Étude sur le diabète héréditaire au cours de 3 et 4 générations successives

I. PAVEL et R. PIEPTA

Reçu le 25 avril 1966

A study of hereditary diabetes in 3 and 4 successive generations.

Summary. The authors have studied 3430 families with hereditary diabetes registered over the last 25 years with the antidiabetic Centre of Bucarest. Among these, they have found 113 families with diabetes occurring in 3 consecutive generations, and 4 families with diabetes occurring in 4 consecutive generations. The genetic analysis of these families has led to the following conclusions: 1. Among the families known to the Centre for 14 to 25 years, 8.15% presented diabetics in 3 consecutive generations, and 1.19% of the families known and checked for 23 to 25 years presented the disease in 4 consecutive generations. — 2. This observation is an argument directly in favour of true dominant transmission of diabetes mellitus. — 3. Anticipation of diabetes is a statistically demonstrated phenomenon. — 4. An incidental feature of this study was the confirmation of previous findings establishing the predominant role of the mother in the transmission of diabetes, a predominance which is of nonhereditary origin.

Résumé. Les auteurs ont pu sélectionner parmi les 3430 arbres généalogiques avec diabète héréditaire enregistrés depuis 25 ans au Centre antidiabétique de Bucarest, 113 arbres généalogiques avec diabète survenant dans 3 générations consécutives et 4 arbres généalogiques avec diabète dans 4 générations consécutives. L'analyse de ces arbres généalogiques a mené aux conclusions suivantes: 1. Parmi les arbres généalogiques vérifiés pendant 14—25 ans, 8.15% ont des diabétiques dans 3 générations consécutives et parmi les arbres contrôlés et complétés

pendant 23—25 ans, 1.19% présentent la maladie dans 4 générations consécutives. 2. L'existence de ces observations constituerait un argument direct en faveur de la transmission dominante vraie du diabète sucré. 3. L'antéposition du diabète héréditaire est un phénomène statistiquement démontré. — 4. Accessoirement les auteurs ont trouvé une fois de plus le rôle prépondérant de la mère dans la transmission du diabète dont ils ont montré ailleurs l'origine extrahéréditaire.

Untersuchungen über den erblichen Diabetes in 3 und 4 aufeinander folgenden Generationen.

Zusammenfassung. Unter 3430 Stammbäumen mit erblichem Diabetes, die seit 25 Jahren im Diabetes-Zentrum in Bukarest aufgezeichnet wurden, konnten die Verfasser 113 Stammbäume mit Diabetes in 3 aufeinander folgenden Generationen erfassen, ferner fanden sie 4 Stammbäume, bei denen die Zuckerkrankheit in 4 Generationen hintereinander aufgetreten war. Bei der Auswertung ergaben sich folgende Schlußfolgerungen: 1. Unter den während 14—25 Jahren aufgestellten Stammbäumen trat in 8.15% Diabetes in 3 Generationen hintereinander auf. In den Stammbäumen, die während 23 bis 25 Jahren kontrolliert und vervollständigt wurden, fanden sich in 1.19% Diabetiker in 4 auf einander folgenden Generationen. 2. Diese Beobachtungen könnten ein direktes Argument zugunsten einer echt dominanten Vererbung des Diabetes darstellen. 3. Die Anteposition des Diabetes läßt sich statistisch nachweisen. 4. Zusätzlich fanden die Verfasser erneut die überwiegende Rolle der Mutter bei der Übertragung des Diabetes bestätigt, von der sie andernorts nachgewiesen haben, das sie nicht über den Vererbungsvorgang allein zu erklären ist.

Le mode de transmission héréditaire du diabète n'a pas encore trouvé de solution satisfaisante en dépit de recherches qui se succèdent régulièrement. La méthodologie de la génétique clinique médicale laisse, comme on le sait, beaucoup à désirer. Dans des travaux antérieurs [7] nous avons abordé le mode de transmission de la maladie, par l'étude des descendants directs des diabétiques héréditaires.

Ainsi en analysant les descendants des couples consanguins provenant des familles de diabétiques il nous est apparu que l'incidence du diabète n'était pas plus marquée que d'habitude et en tout cas nous n'avons pas constaté l'apparition massive de la maladie.

D'autre part, chez les descendants provenant de mariages entre diabétiques nous avons trouvé aujourd'hui que la probabilité de devenir diabétique pour ces descendants n'est que de 37,54% ce qui semble prouver sans conteste la structure hétérozygote des parents, diabétiques héréditaires.

Contrairement à la plupart des auteurs contemporains nous avons donc conclu que le diabète est hérité d'une manière dominante [7], bien qu'irrégulière.

La pénétrance réduite du diabète résulte du fait que les hétérozygotes ne sont pas toujours diabétiques. C'est pourquoi les lois statistiques de l'hérédité dominante ne sont pas tout à fait satisfaites dans le cas du diabète sucré. Dans ces circonstances la conclusion étant plutôt déduite que démontrée, laisse le problème du mode de la transmission du diabète ouvert.

Pour tenter d'éclaircir la controverse on a quelquefois utilisé (PFÄNDLER [9], GÜNTHER [1]) l'analyse de la répartition des cas de diabète dans les familles et notamment l'existence de la maladie à travers plusieurs générations successives. Cependant, les arbres généalogiques qui répondent à cette condition sont plutôt rares. Ils exigent l'observation et la mise à jour pendant un grand nombre d'années ce qui fait que l'apparition de descendants diabétiques directs dans 3 générations reste en littérature exceptionnelle et dans 4 générations, nulle (JOSLIN [3]). Ayant pu réunir au cours des 25 dernières années un nombre exceptionnellement important d'arbres généalogiques qui remplissent ces conditions, nous nous sommes proposés d'analyser cet aspect et de vérifier notre conclusion ci-dessus.

Matériel et méthode

Nous avons sélectionné parmi les 3430 arbres généalogiques avec diabète héréditaire¹ existant à l'heure actuelle parmi les 12000 premiers patients inscrits au Centre Antidiabétique (CAD) de Bucarest, les arbres dans lesquels le diabète apparaît dans 3 et 4 générations successives.

Afin d'obtenir des données significatives nous avons exclu du calcul tous les arbres généalogiques à hérédité directe dans 3 et 4 générations, dans lesquels le diabète était présent directement ou indirectement chez les deux parents.

Nous avons de même exclu les arbres généalogiques avec consanguinité donc susceptibles de faciliter la rencontre de deux porteurs et de favoriser ainsi la transmission du diabète même dans le cas de récessivité. Nous avons dû ainsi laisser de côté un nombre de 46 arbres généalogiques bien qu'ils aient présenté du diabète en 3 générations successives parce que:

42 arbres présentaient la maladie de deux côtés et 4 arbres contenaient des mariages consanguins.

En respectant ces critères nous avons pu grouper 113 arbres généalogiques à hérédité diabétique consécutive dans 3 générations dont nous présentons un seul exemple dans la Fig. 1 et 4 arbres généalogiques à hérédité diabétique consécutive dans 4 générations (Fig. 2).

Fig. 1

Nous n'avons pas encore rencontré de transmission directe dans 5 générations successives.

Le tableau 1 représente notre matériel d'étude.

L'analyse que nous avons faite envisage:

1. La fréquence des arbres généalogiques avec 3 et 4 générations successives chez les diabétiques héréditaires par un seul parent. Nous avons profité de cette étude pour vérifier une fois encore.

¹ Nous estimons que tous les cas dont l'analyse des antécédents héréditaires a été négative à des enquêtes longtemps réitérées sont des cas de diabète acquis. C'est pour cette raison que nous avons introduit dans le tableau No. 1 une colonne visant le temps d'observation et contrôle. En l'absence des signes directs qui puissent montrer la structure génétique des individus, nous considérons l'enquête longtemps réitérée comme seule valable à notre époque.

2. Le nombre et le sexe des diabétiques qui transmettent la maladie.

3. L'âge de l'apparition de la maladie dans les générations successives (anté-ou rétro-position).

Fig. 2 a

Fig. 2 b

Résultats

1. *Le diabète dans 3 générations consécutives.* Ainsi que l'on voit dans le tableau No. 1 nous avons pu suivre un nombre de 113 arbres avec diabète présent dans 3 générations consécutives. Si l'on joint à cette catégorie les 4 arbres généalogiques avec diabète présent dans 4 générations successives on obtient un total de 117 arbres qui forment le matériel de cette enquête.

En rapportant directement ce nombre à celui de 3430 arbres généalogiques avec diabète on s'aperçoit que 2.12% des arbres généalogiques découverts au CAD de Bucarest, présentaient le diabète dans 3 générations consécutives. Ce chiffre représente une moyenne entre les valeurs extrêmes qui diminuent au fur et à mesure que le temps d'observation baisse. Pour évaluer l'incidence réelle il faut donc faire intervenir le temps d'observation au cours duquel ces arbres ont été vérifiés et mis à jour. En procédant ainsi nous trouvons (tableau No. 1) une prépondérance des arbres généalogiques avec 3 générations consécutives de diabétiques dans les 4000 premiers diabétiques à savoir: 88 arbres avec au moins 3 générations parmi les 1555

arbres généalogiques, ce qui représente 5.66%. Cependant étant donné le fait que 476 sur 1555 n'ont pas 3 générations soit par manque d'informations soit parce

Fig. 2 c

Fig. 2 d

dans 3 générations vérifiées et complétées pendant 14 à 25 ans.

Dans les 113 arbres généalogiques avec maladie présente dans les 3 générations consécutives nous avons dénombré 375 diabétiques dont 159 hommes et 214 femmes.

La répartition des arbres généalogiques suivant le nombre de cas de diabète apparaissant dans chaque génération est exposé dans le tableau 2. Il s'agit exclusivement des 113 arbres avec 3 générations affectées.

On a remarqué que le plus grand nombre d'arbres généalogiques: 83 (73.5%), ont un diabétique dans les 3 générations (tab. 2). Six (5.3%) en ont 2 dans la seconde génération qui transmettent la maladie. Enfin dans la troisième génération on trouve des diabétiques multiples dans 24 cas (21.2%) sans pouvoir dire combien d'entre eux pourront à l'avenir transmettre la maladie.

Le diabète dans 4 générations consécutives. Nous avons pu réunir 4 arbres² généalogiques avec diabète

Tableau 2

Caractéristique de l'arbre généalogique	Nombre des arbres
$G_1 P_1 E_1^*$	83
$G_1 P_2 E_1$	6..
$G_1 P_1 \begin{cases} E_2 \\ E_3 \\ E_4 \end{cases}$	19
	4
	1
Total	113

* G = grand-parent, P = parent, E = enfant. Le chiffre index montre le nombre des diabétiques transmetteurs de la génération respective.

Tableau 1. Le diabète héréditaire, avec les arbres généalogiques dans lesquels le diabète apparaît dans 3 et 4 générations consécutives

Milliers de diabétiques inscrits	Nombre d'arbres généalogiques avec diabète	Arbres avec diabète dans 3 générations consécutives	Arbres avec diabète dans 4 générations consécutives	Nombre d'années d'observations
I	430	28	3	25—23 ans
II	385	19	1	23—21 „
III	379	17		21—17 „
IV	361	20		17—14 „
V	360	6		14—22 „
VI	368	6		12—10 „
VII	339	4		10—8 „
VIII	187	7		8—7 „
IX	176	0		7—6 „
X	173	2		6—5 „
XI	145	1		5—3 „
XII	127	3		3—2 „
Total	3430	113	4	

que la troisième génération n'a pas atteint l'âge adulte, il nous reste à rapporter les 88 arbres ci-dessus à 1079 arbres qui ont 3 générations adultes. On obtient ainsi le chiffre de 8.15% qui représente l'incidence du diabète

² Cinq autres arbres généalogiques avec diabète dans 4 générations ont été laissés de côté puisque 3 avaient une hérédité diabétique par l'intermédiaire de deux parents et 2 autres des mariages consanguins.

présent dans 4 générations consécutives. Ils avaient au moment de l'analyse entre 23—25 ans d'observation et mise à jour.

Pour les premiers 1000 malades inscrits au CAD de Bucarest l'incidence des arbres à 4 générations affectées parmi les 253 arbres qui ont été suivis et mis à jour pendant une période de 23—25 ans est de 1.19%.

2. Pour évaluer la transmission par chacun des 2 sexes nous l'avons vérifié sur 276 cas de parenté du premier degré qui existent parmi les 390 cas de diabétiques provenant de 117 arbres, avec 3 et 4 générations. Nous avons distingué 4 catégories de parenté (Tab. 3).

Tableau 3

Par entremise de l'homme	Homme — H	= 50	Total 91
	H — Femme	= 41	
Par entremise de la femme	Femme — F	= 107	Total 185
	F — Homme	= 78	
	Total	276	

On y remarque que le diabète se transmet par l'intermédiaire de la femme 2 fois plus souvent que par l'homme. En ce qui concerne le rôle de la femme dans la transmission du diabète il est ainsi que nous l'avons montré ailleurs, d'ordre extrahéréditaire [8].

3. Le problème de l'antéposition dans l'apparition du diabète sucré. Profitant de l'opportunité offerte par les 117 arbres avec 3 et 4 générations successives de diabétiques, nous avons tenté de vérifier le bien fondé de la soit-disante "antéposition". Pour cela nous avons taché d'établir avec le maximum de précision la date de l'apparition du diabète sur 228 malades (100 hommes et 128 femmes). Nous avons décelé 144 relations du premier degré³:

En comparant la date d'apparition du diabète dans 2 générations consécutives nous avons constaté:

- antéposition dans 87 cas (27 hommes et 50 femmes)
- rétroposition dans 50 cas (18 hommes et 32 femmes)
- apparition au même âge 7 cas (2 hommes et 5 femmes)

Le calcul statistique appliqué à ces résultats suivant O. Neuss montre que la prédominance de l'antéposition sur la rétroposition revêt une signification statistique $\sigma D = 8.45$ tandis que le $pD = 27$, si bien que la condition $3 \sigma D < pD$ est respectée.

En ce qui concerne la différence de l'âge estimée au moment de l'apparition de la maladie dans les cas avec antéposition elle s'élève à la valeur moyenne de 16.4 ans. Cette différence est plus grande (19.2 ans) quand la transmission se fait par l'intermédiaire de l'homme que dans le cas où la transmission a lieu par l'entremise de la femme (15.2 ans). Cette différence a été comprise entre les limites extrêmes de 2 à 50 ans.

³ Un diabétique pouvant avoir plusieurs descendants malades.

Dans le cas de la rétroposition la différence de l'âge à l'apparition de la maladie a été en moyenne de 10.56 ans.

En essayant de distinguer si l'antéposition est favorisée par le sexe transmetteur et notamment par l'influence extra-héréditaire de la mère diabétique, nous avons trouvé des différences sans signification du point de vue statistique.

Commentaires

Dans une maladie héréditaire du type récessif la condition génétique est la présence de deux allèles porteuses dans le même zygote. Ainsi s'explique le fait que l'incidence des maladies récessives apparaît avec grande fréquence dans les familles qui comportent des mariages consanguins. D'autre part les maladies récessives ont des manifestations explosives dans la même génération (fratrie) ce qui semble indiquer que les deux parents sont au moins hétérozygotes porteurs. Enfin en observant une maladie récessive sur plusieurs générations elle apparaît discontinue souvent même fortement. Les chances d'apparition de la maladie sont d'autant plus faibles que l'allèle porteuse est moins répandue dans la population.

Pour la transmission dominante il suffit qu'une seule allèle soit porteuse. Le mode de transmission dominante étant beaucoup moins exigeant, la maladie survient de manière plus homogène tant horizontalement au sein d'une même fratrie que verticalement dans les générations successives. L'apparition d'une maladie au cours de plusieurs générations successives plaide en faveur du caractère dominant de la transmission héréditaire. En ce qui concerne les modalités complexes de transmission: intermédiaire, alternante ou mixte en d'autres mots la polygénie, hétérogénie etc. qui pourraient être prises en discussion vu le caractère statistique de notre travail, elles demandent à être démontrées par d'autres méthodes que celles dont nous disposons. Si l'apparition de la maladie dans 2 générations consécutives peut par hasard survenir aussi en cas de maladie récessive, l'apparition successive au cours de plusieurs générations, en dehors des mariages consanguins et avec la réserve que la maladie soit présente chez un seul parent, constitue pour nous un argument direct en faveur de l'hérédité dominante vraie.

Étant donné la pénétrance réduite et irrégulière du diabète due au rôle protecteur de l'allèle non-porteuse de la structure hétérozygote ainsi que nous l'avons montré ailleurs [7] le diabète apparaît irrégulièrement et est rarement rencontré dans plusieurs générations consécutives.

JOSLIN [3] n'a rencontré le diabète dans trois générations successives que dans 2% du total des arbres généalogiques qu'il a pu réunir. De même au cours de ses 40 ans d'activité il n'a rencontré aucun cas avec diabète dans 4 générations successives. En réalité elle semble plus fréquente si l'on a soin d'établir et de compléter les arbres généalogiques à travers une longue période ainsi que nous avons pu le faire. A ce point de

vue nos résultats soulignent l'importance du facteur temps qui permet de mieux connaître l'endémie diabétique et d'utiliser les données qui en résultent dans l'étude de l'hérédité diabétique. Au tableau No. 1, on peut voir parmi les 4000 premiers diabétiques suivis pendant 14—25 ans qu'il existe 88 arbres à 3 générations affectées; dans les 4 milliers suivants qui sont mis à jour pendant 7—14 ans on compte 23 arbres, tandis que parmi les 4 derniers milliers ayant 2—7 ans de recul il n'existe que 6 cas. La plus forte incidence s'élève à 8,15% c'est-à-dire 4 fois plus que le pourcentage donné par JOSLIN [3].

Nous avons d'autre part découvert que parmi les arbres contrôlés pendant 23—25 ans, 1,19% des cas présentent 4 générations successives affectées.

Ceci nous incite à penser que la surveillance continue de l'endémie diabétique pourrait accroître encore le nombre d'arbres généalogiques à 3 et 4 générations consécutives avec diabète, aussi bien que le nombre des générations consécutives susceptibles d'être affectées.

De toutes façons, la présence du diabète héréditaire dans plusieurs générations consécutives, bien que rare, constitue pour nous la preuve directe d'une dominance vraie.

Bibliographie

- [1] GÜNTHER, O.: Zur Ätiologie des Diabetes Mellitus. Berlin: Akademie Verlag 1961.
- [2] HANHART, E.: Die erbliche Anlage zur Zuckerkrankheit. Verh. dtsh. Ges. Verdau.- und Stoffwechselkr. **16**, 22 (1952).
- [3] JOSLIN, R.: Cit. par Pfändler. 9.
- [4] NEUSS, O.: Mathematik u. Medizin zur Anwendung der Signifikanzrechnung bei Medizinischer Fragestellung. Münch. med. Wschr. **43**, 2040 (1962).
- [5] PAVEL, I.: Étiologie acquise et héréditaire du diabète sucré. Le Diabète **2**, 4 (1957).
- [6] — La prophylaxie du Diabète. Presse med. **16**, 759 (1962).
- [7] —, et R. PIEPTEA: Problèmes que pose l'hérédité du diabète sucré-Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Paris 1965.
- [8] — — et V. VASILESCU: Contribution extrahéréditaire de la mère diabétique dans la transmission du diabète héréditaire. Acta Diabetologica Latina 1966, No. 1.
- [9] PFÄNDLER, U.: Genetik des Diabetes Mellitus in P. E. Becker: Humangenetik, Stuttgart: Georg Thieme, 1964.
- [10] STEINBERG, A., and R. WILDER: A reconsideration of the Phenomenon of anticipation in Diabetes Mellitus. Proc. Mayo Clin. **25**, 625 (1959).

Dr. I. PAVEL
6 Intrarea Carageale
Bucarest, 13, Roumanie