

DEMOGRAPHIE HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE.

A PROPOS DE LA CONCENTRATION GEOGRAPHIQUE

D'UNE MALADIE HEREDITAIRE RARE (*)

A - RENDU OSLER ET CONCENTRATION GEOGRAPHIQUE.

La maladie de Rendu et Osler est une dysplasie vasculaire d'origine génétique. Les épistaxis sévères et répétées sont le signe le plus courant de cette «maladie» présente chez un grand nombre de sujets dans certaines communes du Haut-Jura. Ces saignements de nez ne sont pas vécus comme un «tare» mais comme une caractéristique physique banale. Les télangiectasies du visage sont peu esthétiques mais elles apparaissent secondairement et les angiomes donnent rarement des complications viscérales sévères. Le diagnostic repose sur l'association d'épistaxis spontanées, de télangiectasies et angiomes cutanéomuqueux et du caractère familial de l'affection.

La découverte de la localisation géographique provient de la convergence progressive de quatre études :

1) lorsqu'une maladie rare nécessite parfois des soins très spécialisés, le centre hospitalier universitaire le plus proche draine préférentiellement une partie des sujets atteints. Un travail de thèse de médecine, réalisé à Lyon par J.P. Manipoud en 1962, a permis de

(*) - Cette recherche reçoit l'appui du Centre Pierre Léon (L.A. 223), du Laboratoire d'épidémiologie du C.N.R.S. (L.P. 5440), de l'Institut National d'Etudes Démographiques, de l'U.E.R. de Biologie Humaine de l'Université Claude Bernard de Lyon.

connaître la généalogie et la provenance géographique de 37 proposants traités à Lyon et appartenant à 37 familles différentes.

2) l'interrogatoire systématique sur l'origine précise des familles vues en consultation dans le service de génétique à l'Hôtel Dieu (Professeur J. M. Robert) depuis 1962, la connaissance de telles concentrations de mutants dans diverses régions (Lalouel) et la visualisation des données recueillies sur une carte panoramique de la région Rhône-Alpes ont conduit à localiser précisément la mutation «Rendu -Osler» dans le Haut-Jura. En effet, sur ces 37 patients, collectés par Manipoud, 10 tiraient leur origine de familles vivant dans une zone de 25 km de rayon, soit environ 2000 km², centrée entre Saint-Claude (département du Jura) et Oyonnax (Ain).

3) une enquête auprès des centres hospitaliers régionaux les plus proches de la zone concernée et auprès des quelques médecins praticiens installés dans cette zone, puis l'interrogatoire direct de chaque famille nous ont permis d'arriver à la connaissance de 28 généalogies réparties sur 200 km². Parmi ces familles, 21 regroupent 163 sujets atteints de Rendu-Osler dont la moitié vivent actuellement dans sept communes voisines (soit 180 km²) : 2 familles à Belleydoux, 4 à Giron, 1 à Echallon, 7 à Chezery pour le département de l'Ain ; 1 à Chassal et 5 aux Bouchoux pour le département du Jura.

Cette concentration de malades, 40 fois plus élevée que celle constatée par Manipoud, nous a convaincus non seulement de l'existence d'un foyer géographique, mais aussi de son centre dans une

région montagnaise au climat rude : les vallées de la Valserine (Lelex, Chezery, Champfromier, Montange, Lancrans) de la Semine (Giron, Belleydoux, Echallon) et le haut plateau des Bouchoux-la Pesse (1000 m).

Un an plus tard, 42 familles concernant ce foyer géographique étaient connues et leur généalogie établie.

4) un élargissement de cette enquête épidémiologique à la région Rhône-Alpes dans son ensemble conduit à répertorier actuellement 178 familles dont les 2/3 ont une origine dans cette région du Haut-Jura.

La maladie de Rendu-Osler est due à une mutation d'un gène qui se transmet en dominance autosomique. La bonne vitalité des familles atteintes assure la pérennité de ce gène peu défavorable dont le taux de mutation doit être faible (fréquence mal connue en France et dans le monde). Si la variabilité d'expression de ce gène est importante, la pénétrance est voisine de 100 %, ce qui implique qu'à partir d'un sujet atteint, on retrouve toujours un de ses deux parents atteint, et ainsi de suite en remontant la généalogie. Si l'on connaît 4 sujets atteints issus de « 4 familles », et que, par la reconstitution des généalogies sur plusieurs siècles, on trouve un ancêtre commun à ces 4 proposants (4 à 6 générations plus haut par exemple) on peut raisonnablement affirmer l'atteinte de cet ancêtre et la transmission de génération en génération aux 4 proposants (probabilité mutation x transmission :

$$\frac{1}{10} \quad \times \quad \frac{1}{5} \quad \times \quad \frac{1}{16} \quad \times \quad \frac{1}{32} \quad \times \quad \frac{1}{32} \quad \times \quad \frac{1}{64} \quad \times \quad \frac{1}{10} = \frac{1}{11}$$

alors que la probabilité de 4 mutations récentes simultanées est de l'ordre

$$\left(\frac{1}{10^5}\right)^4 = \frac{1}{10^{20}} \text{ soit } 10^9 \text{ fois plus faible.}$$

B- GENETIQUE DES POPULATIONS ET DEMOGRAPHIE HISTORIQUE.

Notre première idée de recherche a donc été de trouver le maximum de familles atteintes dans un des villages les plus concernés par la maladie de Rendu-Osler (Chezery) et de reconstituer la généalogie globale de toutes ces familles afin de trouver, par raisonnement retrospectif et convergent, le ou les mutants d'origine. La collecte de ces données nous permettant d'entreprendre un travail de génétique des populations ; par exemple l'analyse des structures géniques d'un ensemble de sujets, c'est à dire de la fréquence des divers gènes de cette population. Le but est de connaître l'évolution de l'héritage génétique, à travers les générations, en fonction de facteurs qui peuvent l'influencer (mutations, système de mariage, fécondité, sélection, migrations etc...).

Pour réaliser le passage d'informations obtenues en observant les individus, à des informations concernant les gènes dont ils sont dotés, le généticien doit disposer, avant tout, de généalogies. Nous avons ainsi largement entrepris l'établissement de ces généalogies, recueillies oralement (puis vérifiées sur les registres d'état civil) à partir des familles atteintes de Rendu-Osler et rattachées au foyer géographique.

Dès que l'on atteint un passé qui échappe à la mémoire, le recours aux documents d'état civil s'impose. Mais, l'effectif de la population à la fin du XVIII^e siècle (1843 habitants à Chezery en 1784), l'importance de l'homonymie (à Champfromier, entre 1802 et 1812, 396 naissances pour 36 patronymes différents, alors que 6 de ces 36 patronymes totalisent 246 naissances), les difficultés de lecture des documents anciens et l'importance consanguinité (9 % à 30 % des mariages du début du XIX^e siècle) rendent nécessaire l'utilisation des techniques de la démographie historique. La démographie historique, grâce à L. Henry, créateur de nombreuses techniques d'analyse, a donné une base scientifique à l'étude du groupe familial. Ainsi, la reconstitution de l'ensemble des généalogies, c'est à dire du réseau des filiations, représente la véritable histoire biologique d'un groupe. Nous avons donc entrepris et réalisé le dépouillement sur fiche des actes de baptême, mariage et sépulture des registres paroissiaux puis des actes de naissances, et décès des registres d'état civil, (23 869 actes au total) du village de Chezery. Ce village a été choisi en raison du nombre le plus important de familles atteintes qui y vivent ou s'y rattachent (20 familles).

La fiche de dépouillement (adaptée en fonction des besoins propres de notre recherche) est celle mise au point par l'équipe du programme de recherche en Démographie Historique (P.R.D.H.) du département de démographie de l'université de Montréal (J. Legare, H. Charbonneau, P. Beauchamp, B. Desjardins et A. Larose). L'équipe du P.R.D.H. réalise la reconstitution automatique par ordinateur des

familles et des généalogies de toute la population du Québec depuis l'arrivée des premiers immigrants jusqu'en 1850.

Après mise sur carte perforée et bande magnétique, les données concernant le village de Chezery seront exploitées durant l'année 1979-1980. Une telle démarche est démographique, car c'est le recueil puis l'analyse systématiques et organisés de l'ensemble des données socio-biologiques d'une population. Or l'existence d'une mutation génétique dominante, dont la transmission à travers les âges constitue un marqueur biologique et historique, permet de distinguer une population indemne d'une population atteinte. L'analyse différentielle des comportements démographiques et sociaux de ces deux « sous populations » est d'un intérêt nouveau. Des éléments de réponse pourront être apportés à de nombreuses questions : peut-on mettre en corrélation le choix du conjoint, la structure familiale, le régime matrimonial, les coutumes, la maladie ? le nombre d'enfants dépend-il plus du comportement malthusien que des caractéristiques biologiques ? Etant donné l'importante consanguinité, celle-ci a-t-elle été influencée par la maladie de Rendu-Osler ? la dimension des familles est-elle indépendante de l'apparentement, de la présence de la maladie dans la famille ? peut-on observer une fécondité et une mortalité différentielles ? quelles proportions de couples stériles sont observées ?

Jusqu'à une date récente, les études de génétique des populations ont été entreprises sur des populations étrangères isolées d'effectif réduit. Comme l'a souligné A. Jacquard (l'étude des isolats - Espoir et limite - colloque INED, 1975), ces travaux risquent de débou-

cher sur une «anthropologie parfaite» sans rapport avec la complexité de la réalité humaine. Or, les populations contemporaines se caractérisent par leurs effectifs élevés et l'importance des échanges matrimoniaux qui impliquent des échanges génétiques intenses. L'analyse «démogénétique» des paramètres qualifiant une population, après avoir été «testée et améliorée sur des isolats», doit être prolongée sur de plus grandes populations. L'étude de la population des vallées de la Valserine, de la Semine, du plateau des Bouchoux et du pays de Gex semble, à cet égard, riche de possibilités grâce au marqueur que représente la maladie de Rendu-Osler.

C - EPIDEMIOLOGIE.

Il est manifeste que seule une démarche épidémiologique a permis de rassembler le matériau nécessaire à notre problématique globale.

Les familles atteintes de Rendu-Osler ont été recrutées :

- dans le village de Chezéry : les hôpitaux universitaires puis régionaux, les médecins, les familles et les enquêtes sur le terrain ont permis de connaître progressivement les sujets atteints. De plus, nous avons visité tous les habitants du village afin de faire un recensement exhaustif. En effet, plus le nombre de familles connues à la base sera grand, plus les recoupements généalogiques «pyramidaux» permettront une meilleure convergence vers les ancêtres communs.

- dans le foyer géographique : par les mêmes méthodes, nous complétons l'étude des villages proches avec lesquels les relations matri-

moniales de Chezery sont intenses et où ont été trouvées d'autres familles atteintes.

Ainsi le recensement de ces familles est en cours dans le village des Bouchoux et sera poursuivi dans les villages de Giron, Champfromier et Lancrans.

- dans la couronne périphérique : la généalogie orale (par interrogatoire) ou écrite (par analyse) des registres nous a permis actuellement de rattacher une quinzaine de familles à des villages du foyer géographique. Ce raccrochement s'effectue par la comparaison des ancêtres situés 1 à 4 et 5 générations au dessus (sujets nés au milieu et à la fin du XVIII^e siècle) avec les ancêtres des familles atteintes et vivant dans le foyer. Ainsi la reconnaissance d'ancêtres communs permet de nouveaux raccrochements généalogiques.

- dans la région Rhône-Alpes élargie : une ébauche d'enquête auprès de 120 Otorhinolaryngologistes suivant l'enseignement post-universitaire de la clinique universitaire d'ORL de Lyon nous a rapporté le signalement de 7 nouvelles familles.

- la notion de « concentration géographique » si elle semble évidente, a pour corollaire une faible prévalence sur le reste du territoire national. Or, au siècle dernier, les cultivateurs du Haut-Jura complétaient leurs revenus de la terre par un travail du chanvre, saisonnier et itinérant, dans le Nord-Est de la France. Des travaux effectués à Lons-le-Saulnier et à Besançon, par des étudiants du certificat de génétique enseigné à l'Hôtel Dieu de Lyon, nous ont convaincu d'une certaine « dissémination du gène » par la découverte de nouvelles fam-

milles atteintes de Rendu-Osler.

Notre objectif actuel est de structurer plus encore l'étude épidémiologique afin de l'étendre à tout l'Est de la France puis à l'ensemble du territoire. Le but est d'établir une prévalence du Rendu-Osler en France, et, selon les régions, d'étudier les gradients de ce gène afin d'établir les possibilités de diffusion spatiale et temporelle à partir d'un ou de plusieurs centres géographiques.

En ce qui concerne la région Rhône-Alpes au moins, la maladie de Rendu-Osler constitue un marqueur de ces migrations dans le temps et dans l'espace qui permettra une étude des mouvements migratoires de familles venant du Haut-Jura. Les données démographiques et génétiques de chaque famille permettront de retracer leur histoire et ainsi de connaître les facteurs biologiques, démographiques, historiques, et génétiques ayant concouru à l'établissement du profil épidémiologique actuel de la maladie de Rendu-Osler. Nous avons la possibilité de connaître l'épidémiologie d'une maladie héréditaire et d'en étudier la causalité.

A. BIDEAU
Centre Pierre Léon
Lyon

H. PLAUCHU
Laboratoire de Démo-génétique
(Pr. J.M. Robert Hôtel-Dieu Lyon)

Cette communication est le résumé d'un séminaire présenté au Centre Pierre Léon.

La présentation globale de la recherche a été faite dans le n.1, 1979 des *Annales E.S.C.*, «Démographie historique et génétique des populations : la concentration géographique d'une maladie héréditaire rare», p. 85-105.