

MORBIDITÉ, MORTALITÉ : problèmes de mesure, facteurs d'évolution, essai de prospective.

Colloque international de Sinaia (2-6 septembre 1996)



ASSOCIATION INTERNATIONALE DES DÉMOGRAPHES DE LANGUE FRANÇAISE

AIDELF

Morbidité d'une population à risque pour le syndrome de Wermer

Patricia TERRADE****, Arnaud MURAT**, Gil BELLIS*** et
André CHAVENTRE****

* Institut d'Études Démographiques de l'Université de Bordeaux IV

** Service d'Endocrinologie, Hôtel-Dieu Nantes

*** Institut National d'Études démographiques, Paris

**** Laboratoire d'Anthropologie et de Démographie Génétiques, Université Bordeaux II

Introduction

La transmission héréditaire de certaines maladies, phénomène révélé par différents cas historiques, mis en évidence grâce aux généalogies royales, est maintenant bien connue des médecins et généticiens (VALYNSEELE, 1991). Le recours aux généalogies et aux reconstitutions de familles sont par ailleurs devenus systématiques dans ce domaine. Les premières sont particulièrement utilisées en génétique des populations pour analyser les chemins ancestraux des gènes. Les secondes sont utiles pour la recherche en épidémiologie génétique (analyse de ségrégation et analyse de liaison) et en génétique médicale (conseil génétique et dépistage intrafamilial). La reconstitution des familles squelettes est également un outil pour le démographe qui souhaite étudier la diffusion d'une maladie héréditaire (reproduction des individus et des familles, mobilité géographique,...) et les comportements démographiques des porteurs de mutations génétiques.

Après une rapide présentation du Syndrome de Wermer, maladie héréditaire sur laquelle porte notre étude, nous nous proposons de présenter la méthodologie (principes et objectifs) et les avancements de nos travaux.

Le syndrome de Wermer

Le syndrome de Wermer (Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 - NEM 1) est un désordre génétique qui affecte les glandes endocrines. Cette maladie héréditaire se transmet de manière autosomale dominante, ce qui signifie d'une part que les deux sexes sont touchés de façon égale et d'autre part qu'une personne porteuse du ou des gènes la manifeste très souvent et la transmet à 50 % de ses enfants.

L'âge d'apparition de la maladie, ainsi que les glandes atteintes, varient d'un individu à un autre, ceci au sein même d'une famille. Le syndrome de Wermer se déclare généralement entre 20 et 50 ans⁽¹⁾ et peut affecter aussi bien l'hypophyse, les parathyroïdes, le pancréas que les surrénales. L'hyperparathyroïdisme est cependant le plus commun et habituellement le plus précoce des troubles présentés par les patients.

Il est pratiquement impossible de faire disparaître complètement une NEM 1 mais la plupart des problèmes occasionnés, reconnus tôt, peuvent être traités par la chirurgie autorisant une vie normale. Un individu à risque doit être surveillé et subir des examens périodiques afin de pouvoir être détecté le plus rapidement possible.

⁽¹⁾ L'âge moyen au moment du diagnostic calculé sur 171 des malades recensés au 09/10/1995 par le GENEM 1 (Groupe d'Étude des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1) était de 42,1 ans. Les âges extrêmes sont respectivement 16 et 83 ans pour le minimum et le maximum.

Nous ne connaissons pas actuellement la localisation exacte du ou des gènes, qui se situe sur le chromosome 11. Pour le dépistage de la maladie avant qu'elle ne se déclare, une analyse génotypique n'est donc possible qu'indirectement. La lésion génétique ne pouvant être elle-même mise en évidence, on recherche des marqueurs indirects : les RFLP. Cette méthode implique cependant l'existence de cas index dans la famille pour lequel une analyse a été réalisée.

Cette maladie reste méconnue du grand public du fait d'une part, d'une faible prévalence: 2 à 20 personnes pour 100 000 sont affectées et d'autre part de la diversité de ses signes cliniques.

La méthodologie

Après communication par une équipe médicale des individus porteur d'une mutation pour le syndrome de Wermer, le travail s'effectue en deux étapes :

- l'établissement des généalogies pour rechercher les effets fondateurs ;
- la reconstitution de famille pour déterminer la « population à risque », ou « famille squelette ».

La source documentaire utile pour ce travail est fournie par l'état civil ou, pour les périodes plus anciennes, par les registres paroissiaux, et notariaux.

Le recensement des malades

Le Groupe d'Étude des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1 (GENEM 1) mis en place en septembre 1993, recense auprès des médecins des services hospitaliers les cas de Syndrome de Wermer. Outre des renseignements médicaux, les médecins fournissent des indications qui doivent permettre de réaliser la généalogie du malade⁽²⁾. Ce sont ces informations que nous recevons à l'INED sous forme de fiches (cf. annexe 1).

La recherche d'effet fondateur

Le principe de la transmission héréditaire d'une mutation génétique est qu'un individu est porteur du ou des gènes délétères s'il l'a hérité des ses parents (sauf cas de néomutations). L'objectif consiste à rechercher dans les généalogies de plusieurs individus un certain nombre d'ancêtres communs: ceci est la notion d'effet fondateur. Il existe des limites méthodologiques aux reconstitutions de généalogies que nous n'exposerons pas ici car ce n'est pas notre propos, il suffira pour cela de se référer à De Braekeleer et Bellis (1994). Ces ancêtres communs étant généralement décédés on ne peut vérifier par l'analyse génétique si effectivement ils étaient porteurs du gène en cause. Il est clair que plus un individu, ou plus souvent un couple, apparaît dans les généalogies plus grande est la probabilité qu'il soit celui ayant transmis la maladie. On réalise alors que la connaissance d'un grand nombre de sujets atteints, voire même de la totalité de ceux diagnostiqués, permet d'envisager de meilleurs résultats dans la recherche d'effet fondateur, d'où la nécessité d'un recensement national comme celui réalisé par le GENEM 1.

La reconstitution des familles

La première partie de notre démarche consiste donc à rechercher des effets fondateurs. Une fois déterminés ces individus ou couples fondateurs nous reconstituons la totalité de

⁽²⁾ Les généalogies ne sont réalisées que pour les malades ayant donné leur autorisation par écrit, ou ayant l'accord de deux parents pour les mineurs. Dans l'ensemble les gens sont favorables pour participer à ces investigations.

leur descendance. Ce travail est souvent facilité par les enquêtes familiales des équipes médicales qui reconstituent toute ou partie des familles de leurs patients sur quelques générations. La reconstitutions des familles se fait en utilisant les méthodes mises en oeuvre pour l'exploitation des registres paroissiaux et d'état civil en démographie historique. Ce travail est confié généralement à des généalogistes. On détermine ainsi l'ensemble de la « population à risque » issue des fondateurs. Ce sont des individus qui ont une probabilité non nulle d'être porteur du ou des gènes délétères. Cette probabilité découle du principe de ségrégation des gènes (cf. annexe 2) et est égale à $(1/2)^n$ avec n le nombre de génération⁽³⁾ qui séparent un individu du fondateur.

Ces descendance sont reconstituées dans un souci d'énumérer tous les membres des familles étudiées, avec leurs caractéristiques généalogiques essentielles. Elles se prêtent ainsi bien à l'analyse des phénomènes démographiques (fécondité, mobilité, mortalité,...) qui expliquent, avec le mode de transmission héréditaire, la diffusion de la maladie. Les problèmes généralement liés à l'utilisation des généalogies descendantes complètent pour l'analyse démographique sont deux ordres (Jette et Charbonneau, 1984). Ils concernent la représentativité ou la qualité des reconstitutions de familles. Dans notre cas les familles reconstituées ne sont censées refléter que le groupe étudié, le problème de la représentativité ne se pose donc pas. La qualité dépend des lacunes qui affectent les événements démographiques ou les individus. On ne va s'intéresser qu'à la descendance utile et aux individus ou couples non émigrés pour expliquer la diffusion de la maladie génétique sur le territoire national. L'omission d'enfants morts jeunes et des ramifications à l'étranger ne portera pas à conséquence. Il reste alors le problème des branches nationales qui n'auront pu être reconstituées.

Quelques résultats préliminaires

La recherche d'effets fondateurs

Le GENEM 1 recensait au 09/10/1995, 427 personnes ayant un diagnostic de NEM 1. Il nous a été communiqué pour le moment 151 fiches malades, mais seules 68 ont pu être exploitées pour les généalogies. Les 83 fiches inexploitable sont des fiches incomplètes (date et/ou lieu de naissance manquants ou imprécis) ou des fiches de patients nés à l'étranger.

Les généalogies en ligne directe permettent d'observer d'ores et déjà un certain nombre de foyer en France (Vendée, Nord, Pas de Calais et Saône et Loire). Il est cependant difficile d'affirmer, étant donné la création récente de cette structure et les généalogies qui n'ont pas été faites, si ces concentrations sont réelles ou liées à des biais de recrutement.

L'exemple vendéen

La généalogie de plusieurs patients atteints du syndrome de Wermer dans le département de la Vendée a permis de déterminer un couple ancêtre commun à chacun d'eux. De ce couple, marié en 1853, nous avons reconstitué toute leur descendance. Le dépistage intrafamilial et des analyses moléculaires chez les personnes atteintes, leur parents, enfants et fratrie, ont permis de déterminer les sujets atteints et ceux génétiquement à risque. Ces résultats sont exposés dans le tableau 1.

Cette famille est la deuxième famille mondiale par le nombre de membres malades. Nous constatons que le pourcentage de sujets atteints pour les générations 4 à 7 est supérieur à celui que

⁽³⁾ Il s'agit de génération dans son sens généalogique du terme à savoir « les personnes appartenant à un même degré de descendance ».

l'on aurait estimé d'après le principe de ségrégation des gènes. Pour les 2^{ème} et 3^{ème} générations seuls ont été déduits les individus porteurs ayant eu une descendance et pour cela il existe un biais certain. Dans la 2^{ème} génération 3 membres de la fratrie sur 7 sont porteurs et cela est conforme à la théorie. A la 3^{ème} génération le pourcentage théorique est en deçà de ce qu'on a déduit mais il s'avère que parmi les 30 individus de cette génération, 5 sont décédés avant l'âge adulte et sur les 25 restant, 5 étaient célibataires à leur décès (soit 1/5). L'observation de l'âge au décès des 5 célibataires montre que 4 d'entre eux avaient entre 39 et 53 ans ce qui tendrait à confirmer que certains étaient porteurs de la mutation, connaissant l'âge d'apparition de la maladie.

TABLEAU 1. MORBIDITÉ DANS LA FAMILLE PAR RANG DE GÉNÉRATION

Rang de Génération	Nombre de descendants	Nombre de personnes testées	Individus porteurs de la mutation			% porteurs par génération	% porteurs en théorie
			Déduits*	Testés	Total		
2	7	0	3	0	3	42,86	50,00
3	30	1	5	1	6	20,00	25,00
4	67	33	3	11	14	20,90	12,5
5	161	39	-	20	20	12,42	6,25
6**	252	25	-	12	12	4,76	3,13
7**	29	2	-	1	1	3,45	1,56

* Les individus décédés ayant eu dans leur descendance des personnes malades sont des transmetteurs obligatoires du gène délétère (sauf cas de néomutation).

** Ces générations ne sont pas complètes car tous les individus des 5^{ème} et 6^{ème} générations n'ont pas achevé ou commencé la constitution de leur descendance.

Lorsque nous ne nous intéressons qu'à la morbidité des enfants dont l'un des parents est lui même porteur, on retrouve ce qu'on attend en théorie sur la fréquence d'apparition de la maladie dans la descendance d'un individu, à savoir qu'un enfant sur deux est porteur (Tableau 2).

TABLEAU 2. MORBIDITÉ DE LA DESCENDANCE DES SUJETS PORTEURS PAR RANG DE GÉNÉRATION

Rang de génération des parents porteurs	Nombre de descendants pour ces parents	Nombre d'enfants porteurs de la mutation	% des enfants porteurs de la mutation
1	7	3	42,86
2	28	6 (14)	21,43 (50,00)
3	25	14	56,00
4	32	20	62,5
5	29	12	41,38
Toutes générations	121	55	45,45
Toutes générations corrigées*	121	63	52,07

() correspond à la valeur théorique de porteurs.

* Le calcul a été fait en attribuant à la descendance des porteurs de la génération 2 le nombre théorique d'enfants porteurs.

Pour comprendre la proportion très élevées de porteurs dans cette famille l'équipe médicale s'est tout d'abord demandé si on ne se trouvait pas en présence d'individus homozygotes, qui dans ce cas transmettent la mutation à toute leur descendance. Les tests moléculaires ont prouvé le contraire.

Cela semble être en fait dû au hasard et au petit nombre. En effet sur les 7 enfants de la 2^{ème} génération, seuls 4 ont eu une descendance et parmi eux 3 ont été reconnus comme porteurs obligatoires de la mutation. Ayant eu de plus une descendance supérieure en nombre au seul non porteur, cela a entraîné, sur un si petit effectif, une forte proportion de porteurs dans les générations ultérieures. Les couples de ces générations semblent avoir eu une fécondité identique que l'un des parents soit malade ou non. L'âge assez tardif d'apparition de la maladie et la méconnaissance de celle-ci au sein même des familles ne semble pas avoir influencé la constitution de la descendance. Il sera cependant nécessaire de le vérifier par la suite.

Nous pouvons donc dire que cette famille est plus fortement touchée par cette maladie héréditaire que nous n'aurions pu le prévoir en théorie. On ne peut cependant généraliser cela à l'ensemble de la population à risque pour le syndrome de Wermer. Il est nécessaire de travailler sur un corpus plus conséquent pour aboutir à des résultats non biaisés. Nous allons pour cela poursuivre les reconstitutions de famille, comportant d'autres effets fondateurs. Nous avons également pensé reconstituer la descendance complète des fratries du premier couple fondateur étudié, mais aucun nouveau malade ne vient attester pour le moment, de l'existence de la mutation dans l'une des deux fratries. La mutation en cause n'est peut être vieille que de 160 ans et absente chez les parents de ce couple. En ne prenant pas cette précaution nous risquerions de déterminer une population qu'on ne puisse plus qualifier à risque, ce qui fausserait toute conclusion.

Conclusion

La mise en place d'un Groupe d'Étude des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1 pour faire progresser les connaissances et la recherche sur ces maladie, a permis de créer un fichier national des malades.

La recherche d'effets fondateurs et la reconstitution des « familles à risque » sont le moyen d'étudier la diffusion de la maladie et la morbidité de ces sous populations.

Il serait également intéressant d'étudier si, du fait de la maladie, les comportements des individus en matière de choix du conjoint et de fécondité entre autre, ne s'en trouvent pas influencés.

BIBLIOGRAPHIE

- BRAEKELEER M.(De) et BELLIS G., 1994. *Généalogies et reconstitution de familles en génétique humaine*. Dossier et Recherche, INED, Paris, 64 p.
- JETTE R. et CHARBONNEAU H., 1984. « Généalogies descendantes et analyse démographique ». In : *Annales de démographie historique : Démographie historique et généalogie*, pp 45-54.
- VALYNSEELE J. (sous la direction de), 1991. *La généalogie : histoire et pratique*. Référence Larousse Histoire.

ANNEXE 1

Fiche d'identification des malades pour le Syndrome de Wermer

Provenance du dossier :	ville :	
	service:	
Nom:	Prénoms:	
Nom de jeune fille :		
Nom de jeune fille de la mère :		
Sexe : M F		
Date de naissance :	__ / __ / __	
Lieu de naissance :	Département :	
	Commune :	
Adresse actuelle :		
Associations lésionnelles (chiffres à entourer)		
Parathyroïdes = 1	Pancréas = 2	Hypophyse = 3
Thyroïde = 4	Surrénales = 5	Ganades = 6
Carainoïdes = 7	Autre = 8	
Date de diagnostic de certitude de NEM 1 : __ / __ / __		
Âge au moment du diagnostic : __		

ANNEXE 2

Principe de ségrégation des gènes

A l'occasion de chaque naissance, un seul gène pris au hasard est transmis du parent à l'enfant avec une probabilité de 1/2. La probabilité pour un individu d'hériter du gène délétère présent chez un ancêtre diminue avec le nombre de générations qui les séparent et est théoriquement égal à $(1/2)^n$ avec n le nombre de générations d'écart.

