

Les maladies humaines par aberrations chromosomiques, autosomiques

Marie-Odile RETHORÉ*

RÉSUMÉ

Nous ne le dirons jamais assez, chaque personne est un être unique avec une histoire personnelle dans laquelle les éléments strictement biologiques et médicaux interfèrent avec la situation familiale, les conditions de vie, le climat affectif, les peines et les joies.

Parmi les dysmorphies induites par les accidents chromosomiques autosomiques, certaines sont immuables tout au long de l'existence et gardent leur valeur sémiologique. D'autres se modifient avec l'âge et sont le reflet de l'interaction du génome propre au malade et du déséquilibre induit par l'accident chromosomique.

Si l'accumulation des observations et l'amélioration des techniques permettront de progresser dans la connaissance et de lever une partie du voile, il restera toujours une part de mystère, celle du "secret" inscrit au cœur de la personne.

INTRODUCTION

Chaque espèce est définie par le nombre et la forme des chromosomes contenus dans les noyaux cellulaires, c'est-à-dire par son caryotype.

Cependant, à chaque génération, des accidents surviennent, modifiant le nombre ou la forme d'un ou de plusieurs chromosomes. Parmi ces accidents, seuls ceux qui changent la quantité de l'information génétique sont responsables d'un état pathologique, d'une maladie dite "par aberration chromosomique".

Les autres remaniements, ceux qui respectent le dosage génique, sont dits "équilibrés". Ils n'altèrent pas le phénotype de ceux qui en sont porteurs, mais compromettent gravement leur descendance.

L'INFORMATION GÉNÉTIQUE DANS LES MALADIES PAR ABERRATION CHROMOSOMIQUE

Un nouveau chapitre de la pathologie s'est ouvert en 1959 lorsque Jérôme Lejeune, Marthe Gautier et Raymond Turpin observèrent pour la première fois dans l'espèce humaine une aneuploïdie chromosomique (Lejeune et col. 1959) : c'était la découverte de la trisomie 21, bientôt suivie d'innombrables travaux cliniques et cytogénétiques.

* De l'Académie nationale de médecine.

Dans les maladies par aberration chromosomique, le changement génétique est, semble-t-il, le plus souvent, strictement **quantitatif** : omission d'une partie de l'information dans les monosomies ou, au contraire, répétition dans les trisomies.

Cette pathogénie est essentiellement différente de celle des maladies géniques (dominantes, récessives ou liées au sexe) qui résultent d'une mutation ponctuelle survenue dans la molécule d'ADN, mutation responsable d'un changement **qualitatif** d'une enzyme entraînant un trouble métabolique précis.

Parmi les faits qui attestent l'intégrité de la qualité de l'information contenue dans les génomes aneuploïdes, nous en retiendrons trois :

- dans les couples de jumeaux monozygotes où seulement un enfant est atteint d'un accident chromosomique (jumeaux monozygotes hétérocaryotes) (Lejeune et coll., 1962), seul l'enfant porteur de l'aneuploïdie est malformé. Le cojumeau, dont le caryotype est normal, ne présente aucun symptôme pathologique. Chez ces deux enfants issus du même œuf, la qualité de l'information génétique est la même. C'est donc bien seul le déséquilibre consécutif à l'aneuploïdie qui est responsable de la maladie observée.
- les sujets porteurs d'une translocation équilibrée, une t(14q 21q) par exemple, ont un phénotype normal. Ceci montre que la translocation n'entraîne par elle-même aucun désordre et que la qualité du génome de celui qui la possède est normale. La maladie observée chez l'enfant qui a reçu de l'un de ses parents cette translocation t(14q 21q) et, en même temps, par malségrégation, le chromosome 21 libre, prouve que seul l'excès de matériel est responsable puisque le même matériel, équitablement réparti, est parfaitement toléré.
- la descendance des femmes trisomiques 21 sera notre troisième exemple. Alors que la moitié des enfants sont trisomiques 21 comme leur mère, les autres ont un caryotype normal à 46 chromosomes (Rethoré et col., 1970). Le phénotype normal de ces derniers prouve que les chromosomes 21 maternels sont qualitativement normaux et que seule la présence en double exemplaire de l'un d'entre eux est responsable de la maladie des autres enfants.

Le changement de dosage génique a pu être directement démontré chez les porteurs de trisomies ou de monosomies diverses. La première démonstration est due à Ferguson-Smith et col. qui, en 1973, observèrent une diminution de 45 % de l'activité de la phosphatase acide du globule rouge (ACP-1) chez un enfant monosomique pour le segment 2p23→2pter. Deux ans après, Magenis et col. observèrent une augmentation de 50 % de l'activité de cette même enzyme chez un patient trisomique pour le même segment chromosomique. Depuis cette époque, un changement d'activité enzymatique a pu être démontré dans divers déséquilibres chromosomiques. Ces observations ont permis de situer le locus d'une cinquantaine de gènes, le degré de précision de la localisation étant fonction de la longueur du segment remanié et de la finesse de l'analyse chromosomique. Ainsi, par exemple

Sinet et col. ont montré en 1974 que chez les sujets trisomiques pour la totalité du chromosome 21 l'activité de la superoxyde dismutase est multipliée par 1,5. Étudiant l'activité de cette enzyme chez les patients trisomiques ou monosomiques pour divers segments du bras long du chromosome 21, les mêmes auteurs ont pu préciser, en 1976, le lieu du gène de la SOD.1 sur la bande 21q22.1.

En modifiant le rythme des processus normaux de l'organogenèse, le déséquilibre génique entrave plus ou moins gravement le développement de l'œuf. Certains de ces désordres sont incompatibles avec la vie intra-utérine, d'autres permettent la poursuite de la grossesse mais entraînent un syndrome morbide associant un ensemble dysmorphique et une arriération mentale, la survie étant conditionnée par l'importance des malformations viscérales.

DÉSÉQUILIBRE CHROMOSOMIQUE ET VIE INTRA-UTÉRINE

De diverses études systématiques effectuées sur des produits de fausses couches spontanées, il ressort qu'un déséquilibre chromosomique serait responsable de plus de 50 % des avortements précoces (de Grouchy J., 1976).

La monosomie X constitue, à elle seule, près du quart de toutes les anomalies observées. Cette fréquence du génome haplo X est tout à fait surprenante si on la compare à celle observée (0,4 %) chez les nouveau-nés de sexe féminin et si l'on considère la faible létalité du syndrome de Turner. Les autres anomalies des chromosomes sexuels sont, au contraire, beaucoup moins fréquentes dans les produits de fausses couches que chez les enfants nés vivants à terme.

Une trisomie pour un autosome entier représente un peu plus de la moitié des anomalies observées. Le plus souvent, il s'agit d'une trisomie 16 homogène, condition qui n'a jamais été observée, pour l'instant, chez un enfant né vivant. Parmi les trisomies G, la trisomie 22 est aussi souvent observée que la trisomie 21, alors qu'à terme la trisomie 22 semble rare. Parmi les trisomies D, les trisomies 14 et 15, rarissimes chez les enfants nés vivants, sont beaucoup plus fréquentes que la trisomie 13. Dans les aneuploïdies du groupe C, la trisomie 8 homogène semble la plus fréquente. Cette condition, exceptionnellement observée à l'état homogène chez les sujets vivants, est relativement fréquente, surtout chez les garçons, quand elle est en mosaïque.

Les triploïdies (69, XXX ; 69, XXY ; 69, XYY) représentent près de 20 % des anomalies et les tétraploïdies, 5 %. Parmi ces dernières, la constitution (92, XXXX) est de beaucoup la plus fréquente.

Les remaniements de structure déséquilibrés, entraînant des trisomies ou des monosomies partielles, ne sont pratiquement jamais observés dans les jeunes embryons mais il se peut qu'ils ne soient pas détectés en raison de l'insuffisance des techniques utilisées.

L'absence quasi totale de monosomies autosomiques complètes dans ces études systématiques des produits d'avortements spontanés, laisse entendre que la fréquence des aneuploïdies est beaucoup plus importante mais qu'elle ne peut être estimée avec certitude, la plupart des œufs étant éliminés avant même que la grossesse ne soit reconnue. Selon Boué et col. (1975), moins d'un zygote sur deux serait indemne.

LES MALADIES CHROMOSOMIQUES

Chez les nouveau-nés, la fréquence des déséquilibres chromosomiques est de l'ordre de 0,5 %, les aneuploïdies sexuelles représentant le tiers des remaniements. La survie des enfants est conditionnée par l'importance des malformations viscérales qui sont le plus souvent associées en combinaisons variées et non spécifiques.

Le dénominateur commun à toutes les maladies chromosomiques autosomiques est la débilité mentale. Plus ou moins important en fonction du matériel génétique impliqué dans l'accident, le retard mental varie également d'un patient à l'autre. Cette variation, qui peut être importante, est le reflet de l'interaction qui existe entre la qualité du génome propre au malade et l'effet de dosage résultant de l'accident chromosomique dont il est affecté.

Le développement staturopondéral est le plus souvent ralenti. À l'âge adulte, la taille est pratiquement toujours inférieure à la normale. Ce phénomène est retrouvé dans diverses espèces, chez des animaux aneuploïdes (White et col., 1974 ; Guillemin C., 1980).

Le signe d'appel de ces maladies par aberrations chromosomiques est un ensemble d'altérations morphologiques mineures comme, par exemple, l'hyper ou l'hypotélorisme, l'obliquité des fentes palpébrales, les malfaçons du pavillon des oreilles, les particularités des dermatoglyphes... Pour un accident chromosomique donné, ce sont toujours les mêmes systèmes embryonnaires qui sont altérés et la déviation par rapport à la norme se fait toujours dans le même sens, développement exagéré de certains bourgeons, et, dans le déséquilibre contraire, hypoplasie de ces mêmes bourgeons. La valeur sémiologique d'un symptôme est d'autant plus grande que sa fréquence est faible dans la population dite normale et que le symptôme contraire est observé dans l'accident chromosomique inverse (Lejeune, 1966). Ainsi le pli palmaire transverse n'a pas la valeur discriminante qu'on lui attribue souvent puisqu'il est observé dans la population générale chez un sujet sur cent (Rethoré et Lafourcade, 1974). Par contre, on peut considérer que la brachymésophalangie observée sur tous les doigts des patients trisomiques pour le bras court du chromosome 9 a une réelle valeur diagnostique car, chez les sujets monosomiques pour le même segment chromosomique, les deuxième phalanges sont anormalement longues (Rethoré, 1977). Si l'existence d'un pli surnuméraire sur la deuxième phalange d'un nouveau-né de race blanche doit éveiller l'attention et conduire à rechercher

d'autres troubles morphologiques (en particulier ceux observés dans le syndrome 4p-), il n'en est pas de même chez les enfants de race noire, étant donné la fréquence des plis surnuméraires sur les doigts des sujets africains ou martiniquais.

Aux divers âges de la vie, le phénotype des personnes affectées d'une anomalie chromosomique autosomique est le résultat de l'interaction du génome propre au malade et du déséquilibre induit par l'accident chromosomique.

La débilité mentale est le dénominateur commun à toutes ces maladies. Plus ou moins important selon le chromosome ou le segment chromosomique impliqué, le retard mental varie également, pour une même maladie d'un patient à l'autre. Cette variation, qui peut être importante, est le reflet de l'interaction signalée plus haut et de l'histoire propre au patient.

Le développement staturopondéral est le plus souvent ralenti et à l'âge adulte la taille est pratiquement toujours inférieure à la normale.

En modifiant les processus de l'organogenèse, les déséquilibres chromosomiques entravent plus ou moins gravement le développement de l'œuf. Certains de ces désordres sont incompatibles avec la vie intra-utérine. D'autres permettent la poursuite de la grossesse mais entraînent des syndromes morbides associant des altérations morphologiques mineures, mais spécifiques, et des malformations souvent multiples mais non spécifiques.

La survie des malades est conditionnée par la gravité des malformations viscérales et la létalité de certaines maladies est grande dès les premières semaines. Dans d'autres syndromes, la durée de vie ne semble plus actuellement diminuée et chez les adultes les diagnostics sont souvent difficiles. Le vieillissement prématuré est habituel ; cette complication relativement fréquente, mais pas fatale, est actuellement l'objet de recherches, en particulier chez les trisomiques 21.

La trisomie 18

Si la plupart des trisomiques 18, surtout les garçons, meurent dès les premières semaines, ou même les premiers jours, certains vivent bien au-delà et dix-huit patients porteurs d'une trisomie 18 homogène et ayant vécu plus de deux ans sont actuellement rapportés dans la littérature. Tous ces patients, sauf quatre, sont du sexe féminin ; la plus âgée a 27 ans.

Certains symptômes décrits par Edwards en 1960 dans la trisomie 18 persistent toujours : microcéphalie et petit menton, cou palmé et petit sternum, abduction limitée des hanches et pieds "en piolet", disposition des dermatoglyphes. Si l'attitude "de suppliant" peut être encore observée chez les adultes, le chevauchement des doigts disparaît très vite.

Dans ces cas de survie prolongée, les malformations cardiaques ne sont en général pas très importantes et sont même susceptibles d'amélioration spontanée par

fermeture des communications interventriculaires. L'hypogonadisme est la règle aussi bien chez les hommes que chez les femmes qui sont aménorrhéiques. Le poids et la taille sont inférieurs à la normale, l'âge osseux est en retard et le développement psychomoteur très pauvre.

Chez les adultes porteurs d'une trisomie 18 en mosaïque, l'aspect clinique est très variable comme c'est l'habitude dans les constitutions en mosaïque. Certains sont gravement handicapés, d'autres ont une débilité mentale modérée et un phénotype pratiquement normal. Chez deux femmes dont l'intelligence est normale, la mosaïque a été découverte lors de l'analyse du caryotype demandé en raison de trois fausses couches précoces ou d'un enfant trisomique 18.

La trisomie 13

La durée de vie moyenne des enfants atteints de trisomie 13 est de 130 jours et semble la même dans les deux sexes. Près de la moitié décèdent au cours du premier mois et plus des deux tiers avant le sixième mois. La survie au delà de trois ans est l'exception. Les quatre patients ayant dépassé l'âge de cinq ans ont le phénotype correspondant à celui du syndrome décrit par Patau en 1960. La plus âgée a 19 ans : elle mesure 1,30 m, pèse 38 kg ; elle est réglée depuis l'âge de 11 ans. Elle ne tient pas assise seule et a de fréquentes crises convulsives. On a constaté une dilatation modérée des ventricules, une calcification des ganglions basaux, et des lobes frontaux trop développés. Mise à part une dextrocardie, aucune autre malformation n'est signalée.

Le syndrome 4p-

Si le tiers des porteurs d'une délétion du bras court du chromosome 4 meurt dans la période néonatale, certains arrivent à l'âge adulte.

La patiente âgée de 24 ans, observée par Fryns et col., pèse 24 kg et mesure 1,20 m. Elle est bien réglée et les caractères sexuels secondaires sont normaux. Comme tous les patients affectés du syndrome 4p-, elle convulse depuis la fin de la première année. L'arriération mentale, très profonde, est compliquée d'un comportement psychotique.

L'observation de cette adulte permet de retrouver tous les symptômes décrits par Wolf en 1965 : microcéphalie, front très bombé avec large glabellle, lèvre supérieure courte avec des piliers du philtrum très saillants, nez en parallélépipède, petit menton en retrait, cou long et fin, membres graciles et pieds en varus. Cette malade, mise à part une fossette sacrée, n'a pas de défaut de fermeture de la ligne médiane comme on le voit souvent dans ce syndrome où les colobomes, les fentes labiales, les fistules prétragiennes sont fréquentes et l'hypospadias constant chez les garçons.

La maladie du cri du chat

La maladie, décrite par Lejeune et col. en 1964 sous le nom de "maladie du cri du chat" a une très faible létalité et la plupart des patients atteignent l'âge adulte. Si l'hypotrophie staturopondérale est en général sévère et l'arriération mentale profonde, certains adultes ont un niveau comparable à celui des "bons" trisomiques 21.

Le volume crânien est très réduit. L'épicanthus, habituel chez le tout petit, ayant disparu, l'ensellure nasale semble moins large chez l'adulte que chez l'enfant. Le menton est peu développé et l'angle de la mandibule, le gonion, est effacé. Les scolioses sont fréquentes et graves.

Le cri plaintif, pathognomonique de la maladie, persiste jusqu'au début de l'adolescence. Ensuite, le timbre de la voix reste trop aigu et la tonalité plaintive réapparaît de temps en temps si bien que l'on peut dire que le timbre de la voix et la tonalité du cri sont, même chez l'adulte, le signe d'appel de la maladie.

Le syndrome 18q-

Le syndrome 18q- est fréquent chez les personnes handicapées mentales considérées comme psychotiques.

Les malformations viscérales sont peu nombreuses mais les anomalies oculaires sont très fréquentes : amblyopie, atrophie optique, anomalie de la cornée, colobome.

Chez l'adulte ou le grand enfant, la rétraction de l'étage moyen de la face, la saillie de la portion interne des sourcils, l'implantation triangulaire des ailes du nez, le grand développement du menton permettent d'évoquer le diagnostic. La présence de fossettes sous-acromiales et le petit développement, ou même l'absence, des petites lèvres confirment l'impression clinique.

L'arriération mentale est, le plus souvent, très importante, mais certains adultes ont un QI de l'ordre de 70. Une femme affectée a eu six enfants dont un couple de jumelles monozygotes, toutes deux porteuses de la délétion. Les troubles du comportement peuvent être sévères. L'une de nos malades, porteuse d'un 18q- en mosaïque, a fait plusieurs tentatives de suicide.

Le syndrome 18p-

Contrairement aux autres aberrations chromosomiques, la monosomie du bras court du chromosome 18 entraîne un syndrome morbide très disparate.

Si moins de 10 % des enfants naissent avec une malformation du pôle céphalique incompatible avec la vie, seul le caryotype permet de faire le diagnostic chez les autres tant la symptomatologie est pauvre.

Certains ont un aspect turnérien avec une taille petite, un cou palmé et un ptosis palpébral.

L'une de nos patientes est mère de trois enfants dont deux sont atteints. Son QI est de 80 ; elle ne sait ni lire, ni écrire. Elle ne souffre d'aucune malformation. Le patient le plus âgé actuellement rapporté dans la littérature a plus de 60 ans.

La trisomie 8

La trisomie 8 est, le plus souvent, en mosaïque. Dans un tiers des cas, le diagnostic n'est porté qu'à l'âge adulte car, à de rares exceptions près, le déficit mental est relativement peu important. Les 3/4 des patients sont des garçons dont le QI moyen est de 75. Ils sont en général doux et tranquilles.

Le syndrome malformatif est dominé par les dysmorphies osseuses qui sont multiples et sévères et par les raideurs articulaires qui apparaissent avec l'âge. Les malformations rénales et cardiaques sont fréquentes mais elles ne mettent pas en jeu la vie du malade.

La dysmorphie craniofaciale est évocatrice : macrocéphalie, front haut et bombé, visage allongé et relativement harmonieux avec cependant une lèvre inférieure épaisse et éversée et un très petit menton. Les plis de flexion palmaires, très profonds chez les tout petits, se normalisent avec l'âge. Les ongles des mains et des pieds sont dysmorphiques.

La trisomie 9p

La trisomie du bras court du chromosome 9 semble relativement fréquente et ne met pas en jeu le pronostic vital.

Chez l'adulte, on retrouve facilement les principaux symptômes de l'affection : brachycéphalie, gros nez, énophtalmie, brièveté de la lèvre supérieure, décollement des pavillons des oreilles, rapprochement et parfois même fusion des deux plis de flexion des doigts alors que la longueur des doigts semble normale, avec anomalie des dermatoglyphes.

À l'adolescence, les masses musculaires périscapulaires fondent et les scolioses sont fréquentes ; les membres inférieurs semblent trop longs par rapport au tronc. La puberté est très retardée aussi bien chez les filles que les garçons qui ont une obésité gynoïde et des troubles vasomoteurs.

L'arriération mentale est constante, plus ou moins sévère. Les patients semblent anxieux, tristes ; ils sont souvent difficiles à vivre.

La trisomie 21

Bien que les progrès de la médecine aient transformé le pronostic vital, la létalité demeure plus importante que dans la population générale. 25 à 30 % des malades meurent avant l'âge d'un an en raison de malformations, essentiellement cardiaques et digestives. 8 % des malades survivent après 25 ans et 2,6 % après 50 ans.

Avec l'âge, la dysmorphie faciale se modifie. L'épicanthus disparaît au fur et à mesure que l'ensellure nasale se comble. Les lèvres sont épaisses et fissurées. La langue est scrotale. La parodontose est constante et les dents tombent assez tôt.

Le livedo reticularis, qui est l'un des symptômes les plus fréquents chez l'enfant, persiste. L'acné est souvent intense surtout chez les garçons. Le cuir chevelu est séborrhéique et les pelades sont fréquentes. Les mycoses sont nombreuses et tenaces.

Les premières règles apparaissent à l'âge habituel et les cycles se régularisent en deux ou trois ans. La libido est peu importante. Une trentaine de grossesses sont actuellement recensées. Les enfants qui n'ont reçu de leur mère qu'un seul 21, ont un caryotype normal. Parmi ces derniers, certains ont un déficit mental dont l'origine est multiple : consanguinité parentale, grossesse mal suivie, mauvaises conditions d'éducation. Ceux qui ont reçu deux chromosomes 21 de leur mère, sont trisomiques 21 comme elle.

Chez les garçons, la puberté se fait normalement. L'histologie testiculaire montre le plus souvent une spermatogenèse incomplète. Aucun cas de paternité n'a été prouvé. La masturbation peut se prolonger quelques années, surtout quand l'arriération mentale est profonde.

Chez les adultes, la pathologie est extrêmement variable et les diagnostics sont souvent difficiles à établir. Peu se plaignent, même lorsque la douleur est vive.

La fréquence particulière des leucoses, suggérée par Jean Bernard dès 1950, est maintenant bien établie. Maximum à l'âge de deux – trois ans, le risque est plus élevé (x 20) que celui de la population générale à tous les âges de la vie. Les cyphoscolioses sont fréquentes et peuvent être graves ; les cures chirurgicales sont décevantes en raison de la mauvaise qualité des tissus. L'instabilité des vertèbres cervicales et les anomalies de la charnière occipitale peuvent entraîner une compression médullaire. Les subluxations de la rotule, l'affaissement des voûtes plantaires, les dystrophies unguéales rendent pénible la marche.

L'obésité est fréquente, surtout chez les filles. La glycémie est instable, l'acide urique légèrement augmenté. Les dysfonctionnements thyroïdiens dans les deux sens doivent être recherchés quasi systématiquement car ils sont mal tolérés et réagissent parfaitement aux traitements. Bourneville fut le premier en 1906 à traiter par l'opothérapie thyroïdienne une patiente atteinte de trisomie 21 et souffrant aussi d'un myxœdème. Mais, même en dehors de toute symptomatologie thyroïdienne, on observe aussi bien chez les enfants que chez les adultes un excès, léger mais significatif, de TSH ($3,99 \pm 2,54$ contre $1,99 \pm 0,86$) alors que les deux hormones majeures, T_3 et T_4 , sont présentes à des taux à peu près normaux. Le taux moyen de la 3,5' triiodothyronine ou rT_3 est significativement moins élevé que chez les témoins ($340,0 \pm 147,7$ contre $408,56 \pm 112,16$). La signification pathogénique des données est en cours d'étude dans notre service actuellement.

Les cataractes apparaissent à la fin de l'adolescence. Elles augmentent avec l'âge et deviennent parfois totales. Au début, il s'agit d'opacités bleues ou blanches, souvent assez volumineuses, visibles à l'examen direct. Le traitement chirurgical classique doit être différé tant que persiste une acuité visuelle utilisable car les trisomies 21 ont beaucoup de mal à s'adapter à l'intervention.

Le vieillissement est précoce. Le phénomène remarqué par Fraser est actuellement l'objet de nombreuses recherches. Si certains adultes trisomiques 21 présentent des symptômes cliniques et des lésions anatomiques qui peuvent évoquer la maladie d'Alzheimer, tous, loin s'en faut, ne connaissent pas cette complication dramatique mais il est sûr que l'augmentation de la durée vie de ces patients rend plus probable cette éventualité. Différent du locus de prédisposition familiale à la maladie d'Alzheimer, le gène précurseur de la substance amyloïde est situé en 21q21.1. Il est donc en dehors de la zone 21q22 considérée comme critique puisque, présente en triple exemplaire, elle détermine à elle seule, l'ensemble du syndrome appelé "mongolisme" jusqu'à la découverte en 1959 par Lejeune, Gautier et Turpin de la trisomie 21.

CONCLUSION

Nous ne le dirons jamais assez, chaque personne est un être unique avec une histoire personnelle dans laquelle les éléments strictement biologiques et médicaux interfèrent avec la situation familiale, les conditions de vie, le climat affectif, les peines et les joies.

Ce que l'on peut dire au sujet de tous ces patients et ce que l'on peut proposer à ceux qui en ont la charge doit être adapté à chaque cas particulier. Si l'accumulation des observations et l'amélioration des techniques permettront de progresser dans la connaissance et de lever une partie du voile, il restera toujours une part de mystère, celle du "secret" inscrit au cœur de personne.