indépendamment de ces dimensions, démontre aussi l'existence d'une prédisposition. Ceci est bien en contraste avec le concept épidémiologique d'une augmentation du risque au fur et à mesure que le nombre d'enfants augmente.

### Bibliographie

- ADDAIR J., SNYDER L. H. (1942). Evidence for an autosomal recessive gene for susceptibility to paralytic poliomyelitis. *J. Hered.*, **33**: 306-309.
- ANDREONI G., GIONTA D. (1962). Il carattere di secretore salivare nei poliomielitici non vaccinati e nei poliomielitici vaccinati con vaccino Salk. *G. Mal. Infett.*, **14**: 611-612.
- ANGELA G. C. (1957). L'infezione polio nelle due correlazioni anat.-cliniche. *Ed. Minerva Med.*, Torino.
- DI NOLA F. *et al.* (1954). Epidemiologia della poliomielite anteriore acuta. Nota II. L'iperrecettività, possibile momento determinante della malattia nell'adulto. *G. Mal. Infett.*, **6**: 337-339.
- POLISTINA C. (1954). Epidemiologia della poliomielite anteriore acuta. I. Considerazioni su alcuni fattori predisponenti all'infezione poliomielitica. *G. Mal. Infett.*, **6**: 3-8.
- AYCOCK W. L. (1942). Familial aggregation in poliomyelitis. *Amer. J. Med. Sci.*, **203**: 452-465.
- BASTIN R., GOULON M. (1954). Forme familiari della poliomielite. Tre casi di cui due a localizzazione bulbo-protuberanziale. *Minerva Med.*, **45**: 1521-1525.
-

- BIETTI G. B. (1953). Le trachome. *Progr. Ophtal.*, **2**: 232.  
— VOZZA R. (1963). Le trachome. *Progr. Ophtal.*, **13**: 132.  
CATTANEO D. (1931). Tracoma e costituzione. *Studi Sassari*, **9**: 167.  
DADONE G. (1954). Contributo casistico sulla poliomielite nei gemelli. *G. Mal. Infett.*, **6**: 331-332.  
— (1955). Poliomielite anteriore acuta e gemellarità. *Min. Nipiol.*, **2**: 44-49.  
DE MATTIA R., ANGELA G. C. *et al.* (1955). Considerazioni sulla fatica quale fattore predisponente alla poliomielite. *Minerva Med.*, **2**: 3-4.  
DI RAIMONDO F. (1965). Paradigmi sperimentali e clinici della ereditarietà in infettivologia. *In corso di stampa*.  
— SPAINI P. (1964). Eredità e risposta immunitaria nel paradigma gemellare. *G. Mal. Infett.*, **16**: 348-353.  
FELICI A., RENNA N. *et al.* (1962). L'infezione tracomatosa sperimentale. *R.C. Ist. Sup. San.*, **25**: 447.  
FOX M. J., CHAMBERLAIN J. (1953). Four fatal cases of bulbar poliomyelitis in one family. *J.A.M.A.*, **151**: 1099-1101.  
FRANCIS T., KRILL C. *et al.* (1942). Poliomyelitis following tonsillectomy in five members of a family. *J.A.M.A.*, **119**: 1392-1396.  
GAJDUSEK D. C. (1962). Kuru: an appraisal of five years of investigation. *Eugen. Quart.*, **9**: 69.  
— (1963). Kuru. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **57**: 151.  
— ZIGAS (1957). Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. *New Engl. J. Med.*, **257**: 974.  
GEDDA L. (1951) Studio dei gemelli. *Ed. Orizzonte Medico*, Roma.  
— (1958). Genetica della tubercolosi e dei tumori. *Ed. Istituto Mendel*, Roma.  
— (1963). On the statistical significance of one pair of MZ twins in clinical genetics. *A.Ge.Me.Ge.*, **XII**: 4.  
— (1965). Introduzione alla genetica infettivologica. *In corso di stampa*.  
— BOLOGNESI M. *et al.* (1964). Ricerche di genetica sulla silicosi dei minatori della Sardegna. *Lavoro Umano*, **XVI**: 11.  
GENOVESE V., RICCI G. (1958). Aspetti attuali della poliomielite. *Agg. Mal. Infett.*, **4**: 261-264.  
GIONTA D. (1959). Poliomielite e gruppi sanguigni. *Med. Sperim.*, **37**: 391-399.  
— MARIANI R. (1960). Osservazioni su una coppia di fratelli mononati, affetti da epidermolisi bollosa semplice e da poliomielite anteriore acuta. *A.Ge.Me.Ge.*, **IX**: 442-445.  
HADLOW W. J. (1959). Scrapie and Kuru. *Lancet*, **11**: 7079.  
HERNDON C., JENNINGS R. (1951). A twin family study of susceptibility to poliomyelitis. *Amer. J. Hum. Genet.*, **3**: 17-46.  
HOFMAN B. (1954). A receptor-destroying enzyme in human saliva and its possible relation to poliomyelitis infection. *J. Immunol.*, **73**: 273-277.  
KENNEDY J. M. (1951). Four cases of acute poliomyelitis in the same family. *Lancet*, **2**: 1178-1179.  
KOHN-KONY M., RAPHAEL E. R. (1953). *Rev. Int. Trach.*, **30**: 234.  
LUMBROSO B. D. (1964). Trachome et terrain. *Rev. Int. Trach.*, **91**: 367.  
LURIA, DELBRÜCK (1943). Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. *Genetics*, **28**: 491-511.  
MALLARDI A. (1954). Vedute epidemiologiche sulla poliomielite. *Il lattante*, **25**: 352-359.  
MASINI T. (1953). Predisposizione generale e locale alla poliomielite anteriore acuta nei gemelli. *Folia Hered. Pathol.*, **2**: 115-135.  
MCALPINE (1938). *Brain*, **61**: 430.  
MESSERI E. (1946). Alcune considerazioni cliniche su un caso di malattia di Heine-Medin in una coppia di gemelli monocori. *Riv. Clin. Pediat.*, **44**: 100-108.  
— (1949). *Riv. Clin. Pediat.*, **9**: 541-548.  
MURANO G., COCOZZA G. (1954). Rilievi statistico-clinici sulla poliomielite nel primo anno di vita. *G. Mal. Infett.*, **6**: 280-285.  
RAINERO I., TERRAGNA A. (1959). Esiste un fattore genetico predisponente alla poliomielite? *Inform. Med.*, **14**: 493-498.  
RUSSO A. (1958). Osservazione di poliomielite anteriore acuta in gemelli. *Agg. Pediat.*, **9**: 359-365.  
— ROMANI L. (1959). Osservazione di poliomielite anteriore acuta in gemelli. *Minerva Nipiol.*, **9**: 55-56.  
SELVIN S. (1962). *Excerpta Med.*, **15**: 3841.  
SCHWEITYER M. (1961). *Ann. Med. N.Y. Acad. Sci.*, **91**: 730-757.

## RIASSUNTO

Nel quadro delle virosi, l'eredità va considerata: 1) dal punto di vista del virus specifico che come ogni organismo vivente, presenta eredità, variabilità e mutazione; 2) dal punto di vista dell'ospite umano, in cui le condizioni di recettività possono essere controllate dal genotipo.

L'eredità della predisposizione alla poliomyelite è denunciata anche dai risultati del metodo clinico-gemellare (Gedda) e dalla proporzionalità del rapporto di consanguineità col rapporto di concordanza dell'infezione nella famiglia.

L'eredità della predisposizione al tracoma è stata studiata in 775 famiglie dell'Eritrea. Gli AA. hanno esaminato la malattia nei genitori e nei figli. L'analisi statistico-genealogica dimostra l'esistenza di una predisposizione. L'incrocio fra padre malato e madre sana non modifica la frequenza dell'affezione nei figli rispetto al caso dei figli di genitori sani; d'altra parte il padre malato accresce significativamente la frequenza della malattia nei figli quando la madre sia anch'essa malata. Tale comportamento si spiega con una più frequente predisposizione nei figli i cui genitori sono colpiti dalla stessa predisposizione.

Lo studio del campione attraverso le dimensioni della fratria, evidenziando, indipendentemente da tali dimensioni, una costanza del rapporto malati-sani, dimostra anch'esso l'esistenza di una predisposizione. Ciò in netto contrasto con il concetto epidemiologico dell'aumento del rischio con l'aumentare del numero dei fratelli.

## SUMMARY

Heredity in viroses has to be considered (i) from the standpoint of the specific virus which, like any living organism, presents heredity, variability and mutation, and (ii) from the standpoint of the human host, where the receptive conditions may be genetically controlled.

The heredity of disposition to poliomyelitis is also witnessed by the results of Gedda's twin clinical method as well as by the proportionality between the consanguinity ratio and the ratio of concordance of the infection in the family.

The heredity of disposition to trachoma has been studied in 775 families from Eritrea, the disease having been examined in parents and children. Statistic and genealogic analysis shows the existence of a disposition. The mating of an affected father to a nonaffected mother does not alter the frequency of the affection in the children, as compared to the case of the children of both nonaffected parents. On the other hand the affected father makes the frequency of the affection significantly rise in the children when mated to an affected mother. Such a behaviour is explained through a more frequent disposition in the children of parents both affected by one and the same disposition.

The study of the sample through the dimensions of the sibship, showing a constant non-affected-affected ratio, independently from the above dimensions, also leads to assuming the existence of a disposition. This sharply contrasts with the epidemiologic concept of a higher risk, the higher the number of sibs.

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der Viruserkrankungen muss die Vererbung unter folgenden Gesichtspunkten betrachtet werden: 1. Vom spezifischen Virus aus gesehen, der, wie jeder lebende Organismus Vererbung, Variabilität und Mutation aufweist; 2. Vom menschlichen Gastorganismus aus betrachtet, bei dem die Aufnahmefähigkeitsbedingungen unter der Kontrolle des Genotyps stehen können.

Dass die Prädisposition zur Poliomyelitis erblich ist, geht auch aus den Ergebnissen der klinischen Zwillingsmethode (Gedda) hervor und daraus, dass das Verhältnis der Blutsverwandt-

schaft proportionell zum Verhältnis der Konkordanz der Infektion im Rahmen der Familie steht. Die Erblichkeit der Prädisposition zum Trachom wurde an 775 Familien in Eritrea erforscht. Verf. untersuchten die Krankheit bei Eltern und Kindern. Die sippenstatistische Analyse beweist, dass eine Prädisposition besteht. Die Kreuzung zwischen einem kranken Vater und einer gesunden Mutter ändert die Häufigkeit der Erkrankung bei den Kindern gegenüber denjenigen gesunder Eltern nicht. Die Krankheitshäufigkeit erhöht sich hingegen bei den Kindern eines kranken Vaters erheblich, wenn auch die Mutter krank ist. Dieses Verhalten erklärt sich durch die Tatsache, dass bei Kindern, deren Eltern gleichartig prädisponiert sind, dieselbe Prädisposition häufiger auftritt.

Eine Erforschung der Gruppe vom Gesichtspunkt der Geschwisterzahl gesehen, zeigte, dass das Verhältnis Kranke/Gesunde unabhängig davon konstant bleibt. Diese Beobachtung spricht ebenfalls für das Bestehen einer Prädisposition, im Gegensatz zum epidemiologischen Standpunkt, demgemäss das Krankheitsrisiko parallel zur Geschwisterzahl ansteigt.