

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

Recherche des origines et d'un modèle de diffusion d'une maladie héréditaire : exemple de la mucoviscidose dans le Morbihan

Maryse GAIMARD*, Claude FEREC**, Henri JOURNEL***, Gilles RAULT, Marc DE BRAEKELEER, André CHAVENTRÉ^{○○○}

* Département de démographie - Université de Bordeaux II

** Centre de Transfusion Sanguine - Brest

*** Centre Hospitalier - Vannes

○ Centre Hélimarin - Roscoff

○○ Université de Chicoutimi - Québec

○○○ Laboratoire d'Anthropologie et de Démographie génétiques - Université de Bordeaux II

L'étude d'une maladie héréditaire associe plusieurs disciplines dont la démographie et la génétique. Dans le cadre des travaux du laboratoire d'anthropologie et de démographie génétiques de l'Université de Bordeaux II, des recherches sont en cours sur la distribution des différentes mutations de la mucoviscidose dans les régions de l'ouest de la France.

C'est la plus fréquente des maladies autosomiques récessives en Europe. Elle affecte 1 naissance sur 2500 environ en France et 1 sur 1500 en Bretagne⁽¹⁾. Il existe donc là un foyer géographique de la maladie à étudier sur le plan de la génétique des populations mais aussi sur le plan démographique. La connaissance de l'origine de la mutation ainsi que les conditions de sa diffusion, liées à des facteurs démographiques, constituent une aide au dépistage et au suivi des personnes atteintes. Pour ce faire il faut définir la population à risque en reconstituant dans un premier temps les généalogies des personnes malades ou des porteurs sains.

1 - La Mucoviscidose : aspects génétiques et cliniques

1 - Aspects génétiques

La mucoviscidose est une maladie autosomale récessive qui se caractérise par la présence d'anomalies du gène codant pour la protéine CFTR (Cystis Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Ce gène, identifié en 1989, a pour rôle d'ouvrir le canal chlore permettant une bonne hydratation des muqueuses et de l'appareil respiratoire. Il est localisé sur le bras long du chromosome n° 7.

Dans le cas d'une maladie récessive, les personnes porteuses du gène délétère ne souffrent pas de la maladie : elles sont appelées porteurs sains. Mais l'union de deux individus porteurs du même gène peut conduire à la naissance d'un enfant homozygote (porteur de deux copies du gène délétère), donc atteint de la maladie. La descendance d'un tel couple a une probabilité égale à 1/4 d'être malade et à 1/2 d'être porteuse du gène.

Plus de 500 mutations différentes ont déjà été mises en évidence.

– La mutation la plus courante est la Delta F 508 dont la fréquence moyenne est de 70 % mais celle-ci varie géographiquement, en Europe, selon un gradient décroissant du Nord-Ouest vers le Sud-Est.

⁽¹⁾ Même en Bretagne la distribution est très hétérogène. Dans certaines zones cette fréquence est bien supérieure.

- Les autres mutations (appelées rares) ont une fréquence inférieure à 10 % en moyenne, mais qui varie beaucoup selon les groupes humains et les régions.
- Il existe aussi des mutations "privées" découvertes jusqu'ici que sur un seul individu ou dans une seule famille.

2 - Aspects cliniques

Du point de vue clinique, la maladie est hétérogène, aussi bien entre les familles qu'au sein de chaque famille. Dans la majorité des cas elle est diagnostiquée avant l'adolescence, mais quelques individus la révèlent plus tard.

La mucoviscidose se caractérise par une défaillance des cellules du pancréas et des bronches. La déficience nutritionnelle qui en résulte affaiblit le malade et l'empêche de lutter efficacement contre les infections.

Les signes respiratoires sont les plus graves. La mort est généralement due à l'association d'une insuffisance respiratoire et d'un cœur pulmonaire.

Les signes digestifs sont principalement l'insuffisance pancréatique exocrine et l'iléus méconial. Il peut y avoir d'autres anomalies digestives, telles que les reflux gastro-œsophagiens, la cirrhose biliaire, etc.

Les autres signes cliniques sont nombreux, on peut citer le diabète insulino-dépendant, les troubles de la reproduction (hypofertilité), le déficit en vitamines et acides gras essentiels et les arthrites. L'allongement de la durée de vie des malades entraîne le développement de phénomènes de décalcification et d'ostéoporose.

Les traitements traditionnels (kinésithérapie, aérosols et antibiotiques) ont fait beaucoup de progrès, faisant reculer l'âge au décès. La greffe cœur-poumons reste le traitement ultime quand tous les autres sont devenus inopérants, mais elle reste exceptionnelle et ne concerne que les cas les plus graves. Tous les espoirs reposent désormais sur la thérapie génique.

2 - Méthodologie et terrain d'étude : la reconstitution des généalogies dans le Morbihan

1 - La reconstitution des généalogies

La méthodologie de la recherche repose sur la reconstitution des généalogies, dans un premier temps, puis sur celle des familles dans un deuxième temps (Bellis, de Braekeleer, 1994). Par généalogie, on entend l'identification des ascendants en ligne directe. La reconstitution de famille se fait non seulement en ligne directe mais aussi selon les lignes collatérales : on identifie tous les descendants situés à un même niveau générationnel ou à des niveaux différents. Dans les deux cas les données sont celles fournies par l'état civil ou, pour les périodes les plus anciennes, par les registres paroissiaux et notariaux. L'enquête débute après communication, par des équipes médicales, des individus concernés.

La reconstitution des généalogies se fait tout d'abord par envoi de demandes écrites auprès des communes possédant les registres d'état civil; cette procédure permet de recevoir des copies intégrales d'actes, ou plus rarement des extraits. Elle se poursuit par la consultation des registres paroissiaux auprès des Archives départementales.

Les difficultés qui tiennent à la méthode et aux procédures adoptées sont nombreuses dont voici quelques exemples :

- Pour avoir communication des actes d'état civil avant l'expiration du délai légal de cent ans, il faut une autorisation administrative du tribunal de grande instance.

- La dispersion spatiale des familles introduit nécessairement une discontinuité dans la recherche d'actes d'état civil.
- L'information contenue dans les actes est parfois lacunaire, surtout lorsqu'il s'agit des registres paroissiaux.
- Les actes d'état civil renseignent sur les liens "sociaux" qui ne sont pas toujours des liens "biologiques". Plusieurs sources d'erreurs peuvent être rencontrées à ce niveau. Les adoptions comme les fausses paternités sont difficiles à repérer notamment au XIX^{ème} siècle et avant.
- Pour les périodes les plus anciennes, les informations strictement nominatives ne sont pas toujours fiables : erreurs orthographiques, changement de nom ou de prénom.

2 - Le terrain d'étude : le Morbihan

Une étude est en cours sur les origines et la distribution de la mucoviscidose en Bretagne, basée sur 901 patients provenant de 794 familles. Bien que certaines mutations aient migré, elles sont toujours rassemblées, en général, dans certaines communes.

Ainsi des mutations rares comme la G 551 D, la 1078 del T ou la W 916 R ont chacune un centre identifié jusqu'à présent (Finistère Nord ou Finistère Sud), parfois un village ou un quartier de bourg (1078 del T). Pour la mutation Delta F 508 qui représente 81 % des cas de mucoviscidose en Bretagne occidentale, il y aurait plusieurs centres d'origine différents.

Dans cette problématique nos travaux ont pour objectif de déterminer l'existence ou non de foyers dans le département du Morbihan puis, partant de là, d'étudier un modèle de diffusion de la maladie. Pour ce faire, l'étude ne porte que sur les personnes natives du département qu'elles soient ancêtres de malades nés dans le Morbihan ou ascendants de patients originaires d'autres départements.

Cette recherche qui vient de débiter concerne actuellement les familles de 148 porteurs sains : 114 sont nés dans le Morbihan, 15 proviennent de la Loire-Atlantique et 11 du Finistère. Les généalogies sont en cours de reconstitution, mais la profondeur atteinte n'est pas la même pour toutes. Les plus avancées vont jusqu'au 5^{ème} rang de génération, c'est-à-dire jusqu'aux trisaïeux du dernier porteur sain connu et remontent ainsi à la fin du XVIII^{ème} siècle. Le nombre d'ascendants retrouvés et nés dans le département s'élèvent à 1462 et se répartissent ainsi selon le rang de génération :

Rang de génération	Nombre d'individus	Années de naissance
1	148	1925 à 1994
2	222	1883 à 1975
3	354	1843 à 1949
4	434	1804 à 1923
5	452	1775 à 1909

Au vu des premiers résultats tirés de l'exploitation de ces généalogies partielles quelques hypothèses peuvent être formulées quand à la diffusion de la maladie, souvent liée à des conditions démographiques particulières.

3 - Les conditions démographiques de la diffusion de la mutation : premiers résultats

La présence d'une fréquence élevée de maladie héréditaire dans une population peut s'expliquer par trois facteurs : la consanguinité, l'effet fondateur et l'isolement (ces trois facteurs ne sont pas toujours indépendants). La reconstitution des généalogies permet d'étudier l'impact qu'a pu avoir l'un ou l'autre de ces facteurs sur la population.

1 - Les pratiques matrimoniales : la consanguinité

La consanguinité provoquée par les unions de personnes apparentées a pour conséquence d'augmenter le taux des homozygotes. Sur le plan génétique deux individus apparentés peuvent être porteurs de gènes homologues; plus leur degré de parenté est proche plus la probabilité de transmettre deux gènes identiques provenant d'ancêtres communs augmente.

Dans ces unions entre apparentés il s'agit de parents en ligne collatérale, les unions entre parents en ligne directe étant strictement prohibées.

Dans notre population la consanguinité est, pour le moment, faible : on ne relève que 10 unions consanguines, entre cousins germains ou entre cousins issus de germains.

On remarque que trois de ces unions ont lieu au premier rang de génération c'est-à-dire entre porteurs sains connus. Dans ces trois cas l'enfant atteint de mucoviscidose est donc consanguin, né de parents apparentés : cousins germains et cousins issus de germains. On ne relève aucun mariage du 1er au 2ème degré (oncle-nièce).

Pour l'instant il semblerait donc peu probable que la consanguinité puisse expliquer la fréquence élevée de la maladie.

Il faut donc se tourner vers la recherche d'un éventuel effet fondateur associé ou non à un isolement des populations.

Rang de génération	Degré de parenté ⁽²⁾	Nombre d'unions	Année du mariage
1	2 : 2	2	1953 - 1959
	3 : 3	1	1963
2	2 : 2	1	1937
3	2 : 2	2	1925 - 1890/1895
	3 : 3	2	1900 - 1920
	2 : 3	1	1930
4	3 : 3	1	1855

2 - Effet fondateur ou isolement des groupes humains

La question qui se pose est de savoir si la mutation Delta F 508 était présente sur le territoire depuis fort longtemps ou si elle a été apportée par des migrants venus de l'extérieur. La reconstitution des généalogies permet de rechercher si plusieurs porteurs

⁽²⁾ mariage 2:2 : entre cousins germains
mariage 3:3 : entre petits cousins (encore appelés cousins issus de germains)
mariage 2:3 : entre cousin et petit cousin (encore appelés cousins inégaux)

sains ne partagent pas un certain nombre d'ancêtres qui seraient à l'origine de la maladie; c'est la notion d'effet fondateur.

L'isolement, qu'il soit géographique, religieux, social ou linguistique, a comme conséquence de réduire le marché matrimonial. Les individus choisissent leur partenaire conjugal à l'intérieur de leur groupe, empêchant ainsi l'échange de gènes avec une autre population. Là encore les généalogies sont utilisées pour analyser les chemins ancestraux des gènes.

Le nombre limité de fondateurs associé à l'isolement de la population peut entraîner la dérive génétique.

Dans notre population seuls 8 "bouclages" ont été retrouvés; par bouclage on entend la réunion de plusieurs familles par un ancêtre ou un couple commun. Ces bouclages réunissent deux à deux 16 familles de porteurs.

Rang de génération	Lieu de naissance		Date de naissance	
	Mari	Femme	Mari	Femme
3	Monterrien	Caro	1860	1857
3	Baud	Baud	1890	1900
3	Lizio	Trédion	1865	1872
3	Kervignac	Riantec	1874	1873
3	Nivillac	Guenrouet (44)	1881	1881
3	Lizio	Lizio	1860	1870
4	Lanouee	Lanouee	1831	1837
5	N. Pontivy	N. Pontivy	1815	1822

Aucun de ces couples n'est fondateur. Ils attestent simplement de l'existence d'un lien de parenté entre plusieurs malades et laissent supposer que ce sont eux qui ont transmis la mutation. Dans trois cas ces apparentements ont donné lieu à un mariage consanguin.

L'étude de la répartition géographique des lieux de naissance des porteurs et de leurs ancêtres complète la recherche de l'effet fondateur. L'analyse de la migration des gènes permet de retrouver les foyers de la maladie. L'échelon géographique retenu est, par commodité, le canton (cf. figure 1).

Sur la carte dressée pour les porteurs sains connus (premier rang de génération) un regroupement apparaît dans certains cantons du nord du département, en particulier celui de Josselin, et dans le canton de Vannes-Centre. Mais pour les générations récentes (nées en moyenne depuis la 2ème guerre), cette répartition peut simplement traduire la localisation des maternités sur le territoire.

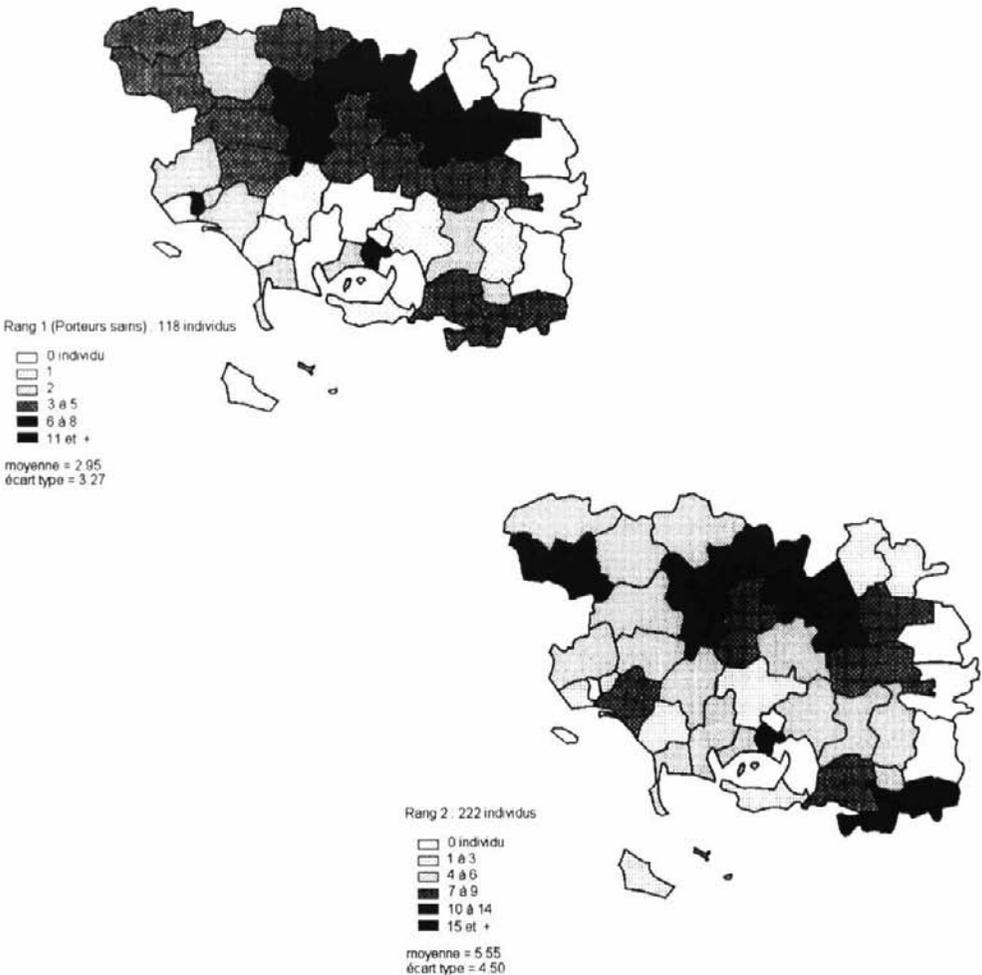
Au fur et à mesure que l'on remonte dans les généalogies, on observe une concentration des ancêtres dans certains lieux. Ainsi au 5ème rang de génération trois cantons apparaissent sur-représentés : La Roche-Bernard au sud (34 individus), Pontivy au nord (41 personnes) et Le Faouët au nord-ouest (45 personnes). Peut-on, pour cela, en conclure que se trouvent là des berceaux de la maladie. Ces ascendants qui vivaient au début du XIXème siècle étaient certes moins mobiles que les générations actuelles, mais il existait néanmoins une mobilité intra-régionale entre communes voisines. Or ces cantons sont tous situés à la périphérie du département ce qui nous conduit à formuler deux hypothèses : soit la mutation Delta F 508 de la mucoviscidose possède des foyers dans le Morbihan, soit elle a été apportée de l'extérieur par migrations des ancêtres.

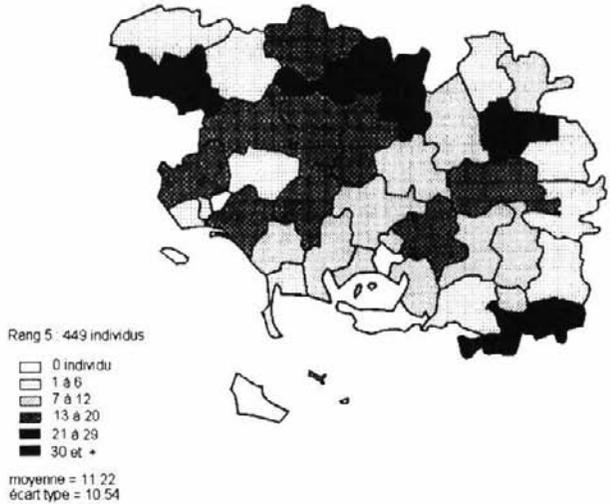
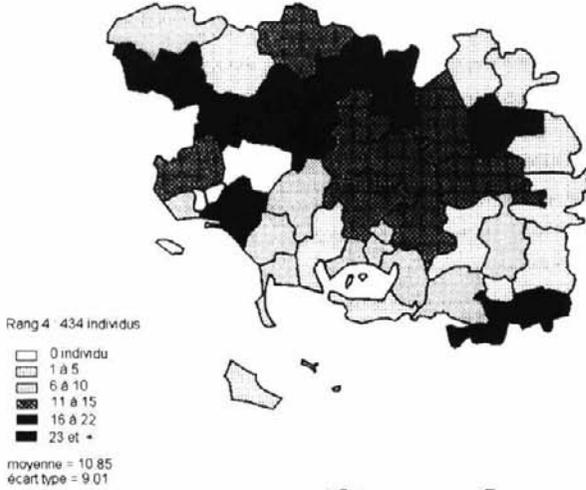
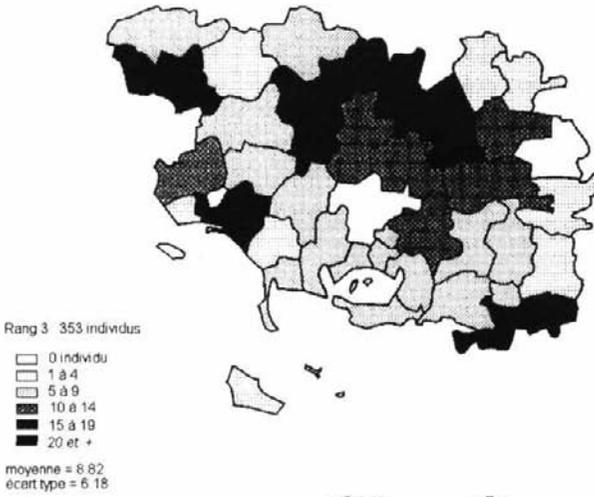
Le regroupement observé dans le canton de La Roche-Bernard, et en particulier dans la commune de Nivillac (29 personnes sur 34) plaiderait en faveur de la première hypothèse. La confirmation devrait être apportée par la découverte d'un effet fondateur situé à des rangs de génération plus éloignés.

Dans le cas des deux autres regroupements l'effet fondateur pourrait se situer dans les communes voisines du Finistère (région de Scaer) et des Côtes d'Armor (plateau de Rohan); les conditions naturelles créant là encore une unité géographique. Mais, tout aussi bien, l'effet fondateur pourrait se trouver dans les communes morbihanaises de Guiscriff et Noyal-Pontivy. On note que le couple d'ancêtres communs relevé au 5ème rang de génération est originaire de Noyal-Pontivy.

Partant d'un effet fondateur, la diffusion de la mutation peut être favorisée par des comportements démographiques différentiels de la population porteuse du gène délétère.

FIGURE 1 : RÉPARTITION DES LIEUX DE NAISSANCE
DES ASCENDANTS PAR RANG DE GÉNÉRATION





3 - Les comportements démographiques de la population à risque : quelques hypothèses

L'analyse des comportements démographiques est réalisée à partir des reconstitutions familiales. Il s'agit de déterminer une population dite "à risque", c'est-à-dire susceptible de porter et de transmettre le gène délétère. Cette population connaît-elle des comportements spécifiques pouvant expliquer la fréquence élevée de la maladie ? Dans l'état actuel de nos recherches nous ne pouvons émettre que des hypothèses.

Migrations et marché matrimonial

Les populations bretonnes ont été marquées, pendant très longtemps, par un isolement géographique, économique mais aussi humain; n'excluant pas toutefois une certaine mobilité intra-régionale. Les déplacements limités à un espace connu, restreint au cadre des "petits pays" constituant l'entité bretonne ont certainement favorisé l'existence d'unions endogamiques fondant un terrain favorable à l'apparition et à la diffusion de certaines particularités comme la mucoviscidose.

On peut aussi se demander dans quelle mesure la présence d'enfants malades dans cette population à risque n'a pas conduit à exclure du marché matrimonial des familles entières les contraignant à des unions entre apparentés.

Mortalité-morbidité

Une mortalité et une morbidité différentielles pourraient également expliquer la prévalence de la maladie.

Il semblerait, en effet, que les hétérozygotes (les porteurs sains) aient montré une certaine résistance aux épidémies de choléra qui ont régulièrement frappé la Bretagne au XIX^{ème} siècle (Baxter et al., 1988; Gabriel et al., 1994). Par conséquent, la population à risque aurait été l'objet d'une mortalité plus faible à ces époques là.

A l'inverse, les effets de la maladie peuvent se faire sentir sur la mortalité infantile des enfants des personnes porteuses ou sur la mortalité foetale (avortements spontanés, mort-nés).

Fécondité

L'impact sur la fécondité peut être double, soit l'augmentant soit la diminuant.

Seuls les porteurs qui ont un enfant atteint connaissent leur statut et peuvent, s'ils le désirent, limiter le nombre d'enfants qu'ils auront et par là même diminuer le nombre de porteurs (mais cette connaissance est récente). Ceux qui ne sont pas proches parents d'un enfant atteint ne peuvent pas savoir qu'ils sont porteurs; leur fécondité n'est donc pas à priori affectée.

Il se peut aussi que la présence d'un enfant atteint chez un couple de porteurs entraîne une augmentation des aspirations de reproduction. Dans ce cas la présence de la maladie serait un facteur d'augmentation de la fécondité. N'est-ce pas ce comportement qui aurait prévalu dans les générations anciennes ?

A l'inverse, des études menées au Québec ont montré que les personnes porteuses du gène délétère de la mucoviscidose souffraient d'hypofertilité.

Ces analyses de mortalité et de fécondité permettront d'étudier les phénomènes de sélection naturelle, la transmission différentielle des gènes dans une population.

Conclusion

La complémentarité entre démographie et génétique de population permet d'expliquer la présence, la fréquence et la diffusion d'une maladie héréditaire comme la mucoviscidose. Dans l'exemple du Morbihan, département à forte fréquence de la maladie, la dérive génétique pourrait s'expliquer par l'existence d'un effet fondateur associé à l'isolement de la population. Les reconstitutions familiales, en déterminant la population à risque, pourraient mettre en évidence des comportements démographiques différentiels ayant favorisé sa transmission.

Ainsi la compréhension des mouvements migratoires, de la consanguinité, de l'apparentement, de l'endogamie, de la distribution géographique et des conséquences démographiques (fécondité, mortalité) de la maladie pourra mener à l'élaboration d'un modèle de diffusion de la mucoviscidose dans le Morbihan et en Bretagne.

BIBLIOGRAPHIE

- BAXTER P.S., GOLDHILL J., HARDCASTLE P.T., TAYLOR C.J., 1988. "Accounting for cystic fibrosis", *Nature*, 335.
- BELLIS G., DE BRAEKELEER M., 1994. *Généalogies et reconstitutions de familles en génétique humaine*, Paris, INED, (Dossiers et Recherches n°43).
- CAILLAUD G., 1994. *Démographie génétique : étude de quelques cas de mucoviscidose en Brière*, Institut d'Études Démographiques, Université de Bordeaux I (Mémoire de DESS).
- DE BRAEKELEER M., 1995. *L'approche des maladies héréditaires par la démographie génétique : le cas du Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec*, Université de Bordeaux II (Thèse pour le Doctorat en Démographie).
- GABRIEL S.E., BRINGMAN K.N., KOLLER B.H., BOUCHER R.C., STUTTS M.J., 1994. "Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model", *Science*, 266.
- JAKOBI L. et JACQUARD A., 1971. "Consanguinité proche, consanguinité éloignée. Essai de mesure dans un village breton", in : *Génétique et Population*, Paris, INED, (Cahier n°60).

ANNEXE

Divisions cantonales du Morbihan



Liste des cantons :

01 Allaire	15 Josselin	31 Roche-Bernard (La)
02 Auray	16 Locminé	32 Rochefort-en-Terre
03 Baud	19 Malestroit	33 Rohan
04 Belz	20 Mauron	34 St-Jean-Brévelay
05 Cléguerec	21 Muzillac	35 Sarzeau
06 Elven	22 Belle-Ile	36 Trinité-Porhoët (La)
07 Faouët (Le)	23 Plœrmel	37 Vannes-Est
08 Gacilly (La)	24 Plouay	38 Vannes-Ouest
09 Gourin	25 Pluvigner	39 Vannes-Centre
10 Grand-Champ	26 Pontivy	40 Lanester
11 Groix	27 Pont-Scorff	42 Ploermeur
12 Guémené/Scorff	28 Port-Louis	98 Lorient
13 Guer	29 Questembert	
14 Hennebont	30 Quiberon	