

Ménages, familles, parentèles et solidarités dans les populations méditerranéennes

Séminaire international d'Aranjuez (27-30 septembre 1994)



ASSOCIATION INTERNATIONALE DES DÉMOGRAPHES DE LANGUE FRANÇAISE

AIDELF

AIDELF. 1996. Ménages, familles, parentèles et solidarités dans les populations méditerranéennes - Actes du colloque d'Aranjuez, septembre 1994, Association internationale des démographes de langue française, ISBN : 2-9509356-1-3, 693 pages.

La β -thalassémie en Sicile et en Algérie : diversités d'une maladie héréditaire

Gil BELLIS* et **Rajagopal KRISHNAMOORTHY****

* Institut National d'Études Démographiques, Paris, France

** Hôpital Robert Debré, INSERM U 120, Paris, France

Il sera question ici de considérations anthropologiques sur une maladie héréditaire très fréquente sur le pourtour du bassin méditerranéen. En particulier, nous montrerons les conséquences que les pratiques matrimoniales produisent sur la structure génétique des populations.

La β -thalassémie se caractérise par la diversité de ses aspects moléculaires et de ses conséquences cliniques. Aussi nous donnerons, avant l'exposé des phénomènes observés au niveau des populations, les quelques éléments nécessaires à la compréhension des données génétiques de cette maladie.

I - La β -thalassémie : de la génétique à la clinique

Les α et β -thalassémies constituent un groupe représentant les maladies monogéniques les plus fréquentes chez l'Homme. L'étymologie en témoigne, elles ont pour la première fois, en 1925, été décrites au plan clinique par Thomas Cooley chez des enfants de souche italienne, grecque et syrienne, les rivages de la Méditerranée apparaissant alors comme l'unique foyer de concentration de cette forme d'anémie. L'aire géographique des thalassémies est aujourd'hui mieux connue, ces dernières étant retrouvées au Moyen-Orient, en Afrique occidentale, en Inde et en Asie du Sud-Est.

1. Aspects génétiques d'une hémoglobinopathie

Les thalassémies sont dues à des anomalies de l'hémoglobine, protéine dont la structure moléculaire est composée de quatre éléments : deux chaînes dites α , synthétisées à partir d'un groupe de gènes situés sur le chromosome 16 et deux chaînes appelées β dont les gènes se situent sur le chromosome 11. En l'absence d'une quelconque

modification pouvant affecter cet ensemble de gènes, l'hémoglobine est normale, un examen approprié des globules rouges révélera que les chaînes α et β sont en quantités équivalentes. En revanche, toute altération (ou encore mutation) de ces gènes conduit à une synthèse et une production anormales des chaînes de l'hémoglobine. Pour ce qui nous occupe ici, la β -thalassémie consiste en un défaut de production des chaînes β . L'examen des hématies d'un sujet porteur d'une telle pathologie héréditaire fera apparaître une diminution importante, voire une absence de β -globine et, par conséquent, une accumulation de la chaîne d' α -globine (voir figure 1).

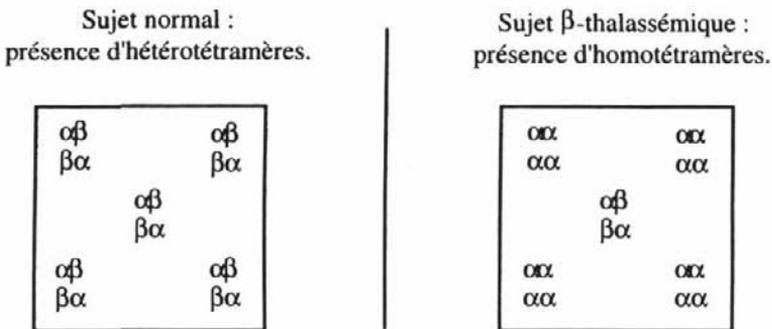


FIGURE 1 - PATHOGENIE DE LA β -THALASSEMIE

Les mutations responsables de la β -thalassémie sont nombreuses. Les travaux effectués dans le domaine de la biologie moléculaire ont permis d'en identifier près d'une centaine, chacune ayant pour les sujets porteurs des conséquences cliniques variables. Ces mutations, ou modifications structurales de l'ADN, consistent parfois en d'infimes changements. L'une d'elles, la mutation « Codon 39 (C \rightarrow T) », fréquemment rencontrée en Méditerranée, est par exemple située sur une très courte séquence d'ADN, le 39^e codon (CAG) étant dans ce cas remplacé par un autre codon (TAG) : ce qui apparaissait comme une séquence permettant une traduction normale de l'information génétique a été remplacé par une mutation dite « non-sens », le gène devenant alors non fonctionnel.

Nous avons signalé que la nature des mutations pouvait donner lieu à des situations cliniques diverses. Il convient d'ajouter qu'un individu ayant deux gènes mutés présentera un tableau clinique beaucoup plus grave qu'un individu n'ayant qu'une seule mutation. En d'autres termes, pour désigner la constitution génétique de ces individus concernant les mutations étudiées ici, nous avons dans le premier cas un sujet au génotype homozygote, dans le second cas un sujet au génotype hétérozygote (voir figure 2). On voit sur le schéma de la figure 2 que le sujet homozygote a hérité de deux mutations identiques, celles-ci étant nécessairement présentes chez ses parents. Une union entre deux individus porteurs de mutations différentes est une situation également possible, auquel cas la descendance pourra comporter des hétérozygotes mais aussi des sujets recevant la

mutation portée par le père et celle, différente, de la mère; on parlera alors d'hétérozygotes composites (voir figure 3), la maladie étant également très grave chez ces sujets.

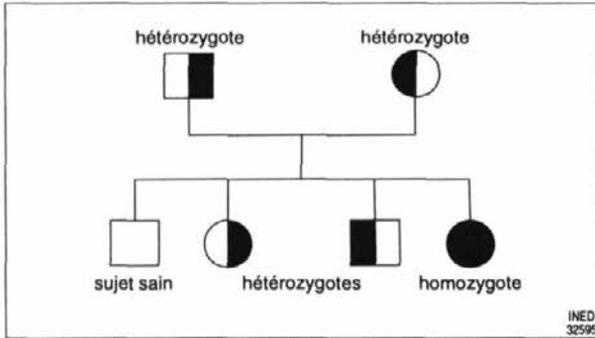


Figure 2 - Situations génotypiques d'homozygotie et d'hétérozygotie

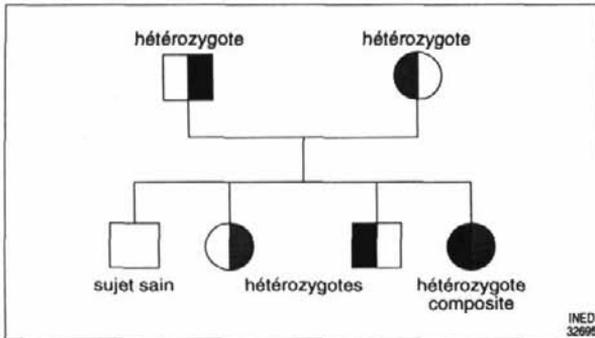


Figure 3 - Situations génotypiques d'hétérozygotie et d'hétérozygotie composite

Dans les deux situations présentées ci-dessus, on notera qu'il y a pour chaque enfant une probabilité égale à $1/4$ d'hériter de deux mutations, identiques ou non, et que ceci peut concerner les garçons autant que les filles (la maladie est autosomique).

2. Aspects cliniques

Pour le gène de β -globine, l'atteinte à l'état homozygote ainsi qu'à l'état hétérozygote composite représente la forme clinique la plus sévère; on dira encore, au plan génétique, que ce sont là les signes d'une maladie autosomique récessive. Les symptômes, pour la forme sévère, sont ceux d'une anémie (l'anémie de Cooley) apparaissant progressivement au cours de la première année de la vie. Pour tenter de compenser la diminution d'hémoglobine, la moelle osseuse est le siège d'une activité intense conduisant progressivement à une déformation des os ainsi qu'à une augmentation de volume du foie (hépatomégalie) et de la rate (splénomégalie). Pour ces sujets, on parlera de β -thalassémie majeure, l'absence de traitement conduisant au décès avant l'âge de 10 ans (en ce domaine, la thérapeutique repose sur la transfusion sanguine ou la transplantation médullaire). A l'inverse, l'atteinte hétérozygote conduit à une β -thalassémie mineure, affection cliniquement asymptomatique, la présence d'un gène normal parvenant à compenser la diminution de production de β -globine due au gène muté.

II - Gènes et populations

Les mutations responsables de la β -thalassémie ne présentent pas une répartition géographique uniforme. Il semble en effet que les différentes populations où la maladie est présente se caractérisent par quelques mutations spécifiques, comme dans le bassin méditerranéen où une vingtaine d'entre elles sont connues (Cao et al., 1989).

1. Mutations et géotypes

Pour ce qui concerne la Sicile (Lombardo et al., 1990, Maggio et al., 1990, Ragusa et al., 1990) et l'Algérie (Bennani et al., 1993, Labie et al., 1990) nous ne présenterons ici que les mutations les plus fréquentes (voir tableau 1 et figure en annexe). Ces données, établies à partir de prélèvements sanguins, concernent le sud-est de la Sicile, le nord-est de l'Algérie, les environs d'Alger et d'Annaba.

Dans les régions étudiées ici, quatre à cinq mutations représentent à elles-seules la plupart des anomalies géniques diagnostiquées, leur distribution étant cependant très dissemblable : une mutation (Codon 6) n'a été identifiée qu'en Algérie, une autre (IVS-1 pos 6) est très fréquente en Sicile et beaucoup plus rare en Algérie. Il en est deux (Codon 39 et IVS-1 pos 110) qui sont bien représentatives du bassin méditerranéen, la première étant surtout présente dans la partie ouest (Portugal, Espagne et Sardaigne), la seconde dans la partie est (Grèce, Chypre et Turquie). L'implantation et la persistance de ces défauts moléculaires sont, à la fois, le reflet des courants migratoires et de peuplement

qu'a connus cette région du monde et le résultat d'un effet de protection procuré aux sujets hétérozygotes à l'encontre du paludisme.

TABLEAU 1 - MUTATIONS IDENTIFIÉES EN SICILE ET EN ALGÉRIE CHEZ DES SUJETS β -THALASSÉMIQUES (EN %)

n°	mutations	Sicile (89 sujets)	Algérie (89 sujets)
1	Codon 39 (C → T)	27	24,9
2	IVS-1 pos 110 (G → A)	25,8	27,7
3	IVS-1 pos 6 (T → C)	32	3,4
4	Codon 6 (-A)	0	19,2
5	IVS-1 pos 1 (G → A)	2,8	14,1
Total		87,6	89,3
Autres mutations		12,4	10,7

L'examen des mutations présentes dans ces régions ainsi que leur fréquence ne décrivent qu'en partie la structure génétique de ces populations. Ceci peut se compléter par le décompte des différents génotypes, en particulier chez les sujets présentant une β -thalassémie majeure; de ce point de vue, la Sicile se caractérise par des génotypes le plus souvent hétérozygotes composites, les homozygotes représentant une proportion de 15 %. Très différente, et même exceptionnelle, est la situation relevée en Algérie où les malades ont dans 65 % des cas un génotype homozygote, ceci concernant l'ensemble des mutations, même celles qui sont les plus rares.

Ces proportions, observées auprès de sujets atteints, peuvent être comparées aux valeurs d'homozygotie que l'on peut attendre en théorie. Considérons en effet chaque mutation identifiée dans le tableau 1, de fréquence q_i . Les génotypes homozygotes étant constitués par l'appariement de deux chromosomes portant chacun une mutation β -thalassémique identique, leur proportion attendue sera, au total :

$$\sum_i q_i^2.$$

Pour la Sicile et l'Algérie, la comparaison entre les valeurs attendues et les valeurs observées d'homozygotie (exprimées en pourcentages) est effectuée par le test du χ^2 (voir tableau 2).

La proportion observée d'homozygotes en Algérie montre une nette différence ($P < 0,001$) avec la proportion attendue théoriquement. Cette caractéristique peut se comprendre à la lumière de particularités touchant aux pratiques matrimoniales, ainsi peut-on compter dans ce pays 30 à 32 % de mariages consanguins contre 5 % environ en Sicile (Moroni et Menozzi, 1972).

2. Caractéristiques de la consanguinité en Sicile et en Algérie

Après être restée à de faibles niveaux pendant une très longue période, la fréquence des mariages consanguins augmente en Sicile à partir de la seconde moitié du XIX^e siècle, coïncidant avec une époque de profonds changements, marquée en particulier par l'intégration de l'île au royaume d'Italie. Pratiquement inférieure à 2,5 % jusqu'en 1850, la proportion des unions entre apparentés double dès 1880, atteint près de 9 % en 1920 et chute lentement ensuite. En 1970, les unions consanguines représentaient moins de 5 % de l'ensemble des mariages, pratique au demeurant plus importante à l'intérieur du pays que sur sa bordure côtière⁽¹⁾.

TABLEAU 2 - COMPARAISON DE L'HOMOZYGOTIE ATTENDUE ET OBSERVÉE EN SICILE ET EN ALGÉRIE

n° des mutations	Sicile proportion attendue d'homozygotes (q_i^2)	Algérie proportion attendue d'homozygotes (q_i^2)
1	0,0729	0,062
2	0,0666	0,0767
3	0,1024	0,0012
4	0	0,0369
5	0,0008	0,0199
$\sum_i q_i^2$	0,2427	0,1967
valeurs attendues (%)	24,27	19,67
valeurs observées (%)	15	65
χ^2	3,54	104,46
ddl	1	1
sign.	-	P < 0,001

Ces variations dans le temps se sont accompagnées d'une augmentation de plus en plus importante des unions entre cousins germains : alors qu'elles ne représentaient que le cinquième des mariages consanguins jusqu'en 1850, elles en constituaient la moitié en 1970. Sur ce point, précisons que l'Eglise Catholique, bien que prohibant les mariages jusqu'au sixième degré de parenté, accorde des dispenses de consanguinité pour des

(1) Données établies à partir des dispenses de consanguinité déposées aux Archives diocésaines de Sicile.

mariages effectués entre cousins germains, individus apparentés au deuxième degré selon le droit canon.

Voyons à présent quelques aspects de la consanguinité en Algérie. Dans ce pays, comme dans le reste du monde arabe, le mariage préférentiel est celui qui s'effectue entre les enfants de deux frères. Il s'agit là aussi d'unions entre cousins germains mais l'endogamie est de lignée agnatique, un homme épousant autant que possible sa cousine parallèle patrilatérale (la fille du frère de son père). La consanguinité, de l'ordre de 30 à 32 % en Algérie, est constituée pour l'essentiel (plus de 70 %) par des unions de ce type (Benallègue et Kedji, 1984), aucunement proscrites chez les musulmans par ailleurs⁽²⁾.

Sans qu'il soit de ce propos de discuter des différentes approches (empiristes, fonctionnalistes etc.) visant à décrire et à expliquer cette pratique, il semble qu'il s'agisse là du respect d'une coutume plutôt que de l'application *stricto sensu* d'une règle. Dans ses travaux, Khlaf (1989) rappelle que le mariage chez les musulmans a valeur de contrat, où les biens assignés par le mari à sa femme, constituant ainsi le douaire, apparaissent comme une clause essentielle. Dans la mesure où la femme a eu au moins un enfant, le douaire lui est versé au moment du divorce ou du veuvage; il s'agit là de biens fonciers ou immobiliers dont elle devient propriétaire et qui, plus tard, seront transmis par héritage à ses enfants. En dernier lieu, ce patrimoine revient à la famille du mari, les enfants appartenant à la lignée agnatique de leur père. Il existe par ailleurs dans le mariage arabe une disposition coutumière consistant en un allègement notable du montant du douaire, dans le cas d'une union entre cousins parallèles.

On pourra voir dans ce souci de conservation des biens au sein de la famille, également dans ce souci de cohésion du clan familial, autant de facteurs favorisant les mariages consanguins.

3. Conséquences de la consanguinité

Examinons la traduction, au plan génétique, de ces pratiques sociales. Dans le cas de mariages effectués entre les membres d'une même famille, la présence d'ancêtres communs aux deux personnes concluant une union permet de mesurer leur degré d'apparentement. Ce dernier, désigné par ϕ , exprime la probabilité qu'un gène affectant un caractère chez l'un des membres du couple, soit identique chez l'autre pour ce même caractère, c'est-à-dire que ce gène ait été transmis, au fil des n générations situées au-dessus de l'époux et des p générations situées au-dessus de l'épouse, par l'un ou l'autre ancêtre. L'expression de ϕ est la suivante :

⁽²⁾ Données établies à partir d'une enquête démographique nationale effectuée en 1970 sur la consanguinité en Algérie.

$$\varphi = \sum_i (1/2)^{n_i + P_i + 1} \quad \text{soit, dans le cas de cousins germains :}$$

$$\varphi = (1/2)^{2+2+1} + (1/2)^{2+2+1} = 1/16 \quad (\text{voir figure 4}).$$

La connaissance de ce degré d'apparement permet de mesurer l'accroissement relatif du risque d'apparition de maladies génétiques. Ainsi pour une pathologie héréditaire telle que la β -thalassémie, dont le gène a une fréquence q_i dans une population donnée, la probabilité qu'un individu soit atteint, c'est-à-dire qu'il ait reçu une mutation à la fois de son père et de sa mère, est égale à :

$P(\beta_i\beta_i) = q_i^2$ quand le couple est constitué au hasard; cette probabilité devient :

$P(\beta_i\beta_i/\varphi) = q_i^2 + \varphi q_i(1 - q_i)$ quand les membres du couple sont apparementés (Jacquard, 1974).

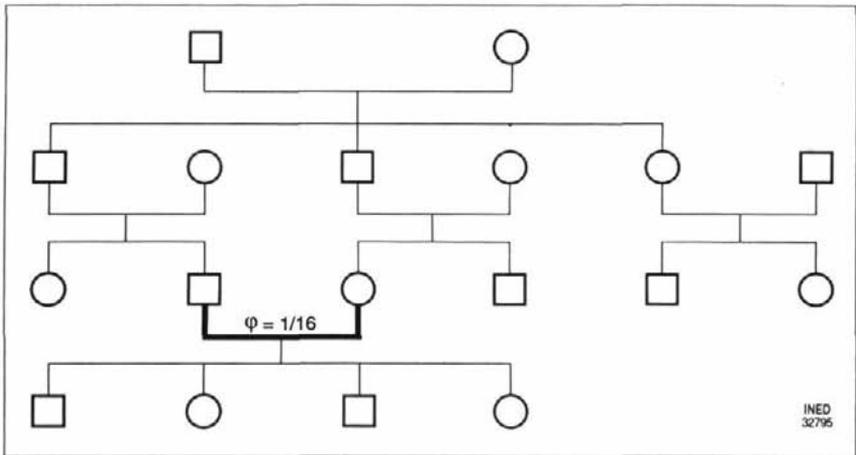


Figure 4 - Coefficient de parenté dans le cas d'un mariage entre cousins parallèles patrilatéraux

Si l'on considère les populations méditerranéennes où la fréquence du gène β -thalassémique est en moyenne estimée à 7 %, la probabilité pour un couple non apparementé de donner naissance à un enfant homozygote est de 4,9 ‰, mais passe à 8,97 ‰ pour un couple dont le degré d'apparement est de 1/16, soit un risque près de deux fois plus élevé. Ce risque sera par ailleurs augmenté si la fréquence du gène est rare (voir tableau 3).

TABEAU 3 - ACCROISSEMENT RELATIF DU RISQUE
D'HOMOZYGOTIE CHEZ DES APPARENTÉS ($\varphi = 1/16$)

Fréquence du gène q_i (%)	Probabilité d'homozygotie chez des non apparentés q_i^2 (‰)	Probabilité d'homozygotie chez des apparentés $q_i^2 + \varphi q_i(1 - q_i)$ (‰)	Accroissement relatif
7	4,9	8,97	1,8
3,5	1,23	3,34	2,7
1,75	0,31	1,38	4,5

Ainsi, l'une des caractéristiques propres à l'Algérie et que l'on ne retrouve pas en Sicile, la fréquence élevée des homozygotes, est due en grande partie à l'apparentement des géniteurs. L'accroissement relatif du risque d'apparition de la maladie peut, localement, amener la β -thalassémie à un seuil de visibilité alors qu'elle serait restée rare si les unions s'étaient faites au hasard et non pas entre membres appartenant à une même famille. On notera enfin que la probabilité d'homozygotie varie naturellement selon la valeur de φ : avec une fréquence du gène de 7 %, une union conclue entre cousins issus de germains ($\varphi = 1/64$) donnerait une probabilité de 5,91 ‰ qu'un enfant soit atteint (voir figure 5).

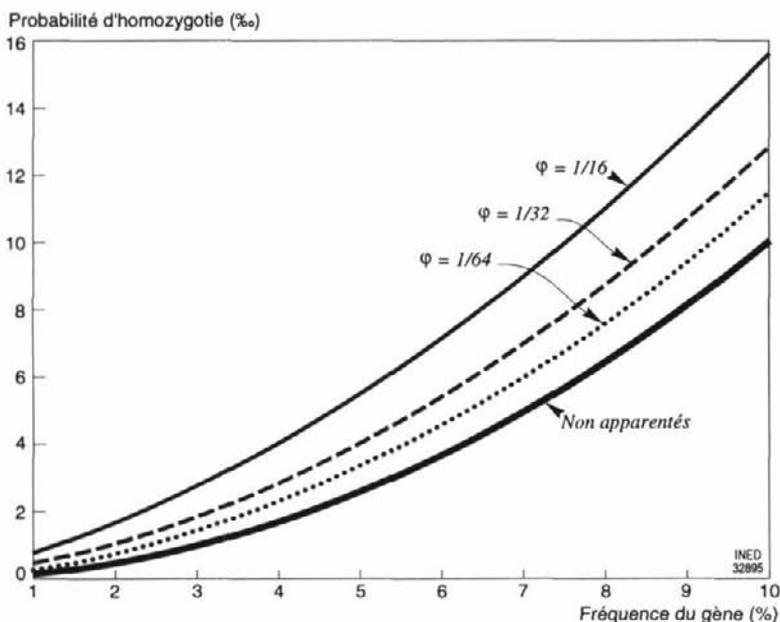
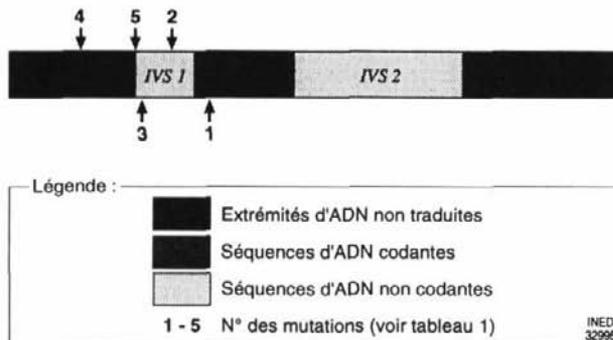


Figure 5 - Probabilité d'homozygotie selon la fréquence d'un gène récessif et le coefficient de parenté

Conclusion

Au même titre que la β -thalassémie, nous aurions pu évoquer la drépanocytose (encore appelée anémie falciforme), maladie héréditaire présente elle aussi en Méditerranée. Le poids de ces pathologies est important, aux plans de leur prise en charge économique et de leur contribution à la mortalité infantile. Pour un pays comme l'Algérie, une diminution des unions consanguines s'accompagnerait d'une baisse de la fréquence de ces maladies mais une mesure de ce type ne serait guère envisageable en matière de santé publique. *A contrario*, une approche plus réaliste consisterait à proposer un dépistage systématique des mutations (voir figure en annexe) auprès des familles à risque de façon à assurer, chez les nouveau-nés, une prise en charge thérapeutique précoce (Bienvenu et al., 1992), ou mieux, à instaurer un conseil génétique qui, évaluant auprès des couples les risques encourus pour les enfants à naître, pourrait être un moyen de prévention plus efficace.

ANNEXE



Gène de la β -globine. Situation de cinq mutations responsables de β -thalassémie

BIBLIOGRAPHIE

- BENALLEGUE A., KEDJI F., 1984. « Consanguinité et santé publique. Etude algérienne », *Archives Françaises de Pédiatrie*, 41, pp. 435-440.
- BENNANI C., TAMOUZA R., ROUABHI F., BENABADJI M., MALOU M., ELION J., LABIE D., BELDJORD C., 1993. « The spectrum of β -thalassaemia in Algeria : possible origins of the molecular heterogeneity and a tentative diagnostic strategy », *British Journal of Haematology*, 84, pp. 335-337.
- BIENVENU T., SEBILLON P., LABIE D., KAPLAN J.-C., BELDJORD C., 1992. « Rapid and direct detection of the most frequent mediterranean β -thalassemic mutations by multiplex allele-specific enzymatic amplification », *Human Biology*, 64, pp. 107-113.
- CAO A., GOSENS M., PIRASTU M., 1989. « β -thalassaemia mutations in mediterranean populations », *British Journal of Haematology*, 71, pp. 309-312.
- JACQUARD A., 1974. *Génétiq ue des populations humaines*, Paris, Presses Universitaires de France, 220 p.
- KHLAT M., 1989. *Les mariages consanguins à Beyrouth*, Paris, Travaux et Documents n° 125, INED, Presses Universitaires de France, 121 p.
- LABIE D., BENNANI C., BELDJORD C., 1990. « β -thalassemia in Algeria », *Annals of the New York Academy of Sciences*, 612, pp. 43-54.
- LOMBARDO M., RAGUSA A., XIMENES B., LAPOUMEROULIE C., LABIE D., ELION J., KRISHNAMOORTHY R., LOMBARDO T., 1990. « Thalassemia in the southeastern part of Sicily », *Annals of the New York Academy of Sciences*, 612, pp. 499-501.
- MAGGIO A., DI MARZO R., GIAMBONA A., RENDA M., ACUTO S., LO GIOCO P., D'ALCAMO E., DI TRAPANI F., MARINO M., ABATE I., SAMMARCO P., KAZAZIAN H., 1990. « β -thalassemia mutations in Sicily », *Annals of the New York Academy of Sciences*, 612, pp. 67-73.
- MORONI A., MENOZZI P., 1972. « La consanguineità umana in Sicilia », *Ateneo Parmense*, 8, pp. 3-39.
- RAGUSA A., RUBERTO C., LOMBARDO M., FRONTINI V., LOMBARDO T., ELION J., KRISHNAMOORTHY R., 1990. « Intriguing prevalence of Benin-type sickle cell/ β -thalassemia but not in sickle cell anemia in Sicily », *Annals of the New York Academy of Sciences*, 612, pp. 502-503.