

ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

Volumen XIV

N. 1 - Ianuarii 1965

Application de la Génétique à la Pratique Médicale¹

(La Constitution au point de vue de la Génétique -
Le « Chronon » : concept et application au service de la Médecine)

L. Gedda

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

Qui traite de Génétique Médicale doit bien souvent s'occuper de synonymie, c'est-à-dire d'établir des équivalences entre des mots différents qui, pour la Génétique d'une part et la Médecine de l'autre, couvrent la même réalité. Cette tâche de l'interprétation de concepts médicaux, selon la perspective de la Génétique, n'est pas seulement un problème de traduction, puisqu'il permet d'éclairer d'un jour nouveau, c'est-à-dire d'approfondir et d'améliorer, nos connaissances médicales. Il s'agit, par contre, d'une utile application de la Génétique à la Médecine.

Un exemple significatif nous est fourni par le concept de *constitution*. Hippocrate en parlait déjà à propos de l'idiosyncrasie que certains sujets montraient à l'égard de certains mets: « Il y a — écrit Hippocrate — beaucoup d'aliments et de boissons qui provoquent des troubles à la constitution naturelle de l'homme et qui ne frappent pas l'homme de la même façon... évidemment la constitution de ces personnes varie... ». Transcrivant en un langage moderne la pensée d'Hippocrate, nous pourrions dire que constitution signifie « modèle individuel de réactivité ». Le concept de constitution inclut le concept de *diathèse* et le dépasse. En effet, le concept de constitution embrasse tout l'être physique; non seulement un aspect pathologique comme la diathèse mais tous les caractères d'un organisme, normaux et pathologiques, qui font que l'individu représente un être déterminé, non-répétibile.

Le principe de la constitution a dominé la Médecine comme un fait inexorable, bien que peu compréhensible, jusqu'au siècle dernier, quand les grandes décou-

¹ Deuxième Rapport au Séminaire de Génétique Humaine Appliquée organisé par le C.I.O.M.S. à Copenhague du 25 au 29 août 1964 - Le premier Rapport a été publiée sur A. Ge. Me. Ge., XIII, 4, sous le titre: «La complexe contribution du génotype à la prédisposition morbide».

vertes réalisées dans le champ de la Médecine par la méthode scientifique, et surtout les découvertes des causes externes des maladies infectieuses, allergiques, professionnelles, etc. réclamèrent une relance du concept de constitution. En effet, quand les médecins s'aperçurent que la réponse des différents organismes à une même *noxa* exogène n'était pas identique, on eut recours au concept endogène de constitution pour expliquer la « variabilité individuelle ». Mais pour autant que théoriquement nécessaire, la constitution resta, en pratique, énigmatique et fuyante. Au siècle dernier, sous l'égide des écoles médicales constitutionnalistes, on chercha à objectiver la constitution en ayant recours aux mesures et aux rapports anthropométriques ou, encore, à la classification du tempérament endocrinien individuel. Mais ces Auteurs, comme on dit à Rome: « couraient les papillons », car si leurs formules et leurs classifications peuvent servir à des exigences variées de classification elles ne sont d'aucune utilité aux fins du diagnostic, de la prognose et de la thérapeutique, ou bien elles ne sont qu'une répétition de ce que l'endocrinologie nous apprend.

Une application de la Génétique à la Médecine qui, à notre avis, pourrait devenir pratique, consiste dans le fait qu'elle peut indiquer un chemin à l'étude de la constitution. Ce tracé part de la considération que les gènes qui contrôlent un même caractère peuvent être très différents de personne à personne pour ce qui a trait à leur modèle héréditaire, leur effet phénogénétique qualitatif et quantitatif et leur effet phénogénétique chronologique. Sur ce chemin ont travaillé Conrad et d'autres, mais la Génétique a fait dernièrement de tels progrès que le sujet doit être révisé.

La raison pour laquelle les écoles médicales qui se sont occupées de constitution n'ont pas atteint leur but réside surtout dans le fait qu'interrogeant le présent elles ne parvenaient pas à découvrir le futur. En effet, le concept médical de constitution ne peut pas être statique, à savoir restreint à la description du corps humain au moment présent, comme il peut l'être pour l'anatomie artistique, mais est polarisé sur le futur, normal et pathologique, de l'individu sous examen. Autrement dit, la Médecine recherche, dans la constitution, une opinion situant la quatrième dimension, c'est-à-dire le comportement de l'organisme dans le temps.

On dit couramment que le gène est une *unité de fonction*, de *mutation* et de *recombinaison*. Mais, au delà de cela, à mon avis, l'unité héréditaire doit être considérée en tant qu'unité énergétique potentielle et déterminée, laquelle peut se décharger dans le temps en y occupant une période déterminée. Et alors, puisque l'on parle de *cistron*, de *muton* et de *recon*, on peut aussi parler de *chronon* pour indiquer l'aspect temporaire de l'unité héréditaire. Dans le même sens, je fais usage des termes *activation* et *extinction* du gène (ou bien du génotype) pour indiquer le moment donné quand il commence, ou bien il termine, de produire son effet phénotypique primaire, tandis que les termes *période* ou *chronaxie* indiquent le temps le long duquel l'action du gène se développe. Cette caractéristique du gène regardant la quatrième dimension, à savoir par rapport au temps, pour nous médecins, peut être de la plus grande importance.

En face de cette exigence, il est bon de rappeler une considération élémentaire suggérée par la Génétique: en général, chez les ascendants existent les mêmes gènes

que chez les descendants, mais à un stade successif d'émission ou d'érogation énergétique, c'est-à-dire en action phénotypique plus avancée dans le temps. A l'inverse, chez les descendants existent les mêmes gènes que chez les ascendants mais à un stade d'émission ou d'érogation énergétique précédent, soit engagés dans une action phénotypique plus reculée dans le temps. Par conséquent, nous pouvons, en étudiant un malade, reconstituer son passé en étudiant ses enfants, et prévoir son avenir en étudiant ses parents.

Je m'excuse d'avoir simplifié au maximum, et donc minimisé, un argument qui est infiniment complexe et pas encore élaboré du point de vue méthodologique, bien qu'on y travaille beaucoup, afin que le médecin puisse en disposer. Mon but était de tracer le sentier emprunté par la Génétique, en vue d'atteindre l'objectif de la constitution selon les exigences de la Médecine.

Pour passer du théorique au concret, du concept de constitution à une efficace représentation de la constitution dans la réalité, la Génétique offre une méthode exceptionnelle en nous proposant l'étude des jumeaux. Tant que nous ne considérons qu'un individu isolé, nous pouvons ne pas être convaincus que la constitution ait un correspondant concret dans la biologie humaine et, surtout, nous pouvons douter que la synthèse de la constitution individuelle consiste dans le génotype individuel. En réalité, c'est notre mentalité expérimentale qui nous porte à ne pas être pleinement convaincus d'un phénomène alors qu'un tel phénomène ne peut être reproduit. Or, la nature elle-même se charge de reproduire le phénomène de la constitution de la part du génotype, c'est-à-dire la construction de deux, ou plus individus identiques ayant pour point de départ le même génotype. Cela se produit pour les jumeaux monozygotiques et supprime toute possibilité de doute à l'égard de la conception de la constitution prévue par la Génétique, laquelle peut tranquillement être définie comme le *génotype à la disposition de l'individu*.

Voici deux exemples de constitution pathologique chez deux couples de jumelles monozygotiques avec concordance du *chronon*. Il s'agit d'un couple de jumelles de 73 ans qui, toutes les deux, commencèrent au même âge, à 63 ans, à présenter des signes concordants d'anémie pernicieuse progressive (cfr. fig. 1); encore, un couple de jumelles qui, à l'âge de 64 ans, présentèrent de concert un adénocarcinome de la mamelle D. et qui furent opérées (cfr. fig. 2).

Le pouvoir démonstratif offert par les jumeaux monozygotiques dépasse celui des lignées pures des animaux *inbred*, parce que, chez ces derniers, l'équivalence du génotype regarde des caractères déterminés et non la totalité du génotype.

Un cas particulier qui éclaire la réalité de la constitution sur un plan plus large, à savoir sur le plan familial, nous est offert par un état sub-clinique, la vieillesse, que les anciens romains avaient raison de considérer comme une maladie, en affirmant: « *morbus ipse senectus* ». Le vieillissement trouve son explication dans la conception de la *chronaxie* et de l'*extinction* du gène. Cette extinction qui, au fur et à mesure, s'étend à un nombre grandissant de gènes, se vérifie en un ordre ou hiérarchie d'extinction et avec une variabilité de temps strictement héréditaires. Pour cette raison, le temps et le processus du vieillissement sont typiquement familiaux et la géronto-

logie pourrait prévoir le début et la marche du vieillissement en se basant sur l'étude des parents du candidat.

Le processus de vieillissement familial concerne tout autant les caractères physiques que des caractères psychologiques et est des plus vraies l'observation faite par un clinicien italien, Greppi, qui constate que les consanguins se ressemblent beaucoup plus dans la vieillesse qu'à tout autre époque de leur vie.

Passant de l'infra-clinique du vieillissement à l'authentique clinique des maladies héréditaires, je pense qu'il est nécessaire que je m'arrête sur une différence existant entre concept de gène normal et concept de gène pathologique.

Pour autant que la conception de gène puisse se modifier, il reste entendu que le concept de gène normal correspond à une entité physique positive, réelle, accomplie; c'est-à-dire à un agrégat moléculaire de l'acide désoxyribonucléique ayant une structure définie. On entend par gène pathologique un gène sain dégradé au niveau de la variabilité morbide par effet de l'action d'un agent mutagène qui a développé son action sur les gamètes qui ont donné origine à l'organisme considéré, ou dans une précédente génération. Le dommage produit par la mutation parfois regarde l'entière unité de combinaison et de recombinaison, soit le gène; tandis que d'autres fois il peut être partiel et le gène lui-même continue à déployer une action phénotypique non totalement absente mais déficitaire et, donc, pathogène. Dans chaque cas, le gène mutant par dommage total ou partiel, en tant qu'il s'agisse d'une mutation pathogène, correspond à une réalité négative totale ou partielle, c'est-à-dire à un *non être* quantitatif ou qualitatif qui, par conséquent, ne peut fonctionner, totalement ou en partie, selon les cas.

Une telle absence, absolue ou relative, d'un gène normal peut être évidente dès la naissance; tels sont les génotypes des erreurs congénitales du métabolisme. Il peut encore se manifester durant la vie indépendante, à des distances variables de la naissance, comme cela se produit dans la plupart des cas de maladies héréditaires qui ont un âge moyen d'apparition, parce qu'elles sont apparues alors que l'extinction du gène correspondant se produisait. En effet, nous pensons que, dans certains cas, comme on l'a vu pour la vieillesse, la mutation consiste en une atteinte au *chronon* c'est-à-dire en une coarctation de la chronaxie du gène. En tout cas, l'absence de la fonction spécifique du gène normal détermine la présence du gène pathologique correspondant.

Sur les principes indiqués plus haut qui regardent la conception génétique de la constitution normale et morbide prit naissance cette branche applicative de la Génétique dénommée Génétique Clinique. Tandis que la Génétique Médicale s'occupe d'étudier les maladies héréditaires chez l'homme, la Génétique Clinique applique les connaissances et les principes de la Génétique Médicale au single malade. Nous pourrions dire que la Génétique Clinique porte la Génétique au chevet du malade, étant donné que *cliné* signifie *lit*.

Pour aussi individualisée qu'elle soit, c'est-à-dire tournée vers l'étude du single, la Génétique Clinique ne peut, par sa nature même, se borner à l'étude du malade, soit de son génotype; elle doit au contraire se poser immédiatement le problème du



Fig. 1



Fig. 2

continuum interhumanum morbi, et ceci du fait que la maladie existante peut avoir des précédents, des équivalents et des développements dans la famille du malade pouvant aider le médecin dans le diagnostic, la prognose et la thérapeutique du cas dont il est question. Autrefois, c'était un chemin battu, de façon empirique, par le médecin de famille et une grande part de ce que l'on appelait *l'œil clinique* était due justement à la connaissance de la pathologie familiale.

A ce propos, je citerai un passage de Cronin, collègue romancier, extrait de son célèbre roman « La Citadelle ». Dans la petite ville minière de Aberlaw, le Dr. André Manson commence à se faire un nom et un autre médecin, le Dr. Urquhart, veut l'aider et l'invite prendre part à une consultation. Cronin écrit: « Sous prétexte de faire honneur à son distingué confrère, il l'appela en consultation pour une pneumonie qu'il soignait alors et lui demanda son pronostic ».

« Elle guérira, dit André, et il donna ses raisons scientifiques ».

« Urquhart hocha sa vieille tête d'un air de doute et répliqua: Je n'ai jamais entendu parler de vos sérums polyvalents, de vos anticorps ou de vos unités internationales. Mais avant son mariage c'était une Powel et quand les Powel ont le ventre enflé avec leurs pneumonies, ils meurent avant le huitième jour... je connais la famille de longue date. Or, elle a le ventre enflé, n'est-ce pas? ».

« Le vieillard s'exprima sur la méthode scientifique, avec un air de triomphe sinistre, quand sa malade mourut au bout de sept jour » (Chapitre XII).

Tout, cela est possible et pour cela approprié, exception faite pour cet « air de triomphe sinistre » du vieux médecin bafouant la méthode scientifique puisque, de nos jours, la méthode scientifique est arrivée aux mêmes conclusions en utilisant les connaissances de la Génétique.

En transférant la Génétique sur le plan Clinique, il faut se préoccuper de rationaliser ce qui, auparavant, était le fruit de l'expérience empirique et de l'intuition. Il faut le faire en commençant par recueillir des informations familiales permettant au médecin d'étudier le malade dans l'espace généalogique de sa famille.

Dans mon Institut, j'ai fait substituer le terme *anamnèse familiale* par celui de *expertise familiale*, en italien « reperto familiare ». Pour mes cours, je discute toujours de cas cliniques de pathologie héréditaire et ne présente jamais de malades isolés mais, au contraire, toujours des groupes de membres d'une même famille qui permettent de détecter une partie, ou la totalité, des symptômes du candidat, dispersés chez les siens. Le médecin doit, en effet, être habitué à transformer l'anamnèse familiale qui, le plus souvent, est faite d'une façon sommaire et distraitemment, en un rapport familial, c'est-à-dire groupant les informations et étendant la visite médicale à la famille, plus spécialement aux membres qui pourraient sembler utiles, par une certaine affinité de leur cadre morbide ou sub-morbide avec celui du candidat.

Cette direction génétique de la pratique médicale se heurte à l'actuelle organisation de la Médecine socialisée qui a détruit cette institution qu'était « le médecin de famille » et, bien souvent, ne permet même pas le médecin personnel. En Italie, et je pense un peu partout en Europe, chaque travailleur bénéficie de l'assistance médicale fournie par l'organisme d'assurance auquel il est inscrit, il dispose même d'autant

de médecins que son corps a de fonctions et d'organes. C'est agréable, parce que c'est gratuit, mais c'est dispersif et négatif du point de vue de la Génétique Médicale. Il y a huit ans, je présentais à Copenhague, lors du I^{er} Congrès International de Génétique Humaine organisée par le regretté Prof. Tage Kemp, un projet de livret sanitaire individuel pouvant enregistrer les événements morbides de chaque individu et l'accompagnant dans ses successives consultations médicales, facilitant ainsi le travail de ceux qui n'ont pas le temps nécessaire pour reconstituer l'histoire nosologique de la famille. De nombreuses Autorités et divers Instituts d'Assurances trouvèrent le projet excellent. Mais il restait un gros obstacle pratique: qui serait chargé d'établir le livret sanitaire personnel? Le problème est avant tout un problème d'autorité, c'est-à-dire qu'il réclame une autorité étant à même d'étendre l'initiative à tous les citoyens; en second lieu, il concerne le médecin qui doit remplir le livret.

Nous pensons aujourd'hui qu'une solution peut être trouvée en chargeant de ça le médecin scolaire, qui peut disposer du temps nécessaire pour construire un arbre généalogique de chaque écolier, retracer le passé morbide de sa famille et mettre au point le livret sanitaire individuel que les successifs médecins traitants tiendraient à jour. Notre résolution est, pour le moment, théorique, mais nous en suivons les développements auprès du Ministre de la Santé Publique tout en perfectionnant le projet.

Les informations familiales recueillies, de cette façon ou d'une autre, par le médecin traitant, lui seront utiles en rapport aux temps de son engagement clinique qui sont le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique.

Diagnostic signifie connaissance de la maladie à travers son cadre clinique (*gnosis* = connaissance; *dià* = à travers). La médecine traditionnelle analyse le cadre clinique à travers les symptômes du phénotype et formule le diagnostic. La médecine moderne, aidée par la Génétique, peut enrichir ce processus d'interprétation en recueillant les éléments du cadre clinique également dans le champ de la consanguinité du malade. Les composants du cadre morbide peuvent être retrouvés en d'autres individus de l'espace familial, à savoir de l'arbre généalogique, des façons suivantes:

- a) égaux à ceux du candidat;
- b) analogues mais différents par leur gravité et leur développement;
- c) équivalents mais différents par mécanisme héréditaire;
- d) absents.

En cas de jumeaux monozygotiques, les composants du cadre morbide peuvent être tous présents et tellement égaux qu'ils reproduisent un cadre morbide identique. Des cadres presque superposables peuvent également se rencontrer dans des fratries et ailleurs, en dehors des monozygotiques.

Plus fréquemment, c'est la seconde éventualité qui se confirme, c'est-à-dire que, s'agissant d'une maladie héréditaire, d'autres cas de la même maladie sont présents en famille à un degré plus ou moins grave. Je me souviens d'une famille sicilienne, qui, dans une fratrie de 8 individus, présente quatre cas de dystrophie musculaire progressive qui marquent les stades de la maladie en forme paradigmatique des premiers symptômes concernant l'allure jusqu'à la complète immobilité. Dans ce cas,

il s'agissait d'une diverse gravité évolutive, due surtout à l'apparition de la maladie à des époques successives, et qui doit être distinguée de la variabilité due à une différente gravité génotypique c'est-à-dire à la diverse pénétration du génotype morbide. C'est particulièrement le cas des *microformes* de la maladie héréditaire du candidat qui peuvent se rencontrer dans sa famille. Les microformes, ou formes abortives, ont cliniquement une importance mineure, mais sont précieuses pour établir le mécanisme de la transmission de la maladie héréditaire.

En outre il faut dire que souvent des formes analogues peuvent se cacher dans le cadre d'une maladie couramment considérée différente de la maladie du candidat; nous les appellons *isofformes*. Ici s'ouvrent de grandes possibilités pour la Génétique Médicale qui peut établir des rapports causaux entre maladies que la pathologie phénotypiste a, jusqu'à présent, maintenues distinctes. Par exemple, nous avons pu constater la présence, dans les mêmes familles, de malformations variées de la colonne vertébrale, comme le syndrome de Klippel-Feil, le torticolis osseux, le syndrome de l'omoplate haute et la rachischisis. Nous sommes d'avis que ces syndromes peuvent ne pas être des maladies différentes mais des expressions différentes d'une même hérédité circulant dans une famille. De façon analogue, nous avons trouvé dans une famille des cas de syndrome de Oppenheim et des cas de syndrome de Werdnig-Hoffman; c'est pourquoi est motivé notre soupçon d'une unité fondamentale de ces deux processus morbides. Dans le secteur de la spécialisation, nous avons vu s'entrecroiser en certaines généalogies l'atrophie iridienne et le glaucome; pourtant, avec des arguments généalogiques, nous avons appuyé la thèse des oculistes qui pensent que l'atrophie iridienne puisse prédisposer au glaucome.

L'observation de formes analogues sert donc à préciser le diagnostic de maladie, de nature, et en outre à hypothiser le mécanisme de transmission de la maladie en fonction eugénique, soit procréative.

En troisième lieu, on peut trouver dans la famille des symptômes différents de ceux du candidat mais équivalents, c'est-à-dire propres à la maladie du candidat. C'est spécialement le cas des maladies ayant une propre manifestation de l'état recessif hétérozygotique c'est-à-dire produites par les gènes intermédiaires. Nous donnons à ces formes le nom de *métaformes* pour les distinguer des microformes qui, dans le cas d'un gène recessif, sont des formes mineures d'un état homozygotique. Un cas classique est celui de la thalassémie *minor* et de la thalassémie *minima* comme métaformes du gène qui, à l'état homozygotique, produit la thalassémie *major*. Ailleurs nous avons trouvé une variation du fond de l'œil comme métaforme de l'albinisme oculaire. Ces rapports d'équivalence suggèrent ou confirment le diagnostic, la nature et le mécanisme de transmission de la maladie.

Enfin, les rapports identiques, analogues ou équivalents peuvent résulter être absents du milieu généalogique. Cela aussi est important pour orienter le jugement diagnostique vers une *phénocopie*, c'est-à-dire vers un dommage qui simule un processus héréditaire mais qui n'est pas héréditaire. Sur cette base, nous nous sommes trouvés à discuter les malformations fœtales par usage de tranquillisants de la part de la future mère vis-à-vis des malformations héréditaires. Naturellement, la valeur démons-

trative d'une preuve négative est bien inférieure à celle proposée par une démonstration positive, et la discussion réclame beaucoup d'attention et d'ampleur.

Passant de la diagnose à la prognose, en ce rapide tour d'horizon, c'est sur la seconde catégorie de rapports généalogiques que le médecin peut fonder sa discussion pronostique avec une argumentation génétique. Il s'agit surtout d'évaluer les cas analogues ayant différents stades de développement. Trois principes mis au clair par la *Génétique* démontrent la rationalité de cette comparaison. Tout d'abord, l'existence d'un rapport épistatique qui détermine un milieu génotypique capable d'influencer le génotype spécifique en égard à l'extension, la gravité, la durée, la conclusion et les issues de la maladie en question. Deuxièmement, le fait que ce rapport épistatique soit souvent gardé au milieu d'une descendance et représente donc la variabilité familiale. Troisièmement, le phénomène de la chronaxie du gène liée au concept du *chronon*, par lequel des génotypes analogues sont équivalents même pour la période de temps pendant laquelle ils agissent sur le phénotype. De nombreuses conséquences dérivent de ce principe qui établit des hypothèques sous forme d'échéances dans le temps du génotype sur le phénotype. Par exemple, la conséquence que ni le candidat, ni d'autres membres de sa famille, ne peuvent se considérer *non malades*, donc *négatifs* pour une maladie héréditaire donnée, tant que l'âge moyen de l'apparition de la maladie dans le milieu familial n'est pas dépassé de façon significative.

Le jugement projeté dans le futur, c'est-à-dire la prognose, trouve dans la *Génétique* les espoirs d'une très féconde discussion. L'argument est démesuré mais je ne peux faire à moins de mentionner la nécessité d'étudier avec soin la variabilité phénotypique en égard à la variabilité du milieu qui a une importance considérable, comme on le sait, sur l'expression de la maladie.

Donc, la marche de la maladie du candidat peut être prévue de façon beaucoup plus détaillée et avec une probabilité majeure en se référant aux autres cas familiaux, plutôt qu'au modèle générique décrit par les traités de pathologie.

Quant à la thérapie, je dirai seulement que le rapport entre remède et génotype produit une réaction à distribution gaussienne. C'est-à-dire que l'effet du remède est tamisé par l'hérédité individuelle avec un résultat allant de la plus complète inefficacité à l'intolérance idiosyncrasique, à travers une variabilité continue d'effets plus ou moins grands, thérapeutiquement plus ou moins utiles. Le point de la courbe gaussienne où l'individu peut être placé est, souvent, le point où peuvent être placés ses consanguins. Dans ce sens, opérait l'œil clinique du médecin de famille. Sur la base des recherches que nous avons faites sur l'effet de l'anesthésie opératoire chez les consanguins opérés à l'Hôpital du Lido de Venise, nous avons pu mettre en évidence des réactions familiales en face de l'anesthétique concernant l'effet-sommeil des psychotropes, les réactions cardio-circulatoires de l'anesthésie-générale, le vomissement post-opératoire et les réactions psychologiques du réveil.

Peut être de quelque intérêt citer une très différente expérience de pharmacogénétique que Bolognesi, Fantoli et Milani-Comparetti de l'Institut Mendel ont réalisée vis-à-vis d'un médicament antituberculaire, l'*isoniazide*.

On sait que les globules rouges absorbent l'*isoniazide* sous forme de granulations

endoglobulaires. En fonction du nombre des granulations dans l'unité de temps on peut tester l'absorption. L'expérience est faite *in vitro* sur le sang qui vient cultivé en thermostate. Nous avons pratiqué ce test sur le sang de jumeaux monozygotiques et dizygotiques et nous avons constaté que la variabilité d'absorption entre-couple est bien plus petite chez les globules rouges des jumeaux monozygotiques que chez les globules rouges des jumeaux dizygotiques, quelle que soit la dose d'isoniazide pratiquée.

Il me semble important aussi de reprendre ce qui a été esquissé auparavant à propos de la signification fondamentale du génotype pathologique qui dérive, habituellement, d'une mutation privative et qui, par conséquent, se résout en une action endogène manquante, soit le déficit d'une substance nécessaire. Bien souvent la signification de la maladie héréditaire est donc celle d'une maladie en quelque façon carencielle, soit d'une carence endogène. Et, par conséquent, la thérapie des maladies héréditaires peut, dans une certaine mesure, être prévue comme une thérapie substitutive, c'est-à-dire entendue pour refournir l'organisme de ce qu'il est incapable de produire, dans le temps et selon les doses opportunes.

Résumé

L'ancien concept de constitution, qui a dominé la Médecine jusqu'au début du siècle, doit être revu sur la base des acquisitions de la Génétique Médicale et de cette nouvelle branche qui en est la Génétique Clinique, qui s'applique au chevet du single malade.

L'étude de la famille du malade au point de vue de la Génétique est possible et précieuse. Les principes fondamentaux de l'analyse héréditaire sont rappelés et, surtout, l'on souligne l'utilité de considérer la virtualité temporaire de l'unité héréditaire que l'Auteur propose de nommer *chronon*. L'étude du chronon des gènes contenus dans le patrimoine héréditaire de la famille permet d'envisager beaucoup de possibilités dans l'avenir du malade, telles que l'âge moyen d'apparition d'une maladie héréditaire, ou bien l'ordre de la décadence le long du vieillissement.

Quant à la thérapie d'une maladie héréditaire, elle peut être conçue en tant que de substitution.

Bibliographie

- BOLOGNESI M., FANTOLI U., MILANI-COMPARETTI M.: Primi risultati sul comportamento del test della fissazione della insoniazide sulle emazie di gemelli, mono- e dizigotici. *Annali dell'Istituto Carlo Forlanini*, XXIII, 2, 1963.
- CONRAD K.: *Der Konstitutions typus als genetisches Problem*. Berlin, Springer, 1941.
- GEDDA L., JANNACCONE G.: La Sindrome di Klippel-Feil nel quadro della schisosinostosi assiale congenita familiare (5 nuovi casi dei quali uno in coppia gemellare dizigotica). In *Gedda: Novant'anni delle leggi Mendeliane*. Ed. Istituto G. Mendel, 1956.
- — Il torcicollo osseo congenito nel quadro della schisosinostosi assiale congenita familiare (Coppia gemellare forse monozigotica con SACF concordante). *A.Ge.Me.Ge.*, VI, 1, 1957.

- JANNACCONE G., ALFIERI A.: Nuove osservazioni di torcicollo osseo in gemelli MZ e in fratelli mononati. *A.Ge.Me.Ge.*, VII, 2, 1958.
- — Nuovi contributi allo studio delle malformazioni assiali a) Coppia MZ con torcicollo osseo concordante da schisosinostosi cervicale: b) Coppia MZ con torcicollo discordante e anisocoria concordante, Status Dysraphicus. *A.Ge.Me.Ge.*, VIII, 3, 1959.
- GEDDA L., BÉRARD-MAGISTRETTI S.: Problemi di genetica oculistica. V. Coppia gemellare DZ con atrofia dell'iride concordante e buftalmo discordante. *A.Ge.Me.Ge.*, VIII, 1., 1959.
- — Problemi di genetica oculistica. VI. Atrofia ereditaria progressiva dell'iride. *A.Ge.Me.Ge.*, VIII, 1, 1959.
- RIZZI R.: Genetica e anestesia. *A.Ge.Me.Ge.*, VII, 2, 1959.
- — Terreno ereditario e reazione individuale all'anestesia generale. *Minerva Anestesiologica*, 26, 5, 1960.
- — The genetic aspects of anaesthesiology. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, January 1962.
- — Psychologische Verfassung des Individuums vor und nach dem Eingriff und der Anaesthesie. *Der Anaesthetist*, 11. Band, 12. Heft, Dezember 1962.
- BRENCI G.: Lo Studio dei Gemelli in Genetica Umana. In Gedda: *De Genetica Medica* II, 437. Ed. Istituto Mendel, Roma, 1962.
- Introduzione alla Genetica Clinica. Atti del III Corso di Aggiornamento Professionale dell'Ordine dei Medici di Roma, 1963.
- Genetica Clinica. In Gedda: *De Genetica Medica* VI, 1. Ed. Istituto Mendel, Roma, 1963.
- Concetto moderno di costituzione genetica normale e patologica. Atti del III Corso di Aggiornamento Professionale dell'Ordine dei Medici di Roma, 1963.
- Clinical Genetics-Genetica Clinica. *A.Ge.Me.Ge.*, X, 4, Ottobre 1961.
- Genetica Clinica. In Proc. of the Sec. Intern. Cong. of Human Genet. (Rome, 1961), Vol. II. Ed. Istituto Mendel, Roma, 1963-1964.
- La Complexe Contribution du Génotype à la Prédisposition Morbide (Le rôle de la prédisposition dans la tuberculose, la silicose et les maladies allergiques). Rapport au Séminaire de Génétique Humaine Appliquée, organisée par le C.I.O.M.S. à Copenhague du 25 au 29 Août 1964. *A.Ge.Me.Ge.*, XIII, 4, 1964.

RIASSUNTO

Il vecchio concetto di costituzione, che ha dominato la Medicina fino all'inizio del secolo, va rivisto alla luce degli sviluppi della Genetica Medica e di quella sua nuova branca che è la Genetica Clinica, applicata al capezzale del singolo malato.

Lo studio della famiglia dal punto di vista della Genetica è possibile e prezioso. Vengono ricordati i principi fondamentali dell'analisi ereditaria e viene anche sottolineata l'utilità di considerare la virtualità temporale dell'unità ereditaria, cui l'Autore propone di assegnare il nome di *chronon*. Lo studio del *chronon* dei geni contenuti nel patrimonio ereditario della famiglia consente di individuare numerose possibilità nel futuro del malato, quali l'età media d'insorgenza d'una malattia ereditaria, o il grado di decadimento nel corso della vecchiaia.

Per quanto riguarda la terapia di una malattia ereditaria, la si può concepire come terapia sostitutiva.

SUMMARY

The old concept of constitution, which has been dominating Medicine until this century, has to be revised in the light of the development of Medical Genetics and of Clinical Genetics, this new branch which is applied at the bedside of the single diseased.

The study of the family of the patient from a genetic point of view is both possible and precious. The basic principles of the hereditary analysis are recalled, and the Author especially stresses how useful it can be to consider the temporary virtuality of the hereditary unity, which he suggests to call *chronon*. The study of the *chronon* of the genes contained in the genetic background of the family enables to visualize many a possibility in the future of the patient, such as the mean age of onset for a hereditary disease, or the steps of extinction in the course of ageing.

The therapy of a hereditary disease may be conceived in terms of a substitutive therapy.

ZUSAMMENFASSUNG

Der alte Begriff Konstitution, welcher die Medizin bis zum Beginn dieses Jahrhunderts beherrschte, muß im Licht der Entwicklung der Humangenetik und vor allem ihres neuen Zweigs, der am Krankenbett des einzelnen Patienten angewandten Klinischen Genetik, einer Überprüfung unterzogen werden.

Die Untersuchung der Familie vom genetischen Standpunkt ist möglich und wertvoll. Verfasser erinnert an die Hauptprinzipien der Erbanalyse und betont auch, daß es nützlich ist, die zeitliche Virtualität der Erbinheit, welche er vorschlägt, mit « *Chronon* » zu bezeichnen, in Betracht zu ziehen. Die Erforschung des *Chronon* der im Erbgut einer Familie enthaltenen Gene gestattet es, zahlreiche Möglichkeiten in der Zukunft des Patienten, wie zum Beispiel das Durchschnittsalter für das Auftreten einer Erbkrankheit oder den Verfallsgrad im Laufe des Alterns festzustellen.

Was die Behandlung einer Erbkrankheit betrifft, so kann man sie als Substitutionstherapie ansehen.