

Les conducteurs du gène de l'*atrophie gyrata chorioideae et retinae* de Fuchs (anomalie d'Alder)

J. François, F. Barbier et A. De Rouck

L'atrophie gyrée de Fuchs est une dégénérescence tapéto-rétinienne très rare, caractérisée par une atrophie primaire de la choroïde et de la rétine. Des taches atrophiques irrégulières et confluentes, dont les contours forment des guirlandes, apparaissent à la périphérie pour envahir la plus grande partie du fond d'œil: à ce moment le fond est blanc, comme si la sclérotique était mise à nu, et parsemé de quelques amas pigmentaires disséminés; seule la région maculaire et parfois péripapillaire garde encore un aspect plus ou moins normal. Les vaisseaux rétiniens, bien que minces, ne paraissent pas altérés. La papille conserve une coloration normale. Il y a de l'héméralopie, une forte diminution de la vision, un rétrécissement progressif du champ visuel avec ou sans scotome annulaire et une absence de réponse électro-rétinographique.

Une myopie élevée s'observe dans 88% des cas (Malbran et Fonte, 1947).

On a cru longtemps que la choroïdémie constituait le stade terminal de l'atrophie gyrée, les deux affections appartenant au même groupe de dégénérescence choroïdémienne. Cette conception n'est plus défendable. En effet:

1. On n'a jamais vu une atrophie gyrée se transformer en choroïdémie (Sorsby, 1951).
2. L'atrophie gyrée ne suit pas le même mode de transmission que la choroïdémie, dont l'hérédité est intermédiaire liée au sexe.
3. On n'a jamais constaté l'association intrafamiliale de choroïdémie et de rétinopathie pigmentaire.

On a par contre pu observer l'association d'atrophie gyrée et de rétinopathie pigmentaire dans la même famille ou chez le même individu (Jacobsohn, 1888; Böhm, 1919; Davis et Sheppard, 1940; Bourquin et Bourquin, 1949; Ohrt, 1957), de sorte qu'on peut admettre que l'atrophie gyrée appartient au groupe des véritables dégénérescences tapéto-rétiniennes.

Hérédité

L'atrophie gyrée se transmet apparemment en récessivité simple (Waardenburg, 1939). Il n'y a aucune prédominance de sexe. Usher (1935) a pu réunir 26 cas, dont 11 du sexe féminin et 15 de sexe masculin.

La consanguinité des parents est fréquente et s'observe dans 35% des cas: Cutler, 1895; Komoto, 1914; Mori, 1914; Arganaraz, 1917; Böhm, 1919; Waardenburg, 1932; Usher, 1935; Davis et Sheppard, 1940; Ohrt, 1957.

Les cas familiaux ne sont pas rares, mais s'observent généralement à l'intérieur d'une seule fratrie: Cutler (1895, 3 germains atteints sur 10), Mori (1914, 2 germains atteints sur 2), Lyle (1932, 2 germains atteints sur 6), Davis et Sheppard (1940, 2 germains), Malbran et Fonte (1947, 3 cas dans la même famille), Sæbø (1948, 4 germains atteints sur 9).

Il n'existe que deux arbres généalogiques, suggérant une transmission en dominance. Jacobsohn (1888) a observé une atrophie gyrée chez un père et son fils, mais les détails de la description clinique ne sont pas suffisants pour pouvoir conclure. Werkle (1931) décrit une famille de 31 membres, dont 13, répartis en 3 générations, sont héméralopes et 2 de ceux-ci présentent une atrophie gyrée; ici aussi les détails manquent pour se faire une idée exacte.

Waardenburg (1932) a observé une hérédité récessive liée au sexe: dans une même famille 10 hommes présentent une atrophie gyrée qui leur a été transmise par des mères indemnes.

* * *

Si l'atrophie gyrée chorio-rétinienne de Fuchs se transmet apparemment en récessivité autosomale, nous sommes encore incapables de reconnaître les conducteurs du gène en cause. C'est à ce point de vue que l'observation suivante nous paraît particulièrement intéressante.

Observation personnelle

De V. M. est actuellement âgée de 17 ans. Nous la suivons depuis 1949.

Antécédents personnels. - Le diagnostic d'atrophia gyrata chorioideae et retinae de Fuchs a été posé dès l'âge de 6 ans, la malade présentant déjà à cette époque une héméralopie évidente. La seule affection intercurrente à signaler est une rougeole.

Antécédents familiaux. - Les parents sont cousins germains (fig. 1). Une sœur est parfaitement normale; elle a 3 enfants en parfaite santé. Il n'y a pas de maladies ni d'anomalies à signaler chez les ascendants ou collatéraux.

Examen ophtalmologique (1952). - Le segment antérieur des globes oculaires est normal. Il n'y a rien à signaler du côté de la statique ou de la dynamique oculaire.

Il existe une cataracte souscapsulaire postérieure, surtout polaire, du type compliqué. Les autres milieux réfringents sont intacts. Les réflexes pupillaires sont vifs.

Tout le *fond d'oeil*, à l'exception de la région papillo-maculaire, est blanc par suite d'une atrophie chorio-rétinienne complète, qui s'étend jusqu'à l'ora serrata

(fig. 2). La plage atrophique, qui est saupoudrée d'une poussière grisâtre, est encore parcourue par quelques rares et minces filets rouges, dont certains sont engainés; ce sont les restes des vaisseaux choroidiens. Il existe de grandes taches pigmentaires noires disséminées, de formes et de dimensions variables; elles présentent des prolongements en pseudopodes et augmentent vers la périphérie, où elles ont tendance à s'anastomoser entre elles. Du côté du pôle postérieur, les limites de la zone atrophique sont nettement découpées, mais irrégulièrement festonnées. La région péripapillaire

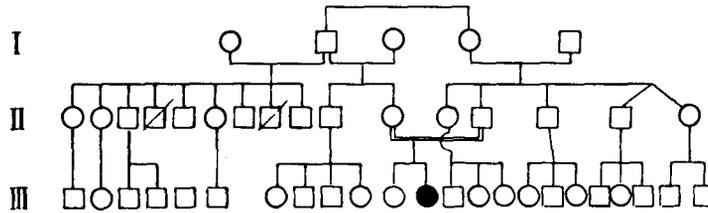


Fig. 1

et maculaire, encore relativement normale, est très foncée, brunâtre, d'aspect irrégulièrement grenu. La papille n'est pas atrophique. Les vaisseaux rétiniens sont assez minces.

Il y a une myopie bilatérale de 8 dioptries.

L'acuité visuelle est de 0,3 tant à un œil qu'à l'autre.

Le champ visuel photopique (fig. 3) montre un rétrécissement concentrique vrai, extrêmement régulier, de plus en plus prononcé du centre vers la périphérie et sans rapport avec les lésions du fond d'œil. Rappelons que cette morphologie ne s'observe pas dans la rétino-pathie pigmentaire.

La courbe d'adaptation à l'obscurité est monophasique; seuil après 20 min.: log asb $\bar{3},7$ (fig. 4).

L'électrorétinogramme (stroboscope au néon) est absent aux deux yeux (fig. 5).

L'examen oculographique (mesure du potentiel de repos) donne des valeurs de

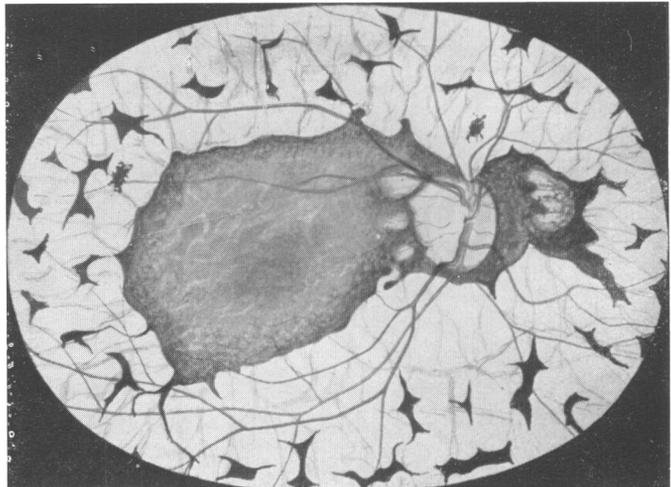


Fig. 2

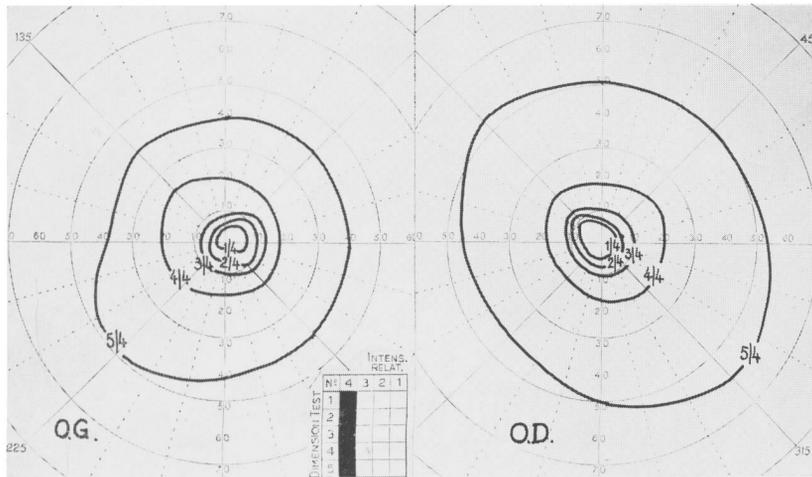


Fig. 3

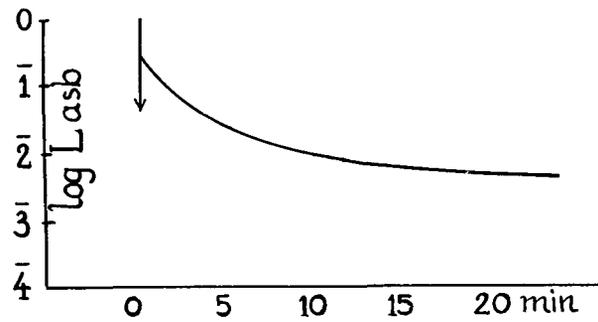


Fig. 4

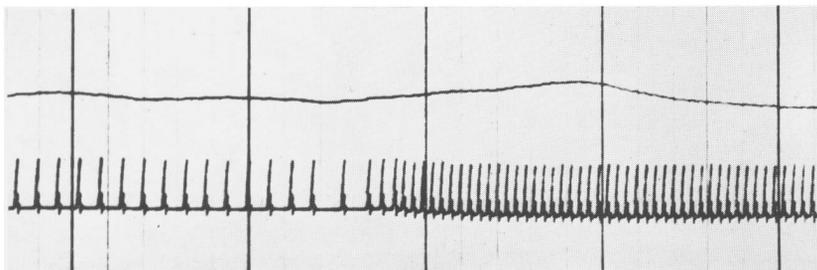


Fig. 5

base normales: $630 \mu\text{V}$ à droite, $645 \mu\text{V}$ à gauche. Rappelons que la valeur de base est en moyenne de $807 \mu\text{V}$ chez les sujets normaux ($m + 2\sigma = 1148 \mu\text{V}$; $m - 2\sigma = 466 \mu\text{V}$) et qu'elle est généralement très basse ou franchement pathologique dans la rétinopathie pigmentaire.

L'examen électro-encéphalographique montre une activité symétrique et synchrone (fig. 6). Le rythme de base occipital présente une fréquence de 8-9 c/s. et une ampli-

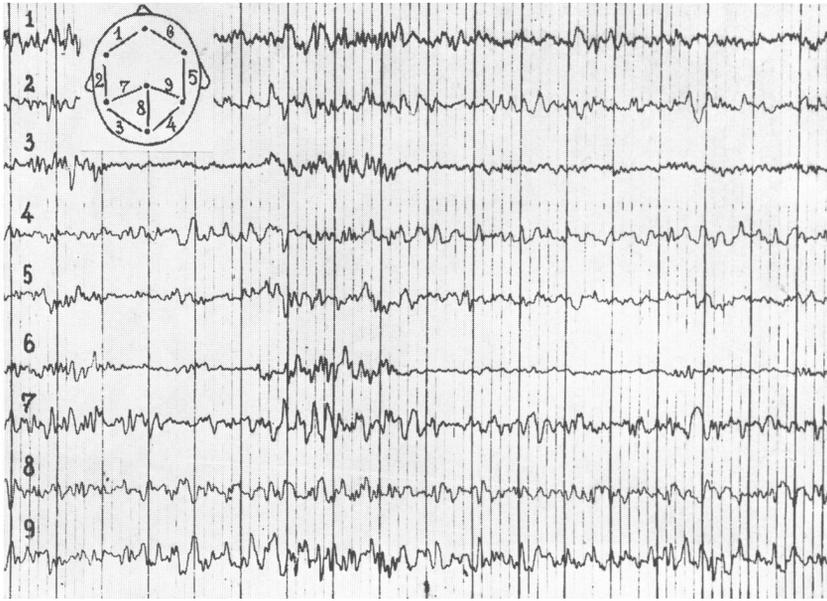


Fig. 6

tude de $20-30 \mu\text{V}$. Il n'y a pas d'ondes lentes spontanées. Il existe quelques ondes survoltées bilatérales et synchrones. L'hyperpnée ralentit le rythme à 3-4 c/s (amplitude de $50-70 \mu\text{V}$); elle rend l'activité très irrégulière. Après l'hyperpnée il faut 3 à 4 minutes avant que l'activité cérébrale ne reprenne ses caractéristiques antérieures.

L'examen neurologique est complètement négatif.

L'examen otologique ne révèle aucune anomalie et en particulier aucune surdité.

L'examen interne ne montre aucune lésion organique. Il n'y a pas de malformations squelettiques. Les radiographies du crâne, de la colonne vertébrale et des épiphyses sont normales.

Les examens de laboratoire ne donnent aucun résultat pathologique. L'électrophorèse du serum sanguin donne: albumine $47,4\%$; α_1 globuline $3,2\%$; α_2 globuline $11,2\%$; β globuline $11,7\%$; γ globuline $16,5\%$. L' α_2 globuline est donc un peu augmentée.

ANALYSE CHROMATOGRAPHIQUE DES URINES

La chromatographie sur papier a été faite à partir de 20 µl d'urines prélevées à jeun, préalablement déféquées et dessalées. La première dimension est réalisée avec le phénol saturé d'eau, la deuxième avec le mélange butanol-acide acétique-eau. Le développement est fait à la ninhydrine à 2%. D'après l'intensité des taches obtenues, on leur attribue une valeur allant de 1 à 5.

Normalement, le nombre des acides aminés ne peut dépasser 8 ou 10. Les acides qu'on retrouve généralement sont la glycine, l'alanine, l'acide glutamique, la glutamine et la sérine. La plupart des auteurs s'accordent pour considérer la présence de la tyrosine, la thréonine, la proline, la leucine, la valine comme pathologique.

Voici les acides aminés qui ont été trouvés chez notre malade, atteinte d'atrophie gyrée: glutamine (5), lysine (4), glycine (4), sérine (3), alanine (3), histidine (5), thréonine (2), cystine (1), acide aspartique (1), N-méthyl histidine (1), acide glutamique (<1), proline (<1), leucine (<1).

On trouve donc 13 acides aminés, parmi lesquels l'histidine (5) et la lysine (4) en forte concentration; en outre la thréonine (2), la proline (<1) et la leucine (<1).

Conclusion: hyperamino-acidurie évidente.

		Atroph. Gyrée	Père	Mère
Acides aminés normale- ment présents	glycine (3)	4	5	5
	alanine (3)	3	3	4
	acide glutamique (2)	<1	<1	1
	glutamine (3)	5	5	5
	sérine (3)	3	3	3
Acides aminés pouvant être présents	acide aspartique (2)	<1	<1	2
	asparagine (2)	—	—	—
	histidine (3)	5	4	4
	lysine (3)	4	1	1
	arginine (3)	—	—	—
	cystine (2)	1	<1	<1
	méthionine (2)	—	—	—
	taurine (2)	—	2	2
N méthyl-histidine (2)	1	2	1	
Acides aminés dont la présence en quantité mesurable est patholo- gique	tyrosine	—	<1	—
	thréonine	2	2	2
	proline	<1	—	—
	leucine	<1	<1	<1
	valine	—	<1	—

Cette hyperamino-acidurie a été retrouvée chez les parents:

Père (30 μ l): glycine (5), glutamine (5), histidine (4), sérine (3), alanine (3), taurine (2), thréonine (2), N-méthyl histidine (2), lysine (1), cystine, asparagine, acide glutamique, tyrosine, valine, leucine (<1) (15 acides aminés, parmi lesquels l'histidine et la lysine en forte concentration, en outre la tyrosine, la thréonine, la leucine et la valine).

Mère (30 μ l): glycine (5), glutamine (5), alanine (4), histidine (4), sérine (3), acide aspartique (2), taurine (2), thréonine (2), acide glutamique (1), lysine (1), N-méthyl-histidine (1), cystine, leucine (<1) (13 acides aminés, parmi lesquels, l'histidine (4), la thréonine et la leucine).

Conclusion: les chromatogrammes sont anormaux, aussi bien par le nombre des acides aminés que par leur concentration. Les chromatogrammes des parents sont assez semblables. Chez la malade atteinte d'atrophie gyrée, on note une plus forte concentration totale des acides aminés et la présence de proline, qui ne se retrouve pas chez les parents.

* * *

Une observation régulière au cours de 7 années a permis de constater une modification évidente dans l'aspect du fond. Les bords de la zone atrophique se sont rapprochés de la papille et ont envahi davantage la région maculaire, qui est aussi devenue plus claire (fig. 7, 8, 9 et 10).

La myopie a également augmenté progressivement pour atteindre 12 dioptries à droite et 13 dioptries à gauche, la vision se maintenant cependant au même taux après correction.

Le champ visuel a continué à se rétrécir concentriquement; il est actuellement réduit à 10° (périmètre de Goldmann, test 5/4).

En 1957 les deux cristallins se sont opacifiés complètement en quelques mois. Une seule dissection aux deux yeux a été suffisante pour amener une résorption complète des masses. La vision est actuellement de 0,1 à droite (avec sphér. + 3 D.) et de 0,6 à gauche (avec sphér. + 2,50 D.).

En même temps que la cataracte, s'est installé un strabisme concomitant interne alternant.

* * *

Ayant entrepris un examen hématologique systématique dans tous les cas de dégénérescence tapéto-rétinienne, nous n'avons trouvé qu'une seule fois une malformation des éléments figurés du sang, précisément dans notre cas d'atrophie gyrée de Fuchs.

Les neutrophiles présentent en effet dans leur cytoplasme de nombreuses granulations azurophiles, de couleur lilas après coloration de Pappenheim (fig. 11). Tous les neutrophiles montrent la même anomalie, mais ils sont seuls à la présenter; les autres granulocytes (éosinophiles et basophiles), ainsi que les lymphocytes, les monocytes, les érythrocytes et les thrombocytes possèdent en effet une structure normale.

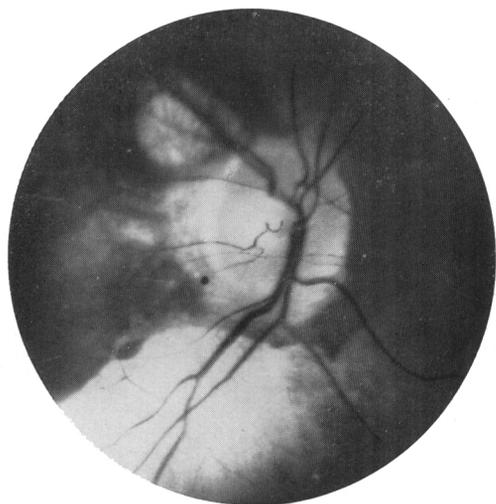


Fig. 7. Région péripapillaire de l'œil droit en 1949. Fig. 8. Région péripapillaire de l'œil droit en 1956.

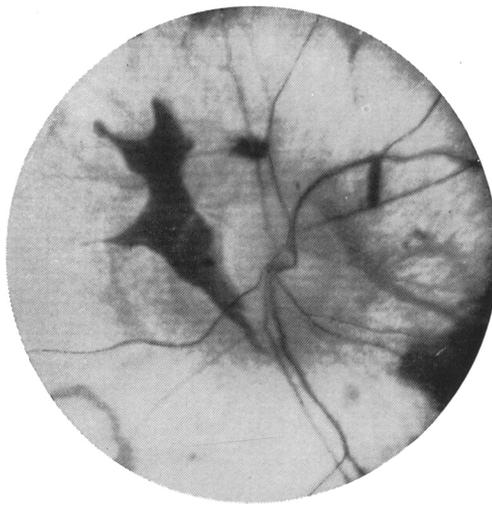
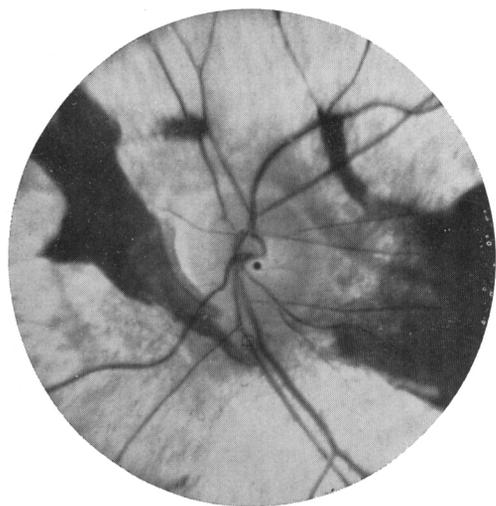


Fig. 9. Région péripapillaire de l'œil gauche en 1949. Fig. 10. Région péripapillaire de l'œil gauche en 1956.

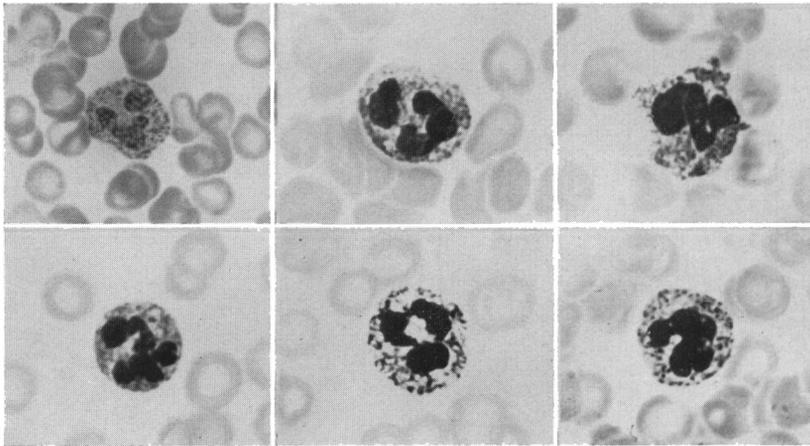


Fig. 11. Neutrophiles avec nombreuses granulations azurophiles, appartenant à la malade atteinte d'atrophie gyrée de Fuchs, à son père et à sa mère

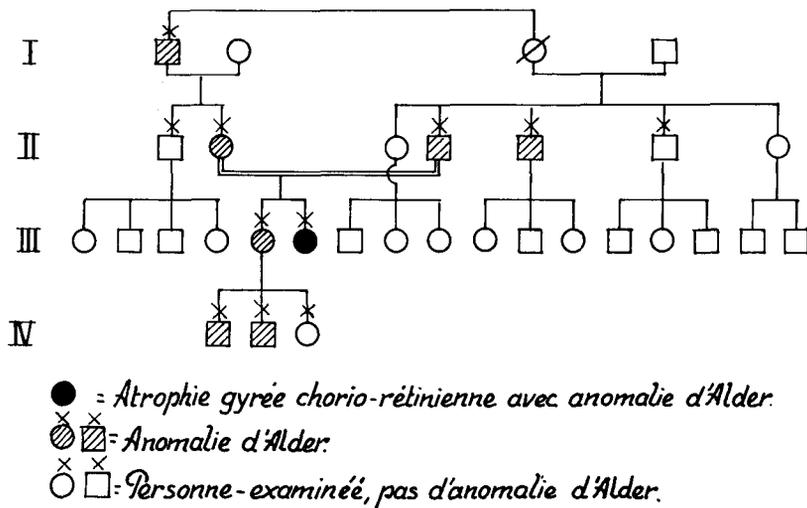


Fig. 12. Association d'anomalie d'Alder et d'atrophie gyrée chorio-rétinienne de Fuchs. Consanguinité des parents. Tous les neutrophiles présentent des granulations azurophiles, mais les autres leucocytes sont normaux

La réaction à la peroxydase suivant la technique de Graham-Knoll, la coloration lipidique au Soudan B suivant la technique de Lison et les réactions cytochimiques pour déceler la phosphatase alcaline intracellulaire donnent des résultats identiques à ceux obtenus chez les granulocytes normaux.

Le bleu de toluidine colore les granules cytoplasmiques des neutrophiles légèrement en bleu. Au microscope par contraste de phase on ne les retrouve pas.

Ces granulations azurophiles caractérisent l'anomalie d'Alder (1937); celle-ci est ici incomplète, étant donné l'atteinte isolée des neutrophiles à l'exclusion des autres leucocytes.

Nous n'avons pas seulement trouvé cette anomalie des neutrophiles chez notre malade, atteinte d'atrophie gyrée, mais également chez son grand-père maternel, chez ses deux parents, qui sont, rappelons-le, cousins germains, ainsi que chez sa sœur, chez deux enfants de cette dernière et chez un oncle paternel (fig. 12); un autre oncle paternel et un oncle maternel ont des granulocytes normaux; il en est de même du mari de la sœur de notre malade.

* * *

Avant de discuter la signification de l'anomalie d'Alder dans notre famille, il est utile de résumer nos connaissances actuelles sur cette malformation des leucocytes.

Anomalie d'Alder

L'anomalie d'Alder est une anomalie constitutionnelle congénitale et héréditaire des leucocytes et représente une particularité primaire de leur structure physico-chimique, qui persiste toute la vie.

Elle consiste en une granulation azurophile (et non basophile) extrêmement riche et grossière, qui s'observe dans les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles, ainsi que dans une partie des monocytes et des lymphocytes, les plasmocytes n'étant jamais atteints. L'image hématologique est variable; la grandeur des granules, leur nombre, leur forme et leur coloration pouvant être différents d'un cas à l'autre.

La coloration, qui met le mieux les granulations en évidence est celle de Pappenheim (fixation au May-Grünwald, coloration au Giemsa). Les granules prennent une teinte d'un violet foncé intense, même dans les éosinophiles, où ils se différencient ainsi facilement des grains rouges habituels; la forme typique du noyau et la réaction peroxydasique spéciale permettent cependant d'affirmer qu'il s'agit bien d'éosinophiles. Dans les neutrophiles les granulations violettes peuvent même masquer le noyau moins foncé.

La coloration au bleu de toluidine donne des granulations métachromatiques d'un rouge violacé.

Au microscope par contraste de phase les granulations ne se voient pas; elles n'apparaissent que dans les cellules fixées.

Lindsay et Reilly (1948) ont trouvé du glycogène dans les granules d'Alder, Laves (1952) un ester de l'acide hyaluronique (polysaccharide) et vraisemblablement de l'acide ribonucléique et des protéides, Kosenov et Wiedemann (1955) un taux élevé de lipoides, Mauri et Soldati (1955) une muco- ou glycoprotéine. D'après Kosenov et Wiedemann (1955) le taux des hydrates de carbone et des nucléoprotéides ne serait pas modifié.

Notons que les granulations des basophiles contiennent de l'héparine (ester de l'acide mucoïtine-sulfurique).

L'anomalie d'Alder peut être complète ou incomplète. Dans la forme complète on observe des granulations azurophiles dans toutes les variétés de leucocytes: tous les neutrophiles, tous les éosinophiles, tous les basophiles, une partie des monocytes et une partie des lymphocytes.

Dans la forme incomplète:

1. Ou bien une seule variété de leucocytes est touchée, à l'exclusion des autres: neutrophiles (obs. pers.), lymphocytes (Fanconi, 1950; Gasser, 1950; Gasser et Zellweger, 1950) ou monocytes (Grič, 1958).

2. Ou bien seule une certaine proportion des granulocytes présente l'anomalie caractéristique (Undritz, 1938; Alder, 1938).

* * *

On connaît actuellement plus de 75 cas d'anomalie d'Alder. Celle-ci peut être isolée ou associée. Elle n'était isolée que dans 21 cas, appartenant à 11 familles: Alder (1937, 1 cas), Undritz (1938, 2 cas), Rohr (1940, 1 cas), Steinbrinck (1947, 1 cas), Jordans (1947, 9 cas), Lambin et Peeters (1949, 1 cas), Rohr (1949, 1 cas) et Leitner (1950, 1 cas).

Dans près de 75% des cas, l'anomalie d'Alder est associée à une maladie de Hurler ou parfois à une maladie de Morquio.

La *maladie de Hurler*, encore appelée gargoylisme, lipochondrodystrophie, polydystrophie ou dysostose multiple, est une affection congénitale, qui se manifeste généralement vers la fin de la première année. Elle se caractérise essentiellement par les symptômes suivants:

1. Des malformations cranio-faciales avec tête volumineuse (scapho-céphalie), nez en selle avec narines largement béantes, joues proéminentes, orbites aplaties, yeux écartés, langue épaisse et microdontie. Le facies monstrueux et difforme rappelle l'aspect grotesque des gargouilles médiévales, l'où le nom de gargoylisme donné par les auteurs anglo-saxons.

2. Un nanisme par dysostose généralisée, s'accompagnant d'une platispondylie, d'une cyphose dorso-lombaire, d'une dystrophie ostéo-chondrale polyépiphysaire, intéressant particulièrement les os du métacarpe et du carpe, d'un épaissement des diaphyses et de déformations articulaires avec limitation des mouvements.

3. Un retard du développement psycho-moteur et une arriération mentale, variable d'un sujet à l'autre: elle est parfois assez discrète, mais le plus souvent très prononcée (idiotie).

4. Une hépato-splénomégalie très importante.

5. Une dystrophie de la cornée qu'on observe dans 75% des cas (trouble diffus).

La maladie de Hurler est une thésaurismose: il ne s'agit cependant pas d'un dépôt de lipoides, comme on l'a cru d'abord, mais de polysaccharides, probablement de glycoprotéine (Lindsay et coll., 1948; Brante, 1952; François et Rabacy, 1952; Sartori et Baruffaldi, 1953).

La maladie de Hurler est héréditaire et se transmet suivant le mode récessif (François, 1958). D'après Nja (1946), Lamy, Maroteaux et Bader (1957) il faut distinguer deux formes: une forme récessive autosomale, où la fréquence de la dystrophie cornéenne est grande, le retard statural marqué et l'évolution rapide; une forme masculine (liée au sexe), où le pourcentage de surdité est plus élevé et la dystrophie cornéenne absente.

A côté du gargoylisme précoce, il y a une ostéopathie tardive, la *maladie de Morquio* ou chondro-dysplasie spondylo-épiphysaire: les altérations squelettiques sont du même type, mais les déformations faciales sont moins prononcées et il n'existe aucun signe de thésaurismose: pas de manifestations neurologiques, pas de retard mental, pas de syndrome viscéral, pas de dystrophie cornéenne.

La parenté entre la maladie de Hurler et celle de Morquio est démontrée par les observations de Böcker (1943): dans une fratrie de 7 enfants il y a 1 Hurler et 2 Morquio; dans une autre fratrie de 11 enfants, il y a 2 Hurler et 2 Morquio; dans une famille, où 20 enfants sont morts à la naissance ou en bas âge, on trouve, dans la deuxième génération, 1 Hurler, dans la troisième 2 Hurler et 1 Morquio et dans la quatrième 1 Hurler.

* * *

On connaît actuellement au moins 52 observations, où la maladie de Hurler et l'anomalie d'Alder sont associées: Jürgens (1938, cité par Brugsch, 1949, 1 cas), Reilly (1941, 4 cas), Stoeckel (1941, 1 cas), Cordes et Hogan (1942, 2 cas), Reilly et Lindsay (1948, 4 cas), Lindsay, Reilly, Gotham et Skahen (1948, 6 cas), Brugsch (1949, 1 cas), Gasser et Zellweger (1950, 3 cas), Valentine (1950, cité par Alder, 1950, 1 cas), Wiedemann (1951, 3 cas), Zellweger (1952, 3 cas), Hottinger (1952, 2 cas), Ullrich et Wiedemann (1953, 11 cas: 7 cas de Wiedemann et Greve, 1 cas de Haase, 1 cas d'Ernould et 2 cas de Zellweger), Swoboda et Wolf (1953, 2 cas), Wiedemann (1953, 2 cas), Wolf (1954, 2 cas), Brinkmann (1954, 1 cas), Kosenov et Wiedemann (1955, 2 cas), Gasser (1955, 3 cas), Mauri et Soldati (1955, 1 cas), Grgić (1955, 1 cas), Simunić (1955, 1 cas).

L'association d'anomalie d'Alder et de maladie de Morquio a été signalée par Alder (1937, 2 cas), et par Fricker (1956, 1 cas).

On connaît par contre au moins 100 cas de maladie de Hurler, où il n'existait pas d'anomalie d'Alder: Ullrich (1943), Boldt (1943, 1 cas), Nja (1945, 1 cas), Lahey, Lomas et Worth (1947), Lindsay, Reilly, Gotham et Skahen (1948, 3 cas), Böhlau (1949, 1 cas), Menger (1950, 1 cas), Undritz (1954). Nous avons eu l'occasion d'observer deux frères, atteints de gargoylisme; chez aucun d'entre eux il n'y avait une anomalie d'Alder.

Il arrive aussi que lorsque deux germains présentent une maladie de Hurler, un seul présente une anomalie granulocytaire (Reilly, 1941).

Celle-ci a aussi été observée en association avec d'autres ostéopathies (Dawe, 1950, 1 cas de nanisme achondroplastique).

On a signalé une fois l'association d'anomalie d'Alder et d'albinisme (Chediak, 1952): parmi 13 germains issus de parents consanguins, 9 étaient parfaits, mais 4 présentaient de l'albinisme, en même temps qu'une granulation azurophile grossière et abondante dans les neutrophiles, les éosinophiles, les lymphocytes et les monocytes; ces 4 enfants sont morts avant l'âge de 7 ans, probablement d'une panmyélopathie.

Notre famille est la première, où l'on a pu constater l'association d'anomalie d'Alder et d'atrophie gyrée chorio-rétinienne de Fuchs.

Hérédité

L'anomalie d'Alder se transmet le plus souvent en récessivité autosomale:

1. Elle s'observe généralement à l'intérieur d'une même fratrie, dont l'ascendance est normale: Alder (1937, frère et sœur), Gasser et Zellweger (1950, frère et sœur), Hottinger (1952, 2 sœurs), Zellweger (1952, frère et sœur), Chediak (1952, 2 frères et 2 sœurs), Wiedemann (1953, 2 sœurs), Swoboda et Wolf (1953, frère et sœur), Wolf (1954, frère et sœur), Kosenov et Wiedemann (1955, 2 sœurs).

2. La consanguinité des parents n'est pas rare: Alder (1937), Hottinger (1952), Chediak (1952), Swoboda et Wolf (1953).

Jordans (1947) a cependant montré que la transmission de l'anomalie peut aussi se faire en dominance autosomale: il a en effet observé 9 sujets atteints à travers

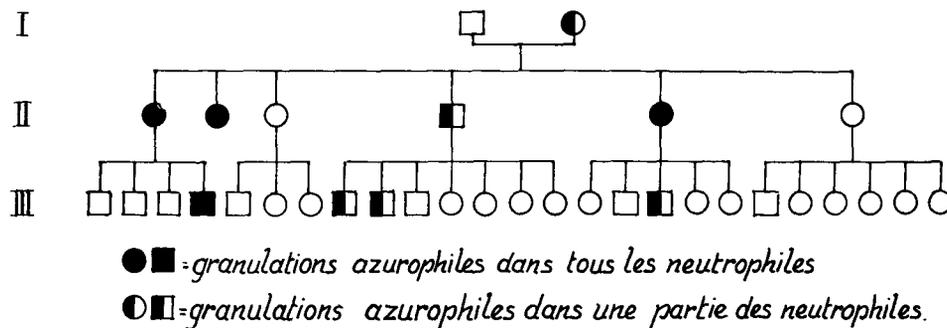


Fig. 13. Anomalie d'Alder à hérédité dominante (d'après Jordans, 1947)

3 générations (fig. 13). Wiedemann (1955) a d'autre part rencontré l'anomalie chez un père et sa fille.

Notre arbre généalogique (fig. 12) constitue une nouvelle preuve de la possibilité d'une hérédité dominante: dans notre famille l'anomalie d'Alder s'est en effet transmise en ligne directe à travers 4 générations; 8 membres sur les 11 examinés sont atteints.

Discussion

Nous avons donc observé l'association d'une anomalie d'Alder et d'une atrophie gyrata chorioideae et retinae de Fuchs chez le même sujet.

Cette présence simultanée de deux affections apparemment indépendantes, est-elle le fait du hasard ou représente-elle une véritable corrélation?

L'anomalie d'Alder est une affection extrêmement rare (75 cas connus). L'atrophie gyrée chorio-rétinienne de Fuchs l'est également (une cinquantaine de cas connus). Il est difficile dans ces conditions d'admettre qu'il s'agit d'une simple coïncidence. Les chances de voir réunies, chez le même individu, deux maladies dont le nombre de cas publiés ne dépasse pas 100 sont en effet nulles.

Il faut d'autre part tenir compte du fait que l'anomalie d'Alder n'existe pas seulement chez la malade, atteinte d'atrophie gyrée de Fuchs, mais également chez d'autres membres de sa famille, et en particulier chez son père et chez sa mère, qui sont d'ailleurs cousins-germain.

Or, le mariage de deux porteurs de la même tare, de deux hétérozygotes (Aa) pour un caractère pathologique dominant donnera 3 enfants tarés sur 4 (fig. 14).

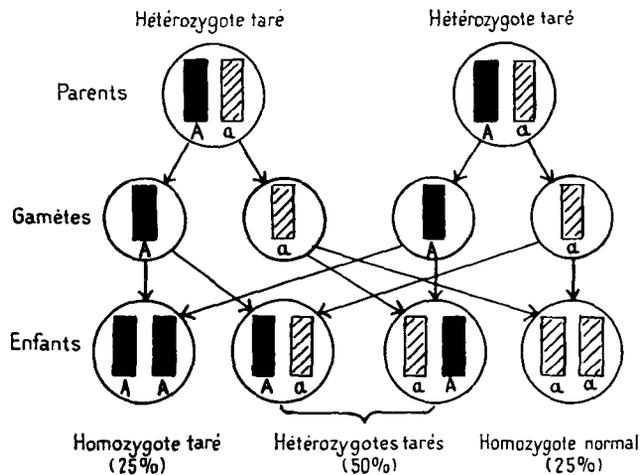


Fig. 14. Hérité autosomale dominante (croisement de deux sujets hétérozygotes pour un caractère pathologique dominant)

Au moment de la division réductrice, chacun des deux éléments de la paire chromosomique passera séparément dans un gamète, de sorte que chez l'homme la moitié des spermatozoïdes et chez la femme la moitié des ovules recevront le chromosome porteur du gène pathologique dominant (A), les deux autres moitiés recevant le chromosome porteur du gène récessif normal (a). Dans ces conditions, trois combinaisons sont possibles, au moment de la fécondation:

1. L'union de deux chromosomes chargés du gène pathologique dominant (AA).

2. L'union de deux chromosomes, portant l'un le gène pathologique dominant et l'autre l'allélomorphe récessif normal (Aa).

3. L'union de deux chromosomes normaux (aa).

Le résultat sera un homozygote taré (AA) dans 25% des cas, un homozygote normal (aa) également dans 25% des cas et un hétérozygote taré (Aa) dans 50% des cas. Comme les homozygotes tarés (AA) et les hétérozygotes tarés (Aa) auront la même apparence extérieure, le même phénotype, nous assisterons à la naissance de trois enfants tarés sur quatre.

Il est dans ces conditions tout à fait logique de supposer que notre malade, atteinte à la fois d'une anomalie d'Alder et d'une atrophie gyrée de Fuchs, représente l'état homozygote, alors que sa sœur, atteinte d'une anomalie d'Alder isolée, représente l'état hétérozygote.

Il est bien connu en génétique médicale que l'état homozygote est toujours beaucoup plus grave que l'état hétérozygote. C'est ainsi que le gène autosomique dominant de l'angiomatose hémorragique d'Osler donne à l'état hétérozygote une maladie relativement bénigne; à l'état homozygote, il exerce par contre une action beaucoup plus grave au point d'avoir un effet léthal.

Si le gène de l'anomalie d'Alder peut donner à l'état homozygote une affection grave, à savoir l'atrophie gyrée chorio-rétinienne de Fuchs, il faut considérer les sujets atteints d'une anomalie granulocyttaire isolée (microsymptôme) comme les conducteurs du gène de l'atrophie gyrée.

Aussi longtemps que ces faits ne sont pas confirmés par l'examen hématologique d'autres cas d'atrophie gyrée, nous devons reconnaître que nos conclusions sont hypothétiques, bien que très vraisemblables, puisque:

1. C'est la première fois qu'on a pu étudier la descendance issue du mariage de deux sujets atteints d'une anomalie d'Alder.

2. Les conducteurs du gène de la maladie de Gaucher et de l'idiotie amaurotique juvénile se reconnaissent également grâce à l'existence d'anomalies cellulaires. Dans la maladie de Gaucher la ponction sternale peut mettre en évidence des grosses cellules claires chargées de lipoides (Groen, 1948) et dans l'idiotie amaurotique juvénile l'examen hématologique révèle des lymphocytes vacuolisés (Rayner, 1952).

Résumé

Les auteurs ont observé un cas d'atrophie gyrata chorioideae et retinae de Fuchs chez une fille de 17 ans, qui présente en même temps une anomalie d'Alder (granulations azurophiles dans les neutrophiles). Cette fille est issue d'un mariage consanguin: ses parents sont cousins-germains et présentent également une anomalie d'Alder isolée, qu'on retrouve encore chez d'autres membres de la famille (8 sujets atteints à travers 4 générations).

Ces faits prouvent que l'anomalie d'Alder peut se transmettre suivant le mode dominant, ce qui n'était pas encore admis jusqu'à présent, et aussi que l'atrophie

gyrée chorio-rétinienne de Fuchs représente vraisemblablement l'expression homozygote du gène de l'anomalie d'Alder, dont la présence isolée permettrait de reconnaître les conducteurs du gène de l'atrophie gyrée.

Bibliographie

- ALDER, A.: Colloque Intern. Hématol., Münster, 1937.
— *Dtsche Arch. klin. Med.*, 183, 372, 1939.
— *Helvet. med. Acta*, 11, 165, 1944.
— *Schweiz. med. Wschr.*, 80, 1095, 1950.
ARGANARAZ, R.: *Arch. Oftal. Hispano-amer.*, 17, 665, 1917.
BÖCKER, E.: *Ztschr. f. Kinderh.*, 63, 688, 1943.
BÖHLAU, E.: Thèse, Leipzig, 1945.
BÖHM, F. M.: *Klin. Mbl. Augenh.*, 63, 381, 1919.
BOLDT, L.: *Ztschr. f. Kinderh.*, 63, 679, 1943.
BOURQUIN, J. et BOURQUIN, J. B.: *Ophthalmologica*, 118, 848, 1949.
BRANTE, G.: *Scand. J. Clin. a. hab. inv.*, 4, 43, 1952.
BRINKMANN, R.: *Tagung Nordwestdeutscher Kinderärzte*, Bremen, 1954.
BRUGSCH, H.: *Ztschr. ges. Inn. Med.*, 4, 1, 1949.
CHEDIAK, M. M.: *Rev. d'Hématol.*, 7, 362, 1952.
CORDES, F. C. et HOGAN, M. J.: *Arch. Opth.*, Chicago, 27, 637, 1942.
CUTLER, C. W.: *Arch. Augenh.*, 30, 117, 1895.
DAVIS, W. T. et SHEPPARD, E.: *Arch. Opth.*, Chicago, 23, 1252, 1940.
EICHENBERGER, K.: *Ann. paediat. (Bâle)*, 182, 107, 1954.
FANCONI, G.: *J. suisse Méd.*, 80, 1097, 1950.
FRANÇOIS, J.: *L'hérédité en Ophtalmologie*, Ed. Mason, Paris, 1958.
FRANÇOIS, J. et RABAËY, M.: *Annales d'Ocul.*, 185, 784, 1952.
FRICKER, H.: Thèse, Berne, 1956.
FRICKER-ALDER, H.: *Schweiz. med. Wschr.*, 88, 989, 1958.
GASSER, C. et ZELLWEGER, H.: *Démonstration n° 117*, 6^e Congrès Intern. Pédiatrie, Zürich, 1950.
GASSER, C.: *Schweiz. med. Wschr.*, 80, 41 et 1097, 1950.
GRIGIC, I. Z. et KALAFATIC, I. Z.: *Schweiz. med. Wschr.*, 88, 994, 1958.
GROEN, J.: *Blood*, 3, 1238, 1948.
HOTTINGER, A. (1952): *Communication personnelle à Undritz (1954)*.
JACOBSON, E.: *Klin. Mbl. Augenh.*, 26, 202, 1888.
JORDANS, G. H. W.: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 91, 1552, 1947.
— *Acta med. Scand.*, 129, 348, 1947.
KOMOTO, J.: *Klin. Mbl. Augenh.*, 52, 416, 1914.
KOSENOV, W. et WIEDEMANN, H. R.: *Ztschr. f. Kinderh.*, 76, 4, 1955.
LAHEY, M. E., LOMAS, R. D. et WORTH, T. C.: *J. Pediatr.*, 31, 2201, 1947.
LAMBIN, P. et PEETERS, R.: *Sang*, 20, 481, 1949.
LAMY, M., MAROTEAUX, P. et BADER, J. P.: *J. Génét. hum.*, 6, 156, 1957.
LAVES, W.: *Acta haemat. (Bâle)*, 8, 1, 1952.
LEITNER, St. J.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 81, 1256, 1951.
LINDSAY, St., REILLY, W. A., GOTHAM, Th. J. et SKAHEN, R.: *Amer. J. Dis. Childr.*, 76, 239, 1948.
LYLE, D. J.: *Amer. J. Opth.*, 15, 1165, 1932.
MALBRAN, J. et FONTE, A.: *Arch. Oftal. Buenos-Aires*, 22, 214, 1947.
MAURI, C. et SOLDATI, M.: 5^e Congrès Europ. Hématol., Freiburg i. Br., 1955.
MENGER, W.: *Ztschr. f. Kinderh.*, 69, 74, 1951.
MORI, S.: *Zbl. Opth.*, 2, 263, 1920.
NJA, A.: *Acta paediatr.*, 33, 267, 1946.
-

- OHRT, V.: *Acta Ophthalm.*, 35, 26, 1957.
RAYNER, S.: *Acta Genet. et Stat. Med.*, 3, 1, 1952.
REILLY, W. A.: *Amer. J. Dis. Childr.*, 62, 489, 1941.
— et LINDSAY, ST.: *Amer. J. Dis. Childr.*, 75, 595, 1948.
ROHR, K.: *Das menschliche Knochenmark*, 1^{re} éd. Thieme, Leipzig, 1940 (p. 222) et 2^e éd., Thieme, Stuttgart, 1949 (p. 298).
SAEBO, J.: *Brit. J. Ophth.*, 32, 824, 1948.
SARTORI, E. et BARUFFALDI, O.: *Riv. di Anat. patol. e di Oncol.*, 7, 153, 1953.
SIMUNIC (1955): cité par Fricker-Alder (1958).
SORSBY, A.: *Genetics in Ophthalmology*. Ed. Butterworth, Londres, 1951.
STEINBRINCK, W.: *Dtsche Arch. klin. Med.*, 193, 577, 1948.
SWOBODA, W. et WOLF, H. G. (1953): Communication personnelle à Undritz (1954).
ULLRICH, O.: *Erg. Inn. Med.*, 63, 930, 1943.
— et WIEDEMANN, H. R.: *Klin. Wschr.*, 31, 107, 1953.
UNDRITZ, E.: *Verh. Dtsche Ges. inn. Med.*, 307, 1938.
— *Helv. med. Acta*, 11, 172, 1944.
— *Helv. med. Acta*, 14, 310, 1947.
— *Revue d'Hématol.*, 5, 644, 1950.
— *J. Suisse Méd.*, 83, 1032, 1953.
— *Sang.*, 25, 296, 1954.
USHER, C. H.: *Trans. Ophth. Soc. U. K.*, 55, 164, 1935.
WAARDENBURG, P. J.: *Das menschliche Auge und seine Erbanlagen*, Ed. Nijhoff, La Haye, 1932.
— *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 4978, 1939.
WERKLE, F.: *Klin. Mbl. Augenh.*, 87, 173, 1931.
WIEDEMANN, H. R.: *Ztschr. f. Kinderh.*, 70, 81, 1951.
WOLF, H. G.: *Ztschr. f. Kinderh.*, 75, 27, 1954.
ZELLWEGER, H.: *Amer. J. Dis. Childr.*, 84, 421, 1952.

RIASSUNTO

Gli autori hanno osservato un caso d'«*Atrophia gyrata chorioideae et retinae di Fuchs*», in una ragazza di 17 anni, presentante anche l'anomalia di Alder (granulazioni azzurofile nei neutrofilii). Questa figlia era nata da un matrimonio consanguineo: i genitori sono cugini germani e presentano anche l'anomalia di Alder, ma isolata; quest'anomalia è ritrovata in altri membri della famiglia (8 membri, colpiti in 4 generazioni).

Questi fatti provano che l'anomalia di Alder può essere trasmessa in maniera dominante, il che non era stato accettato finora, ed anche che l'«*Atrophia gyrata chorioideae et retinae di Fuchs*» rappresenta probabilmente lo stato omozigotico del gene dell'anomalia di Alder, la presenza isolata della quale permette di riconoscere i portatori del gene dell'*Atrophia gyrata*.

SUMMARY

The authors have observed a case of "Fuchs' atrophía gyrata chorioideae et retinae" in a girl, 17 years old, who presents in the same time an Alder's anomaly (azurophilic granulations in the neutrophiles). This girl was born from an intermarriage: the parents are first cousins and present also an isolated Alder's anomaly, which is moreover found in other members of the family (8 members affected in 4 generations).

These facts prove that Alder's anomaly can be transmitted in a dominant manner, which was not yet accepted till now, and also that the "Fuchs' atrophía gyrata chorioideae et retinae" probably represents the homozygous state of the gene of Alder's anomaly, the isolated presence of which permits to recognize the carriers of the gene of the atrophía gyrata.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser haben einen Fall von Fuchs' scher atrophía gyrata chorioideae et retinae bei einem 17 jähr. Mädchen beobachtet, das zugleich eine Alder'sche Anomalie aufweist (azurophile Granulationen in den Neutrophilen). Dieses Mädchen ist aus Blutsverwandtenehe geboren: die Eltern sind Geschwisterkinder und weisen ebenfalls eine Alder'sche Anomalie auf, jedoch allein, wie sie sich auch noch bei anderen Familienmitgliedern nachweisen lässt (in 4 Generationen insgesamt 8 Personen).

Diese Tatsachen beweisen, dass sich die Alder'sche Anomalie dominant vererben kann, was bisher noch nicht zugegeben wurde, und dass die Fuchs'sche atrophía gyrata chorioideae et retinae wahrscheinlich die homozygotische Form des Gens der Alder'schen Anomalie darstellt, dessen alleinige Anwesenheit es gestatten würde, die Träger des Gens der atrophía gyrata zu erkennen.