

La maladie de Rendu Osler

Dr Gérard Gilotte

La maladie de Rendu Osler est une affection hémorragique d'origine génétique qui touche particulièrement les habitants de Chézery et de la vallée de la Valsérine.

Les raisons de cette histoire

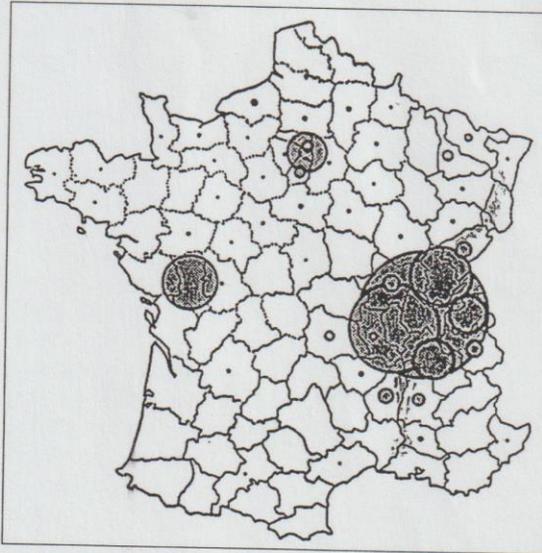
Cet exposé aux Amis du Vieux Saint-Claude résulte d'une demande qui nous avait été adressée, en 1998, par un habitant des Deux-Sèvres, très intéressé par ce sujet. En effet, il existe, chez lui, des cas de maladie de Rendu Osler, en assez grand nombre, et il envisageait, pour cette "maladie hémorragique familiale", une possible "origine d'importation". Ce passionné d'histoire locale avait fait le rapprochement avec les invasions sarrasines, endiguées localement par Charles Martel, en l'an 732 de notre ère, à la bataille de Poitiers. Il supposait, ainsi, que la maladie de Rendu Osler était arrivée en Poitou dans les bagages de ces bruns cavaliers. Ayant appris, d'une part, qu'il y avait une concentration importante de la maladie dans nos régions, que, d'autre part, on en avait décrit des cas en Afrique du Nord, et sachant qu'il y avait eu de fréquentes incursions sarrasines le long de la vallée du Rhône, il avait écrit à madame Véronique Rossi, pour se renseigner. Il cherchait à savoir si une étude locale avait été faite, et c'est dans cette optique que nous avons cherché à faire le point sur les connaissances actuellement disponibles sur ce sujet.

Par ailleurs, j'ai eu vent d'une autre démarche de recherche, dans le Bugey, où un autre érudit envisage une origine Burgonde pour la même maladie... C'est dire que le sujet passionne ! Pourtant, autant le dire tout de suite, une approche historique et géographique ferme d'emblée ces deux pistes.

L'approche médicale va bientôt nous permettre de comprendre pourquoi. Car il s'agit au départ d'une mutation génétique, survenue sur place, ou sinon à proximité immédiate du foyer étudié. Pour nous mettre d'emblée dans l'ambiance, nous allons illustrer le sujet par une "image d'Épinal" ou mieux, même, par une "image de Chézery."

Illustration

" Il était une fois, un jeune berger, dans la montagne, il y a bien longtemps. On ne sait pas vraiment quand, peut-être était-ce il y a 400 ou 500 ans, mais on peut deviner où cela se passait. C'était dans la vallée de la Valsérine, au dessus de Chézery. Le jeune homme se préparait à redescendre avec ses chèvres vers l'abbaye, dont il entendait sonner la cloche, quand il sentit couler du sang de son nez. En arrivant à la maison il entendit sa maman murmurer " Ad'honc, te voilà bien fait comme ton pauvre père ! " On peut imaginer ainsi le diagnostic d'un des premiers cas de maladie de Rendu Osler, survenu dans la vallée de la Valsérine, il y a 5 ou 6 siècles..."



Principaux foyers de la maladie de Rendu Osler en France

Quelques définitions

Et, d'abord, d'où sort ce nom de maladie de Rendu Osler Weber,

L'auteur : le docteur Gérard Gilotte a exercé la médecine à Saint-Claude comme généraliste et anesthésiste à l'hôpital. Il a eu l'occasion de rencontrer la maladie en question à maintes reprises au cours de sa carrière.

comme cela est écrit dans les livres de médecine ? Ce sont les noms de ses trois découvreurs principaux, qui vont apparaître dans l'histoire de la maladie.

Cependant, il faut définir, tout d'abord, brièvement, les signes, et la cause de cette maladie familiale si particulière. Il s'agit d'une malformation familiale, hémorragique des parois des petites artères superficielles des muqueuses respiratoires ou digestives, où elle entraîne des saignements, plus ou moins graves, et plus ou moins fréquents. Elles sont localisées le plus souvent au nez ou à la gorge, mais aussi, parfois sur d'autres organes profonds, et donnent aussi des dilatations des vaisseaux de la peau, nommées "télangiectasies". C'est pourquoi, en Amérique, on la nomme aussi "télangiectasie hémorragique héréditaire". Les malformations responsables sont héréditaires, transmises à 50 % de la descendance, si l'on fait les calculs sur les très grands nombres. Elles apparaissent à partir de l'âge de 15 ou 16 ans, après la puberté, et le signe le plus répandu, mais non exclusif, est une hémorragie nasale, ou "épistaxis".

Origine

Cela ne s'attrape pas ! On vient au monde avec, ou sans la maladie, mais on ne le sait qu'à partir des premières hémorragies nasales. Le mode de transmission suit les règles de l'hérédité mendélienne, suivant le mode "autosomique, dominant", c'est à dire, non lié au sexe, et affectant, sur les grands nombres, 50 % de la descendance; et il suffit que l'un des deux parents soit porteur de la maladie. Si les deux parents sont porteurs de la maladie, certaines grossesses peuvent ne pas être "viabiles". Les données médicales actuelles situent la cause première dans une mutation génétique, qui survient suivant les lois de probabilité statistique une fois sur 100.000 naissances, dans chaque génération, soit tous les 25 à 30 ans. Nous reviendrons là dessus, en détail, un peu plus loin. Une fois

apparue sur une personne, la maladie va se perpétuer d'une génération à la suivante, et elle va se concentrer dans une région, où la population n'est pas soumise au brassage des voyages, des passages et des migrations, du fait de l'enclavement des lieux par le relief ou les frontières. C'est ce qui a dû se produire pour les anciens habitants de la vallée de la Valserine. Nous reviendrons un peu plus loin sur les facteurs de cet "enclavement" de la vallée.

Mais, d'abord, comment sait-on que la répartition de la maladie est si électivement jurassienne ? Il faut avouer que, si les signes de la maladie ont pu être retrouvés, a posteriori, sur les anciens documents paroissiaux, ce qui atteste de son existence ancienne, son identification ne remonte qu'à une centaine d'années, et on ne connaît bien sa répartition régionale, nationale, et internationale (Angleterre, Amérique du nord..) que depuis une quarantaine d'années, et encore ! Il est possible que la maladie existe dans certaines régions du monde où elle n'a pas encore été dépistée, faute de contacts médicaux suffisants. C'est pourquoi, contrairement à une apparence logique, l'histoire médicale doit, ici, précéder l'histoire de la vallée et de la région.

Historique : les pionniers

L'histoire commence à Londres, en 1865, mais les premières études sur la question s'égarèrent sur une fausse piste.

L'époque de la découverte : nous sommes au milieu du XIX^e siècle, et c'est alors l'époque des premières grandes découvertes techniques, scientifiques, et médicales. Les premières anesthésies à l'éther ont déjà eu lieu en Amérique. Pasteur commence à découvrir les microbes, et Semelweis à Vienne avait déjà recherché une aseptie empirique par la désinfection des mains. Claude Bernard à Paris, fait de la médecine expérimentale, découvre les mécanismes d'actions du curare. En les utilisant, ses élèves à Paris et à Turin,

ont déjà guéri du tétanos 2 ou 3 soldats blessés à Magenta et à Solferino, en utilisant une technique qui ne deviendra "officielle" que dans les années 1950 ! Et, toujours à Paris, Broca découvre les aires cérébrales, origines des mouvements, et de la parole, et il a même pratiqué des trépanations pour évacuer des hématomas localisés à ce niveau, avec quelques succès durables (1866) mais rares, car l'infection était, hélas, fréquente et mortelle. Ce fut l'occasion de nombreux échanges entre médecins français et anglais, au congrès de Norwich (1868). C'est dire que les médecins de l'époque étaient à l'affût de nouvelles connaissances, et pour cela communiquaient étroitement. En Angleterre, où règne alors la Reine Victoria, on s'intéressait plus particulièrement aux maladies hémorragiques, car la famille royale avait ce genre de problèmes, avec l'hémophilie. C'est ainsi que la première publication sur la "future" maladie de Rendu Osler Weber, est due au docteur Babington (Londres, 1865 : *Cases of hereditary epistaxis*) et la suivante, au docteur Legg Londres, 1876 : *Cases of hemophilia complicated with multiple naevi*) qui décrit des symptômes de maladie de Rendu Osler en les attribuant à l'hémophilie, seule maladie hémorragique familiale connue à l'époque.

Le premier cas de maladie hémorragique familiale, appelé à porter plus tard l'étiquette de Rendu Osler, fut donc publié dans la "Gazette des Hôpitaux" (Paris, 1896) par le Docteur Henry Rendu, y décrivant, les bases du "schéma actuellement connu" de la "maladie". On la qualifiait, alors de "pseudohémophilique", parce qu'il s'agissait d'une maladie hémorragique familiale (la seule connue à l'époque étant l'hémophilie), mais on avait aussi remarqué une différence essentielle dans sa transmission : elle n'était pas liée au sexe. L'hémophilie était connue comme affectant les garçons, mais transmise par les mères. Le Professeur Rendu publiait, ainsi, "un cas familial d'épistaxis répétés chez un sujet porteur de petits angiomes

cutanés et muqueux" (un angiome est une dilatation de vaisseaux, parfois, comme une petite tumeur bénigne, et qui peut parfois saigner dans la "MROW" = Maladie de Rendu Osler Weber)...Le patient de 52 ans, vivait à Paris, saignait du nez, sans cause apparente, souvent, longtemps, parfois peu, parfois beaucoup, le jour, la nuit, comme sa mère et son frère. Et, à force de saigner, il devint anémique, mais en faisant les examens de l'époque, on ne trouva pas d'anomalie du mécanisme de la coagulation sanguine. Il n'était pas buveur, il n'avait pas de cirrhose du foie, on ne détectait aucun facteur d'intoxication chronique. Il n'était ni vigneron, ni imprimeur, ni peintre, ni chimiste, ni boxeur ni bagarreur ! Le professeur Rendu décrit les petites dilatations (=angiomes) des vaisseaux sanguins sur le visage, dans la bouche, et sur la langue, le palais, les lèvres. Il devait penser que le même genre de lésions pouvait se trouver sur la muqueuse nasale qui saignait, et, cause probable, mais difficile à voir, des saignements répétés. Du fait des caillots qui restaient après l'arrêt du saignement, et des traumatismes thérapeutiques (tamponnements, et méchages divers...), il était difficile d'interpréter les anomalies de la muqueuse nasale.

Toujours est-il qu'après notre premier auteur, Français, des émules apparaissent et c'est à Baltimore, sur la côte est des États Unis, que va se manifester, en 1901, notre deuxième inventeur. Nous découvrons donc, ici le docteur William Osler, médecin d'origine canadienne, qui travaille alors au "John Hopkins Hospital", et publie une description parallèle, mais grandement complétée, des anomalies vasculaires en cause. C'est lui qui décrit les angiomes qui saignent dans les narines, et fait important, il les cautérise pour guérir le saignement. Il semble bien que ce soit la première fois que ce traitement est mentionné dans la littérature médicale. Osler élargit aussi le cadre de la maladie, parle des anomalies viscérales. Il complète la description des anomalies des vaisseaux

dilatés (télangiectasies) sur la peau du front, du cuir chevelu, du ventre, du dos, ainsi que sur les gencives. Et, en plus, il retrouve 7 membres de cette même famille qui ont les mêmes ennuis hémorragiques, toujours sans distinction de sexe. Nous voyons ici nettement apparaître le noyau commun des descriptions en tous pays : c'est cet ensemble familial de personnes qui saignent, qui sont aussi bien hommes que femmes, ce qui les distingue de l'hémophilie.

ET, le Troisième Homme ?... Nous avons donc, déjà nos deux auteurs, mais il nous en faut encore un troisième et pour lui, nous revenons à Londres. C'est le Docteur F. Parkes Weber, qui couronne le tout avec sa remarquable synthèse regroupant les connaissances du moment, en 1907. Il définit l'origine de la maladie et en précise les modalités : c'est une "hérédité autosomique dominante"... Pas de panique ! On va tout vous expliquer un peu plus loin ! Weber décrit les mêmes signes de la maladie, mais, en plus il se livre à une enquête génétique remarquable, puisqu'il retrouve, à partir d'une malade de 60 ans 6 personnes de la même famille, sur 4 générations, et, plus tard, il va encore étudier la transmission de la maladie sur l'ensemble des publications dans 9 familles concernées.

Enfin, parallèlement, à l'insu les uns des autres, et dans l'ombre, jusqu'en 1902, d'autres savants travaillent sur la transmission des caractères héréditaires, à la suite de Johan Gregor Mendel, à Vienne (1865). Leurs efforts aboutiront en 1908 à la fondation de la première chaire de génétique à Cambridge, par et pour le professeur William Bateson. Mais n'anticipons pas sur les convergences du savoir, et gardons un peu le lecteur en haleine !

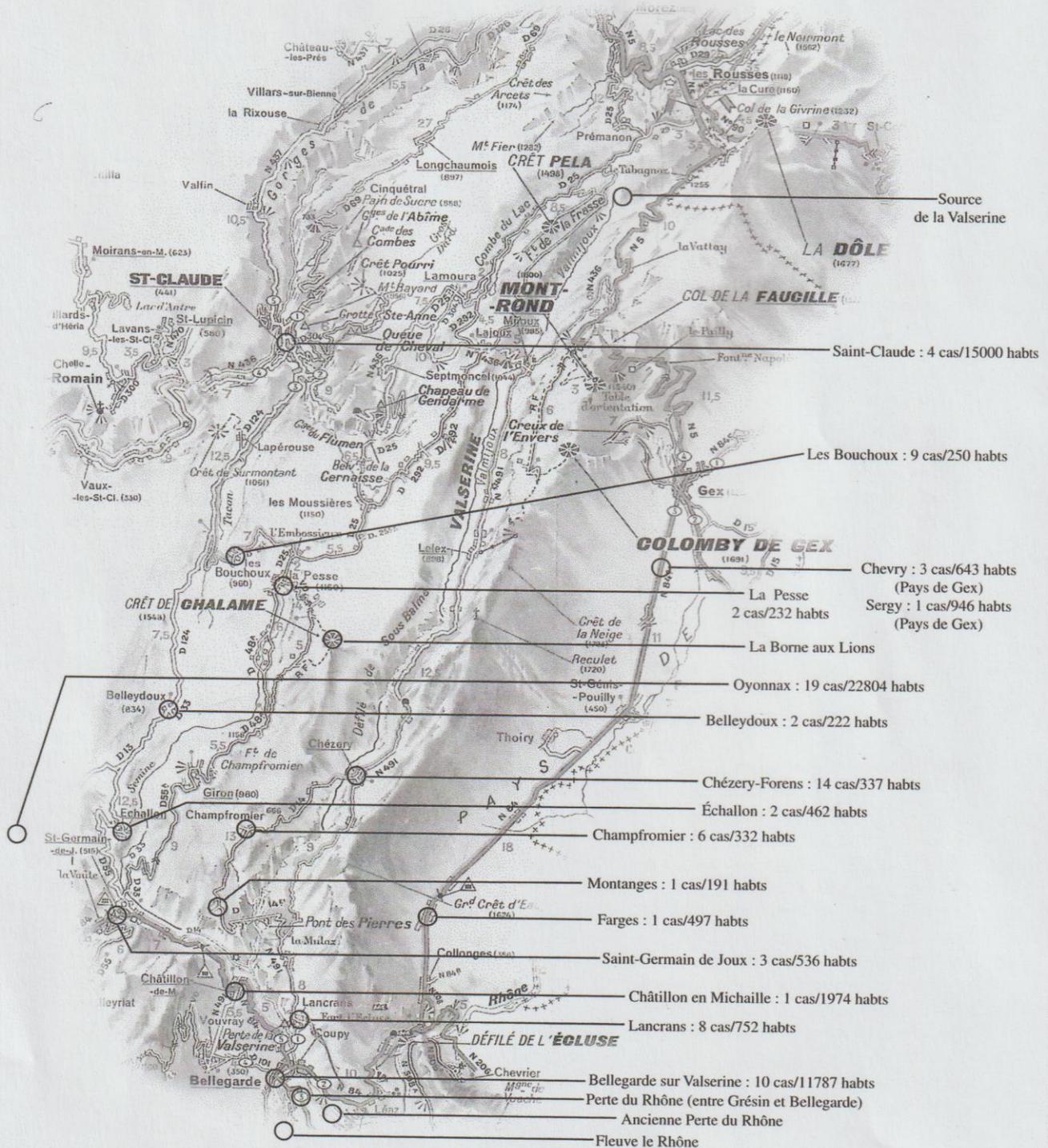
Au terme de cet historique "international" de la découverte, qui met en scène des médecins de trois pays, on doit rajouter une parenthèse du genre de Sic Transit Gloria Mundi... Ainsi passe toute gloire (du monde). Cette parole rituelle est adressée à chaque nouveau pape, lors

de son couronnement, pour qu'il n'oublie pas la fragilité de la condition humaine. Elle peut, aussi, s'appliquer à nos trois découvreurs, de même qu'un "principe de la relativité historique" ! Jugez en ! En France nous disons Maladie de Rendu Osler. En Angleterre, ils disent maladie de "Weber-Rendu", ou de "Weber Osler", En Amérique, ils disaient "maladie d'Osler", puis Osler ayant encore découvert une autre nouvelle maladie, on la débaptisa carrément, et c'est maintenant un simple sigle minable la "HHT", Hereditary Hemorrhagic Telangiectasias"...(sic transit...)

La première phase de découverte s'achève, ainsi, un peu avant la Grande Guerre (1914-1918) et les médecins vont avoir tellement de gros soucis, avec les blessés, la gangrène, le tétanos, la tuberculose, les infections, les pneumonies, et la pandémie de Grippe espagnole (1917-1926), que la maladie de Rendu Osler Weber ne préoccupera plus guère que les auteurs lyonnais. Et à cela, il y avait une bonne raison ! Nous l'allons découvrir tout à l'heure : la proximité géographique !

Ceux qui ont repris le flambeau

Car, ceux-ci, à Lyon, vont continuer à œuvrer, avec des publications en 1932, 35, 41, 52, 55, 59, et jusqu'aux années 1960, et 1962, où une thèse lyonnaise va situer le foyer régional de la maladie, et 1970 où se produit un réveil explosif. Entre temps les nouvelles promotions de médecins (ceux de Lyon, et les autres...) avaient été mobilisées, et plus tard, envoyées en coopération, dans les hôpitaux d'Afrique du Nord. L'occasion se présenta ainsi en 1973, pour de jeunes médecins lyonnais, en service à Oran, de découvrir un nouveau foyer de MROW (= Maladie de Rendu-Osler-Weber). Il s'agissait d'un patient algérien, anémique, saignant du nez souvent et beaucoup, et on retrouva alors, dans sa famille, 87 cas, sur 263 personnes répertoriées avec précision, de MROW (appelée aussi "Télangiectasie Hémorragique



Situation géographique des 89 cas de maladie de Rendu-Osler répertoriés dans la thèse du Pr Henry Plauchu (1988) : on remarque la coïncidence avec le chemin des Espagnols.

Héréditaire"), et cela, sur 6 générations. Cette famille descendait d'un notable marocain (à la 8^{ème} génération retrouvée), qui vivait à Fès, à la fin du XVIII^e siècle. Et des problèmes politiques ou religieux nécessitèrent une émigration vers le sud Marocain, dans les oasis du Tafilalet. Cette région du Nord-Sahara correspondait à une zone de peuplement par "isolats" (= les oasis), où ils durent vivre en nomades. Il y eut une restriction des contacts avec d'autres familles, ce qui fut un facteur d'endogamie. Et au bout de quelques décennies, il y eut des cas d'unions consanguines, des mariages entre cousins germains et une polygamie importante qui favorisèrent l'expression de la maladie génétique. Les descendants de cette famille, après avoir sillonné ces territoires peu peuplés, finirent par se sédentariser dans l'Oranais. C'est là qu'ils furent rattrapés par la médecine, et la publication de leur histoire, dans la presse médicale, en 1978 suscita des "idées de rapprochements possibles" expliquant les suppositions de notre correspondant poitevin; d'autant que les médecins poitevins étudiaient et publiaient aussi, des recherches et des thèses précisant le nombre et l'état des patients atteints de MROW, dans les Deux-Sèvres, et il n'en manquait pas, là, non plus.

Quelques chiffres

Dans le même temps, à Lyon, une thèse (Dr Manipoud, 1962) explore l'origine géographique des cas de MROW qui sont traités chaque année dans les hôpitaux de Lyon. Elle localise des cas un peu partout en région Rhône Alpes, et vers Saint-Étienne, et les monts du Forez mais la grande majorité vient surtout du Haut-Bugey et du Haut-Jura, et c'est ainsi que la vallée de la Valserine devient le site principal. En effet, il y avait eu 37 patients soignés à Lyon cette année là, dont 18 venaient de l'extérieur et sur ces 18 là, 10 venaient du Bugey et du Haut Jura, soit une vingtaine de familles concernées au total. C'est pourquoi

le Professeur Henry Plauchu va entreprendre sa thèse de biologie sur ce sujet et sur la région. Ce sera un effort de 10 ans de 1978 à 1988, 10 années où il sillonne le pays, voit des médecins qui soignent ces patients, voit les patients qui ne peuvent pas se déplacer facilement. Il écrit aux médecins des régions voisines. Il écrivit ainsi, 60.000 lettres aux médecins de France pour savoir s'ils voyaient des cas de MROW dans leur pays, recevant 15 à 17% de réponses positives, le plus souvent, soit un chiffre de 9000 à 10.000 lettres. Son équipe restait en relation constante avec le centre d'études canadien pour les traitements numériques et statistiques des données recueillies, dont certaines venaient des quatre coins du globe. C'est ici le moment de remercier le Professeur Plauchu pour toute l'aide qu'il m'a apportée sur ce sujet. J'ai pu étudier sa thèse, et en utiliser les données principales. Il localisa les lieux d'où venaient les plus nombreux patients, et centra ses recherches initiales, sur la vallée de la Valserine, et ses 5 villages : Chézery-Forens, Menthrières, Champfromier, Lancrans, Montanges. On parle ici des "familles d'origine", car il y eut plus tard des migrations dans les agglomérations voisines : les Bouchoux, Septmoncel, Lelex, Bellegarde, Nantua, Oyonnax, Saint-Claude, Moirans, Saint-Lupicin. Mais ce fut relativement tardif (XIX^e et XX^e s.).

Généalogies montagnardes...

En escaladant les branches des arbres généalogiques sur douze générations, il remonte au XVIII^e siècle, et même, pour certaines familles au XVII^e siècle. Il étudie les livres paroissiaux où sont notées les naissances, les mariages, les enterrements avec des notes sur les surnoms et les particularités physiques, infirmités, ou maladies, et parfois les circonstances du décès. En outre, comme on est dans un contexte de maladie familiale, il s'intéresse aux signes d'endogamie. C'est ainsi qu'on désigne le phénomène démographique résultant de circonstances

géographiques, historiques, ou politiques, qui restreignent les choix matrimoniaux. Ainsi, du fait de l'enclavement géographique, on peut aboutir à un certain nombre de mariages consanguins. D'où les demandes de dispenses pour cause de consanguinité, que les curés transmettent aux autorités ecclésiastiques, avant les mariages. Le Pr. Plauchu en a trouvé relativement beaucoup, pour les périodes "anciennes". En même temps, il recensait les cas de maladie de Rendu Osler dans les mêmes localités, et il a abouti à des chiffres importants. La carte montre la répartition de 89 cas pour la région étudiée, dans un rayon de 25 km autour de Chézery-Forens. En calculant ainsi le taux de prévalence de cette maladie, pour le groupe de ces 5 villages, il trouva 1 cas pour 25 habitants, soit 4% de la population, ou 4000 cas pour 100.000 habitants alors que la moyenne nationale varie de 1 à 5 pour 100.000 habitants. Le moment est donc venu de parler Histoire et Géographie, et de chercher ce qu'a eu de particulier l'histoire de cette population montagnarde.

Un peu de géographie d'abord.

Quand, au XII^e siècle, en août 1140, les moines arrivèrent en vue de la vallée de la Valserine, ils virent des arbres partout, la rivière très encaissée au fond, courant, bondissant entre deux grandes chaînes de montagnes, les Monts Jura, à l'est, rive gauche, et sur la rive droite, à l'ouest, le Crêt aux Merles, puis le Crêt de Chalame, assez impressionnant avec son allure de grande Pyramide, ainsi qu'ils ont du le voir, depuis Menthrières, comme c'est le plus probable. Pour nous, maintenant, on met des chiffres partout. Ainsi, les altitudes varient entre 1300 m et 1700 m à l'est, et 1200, 1400 m à l'ouest. Le site était sauvage et pour les moines venus de l'abbaye de Fontenay, disciples de Saint Bernard de Cîteaux, c'était plutôt bien, car là, s'annonçait pour eux un programme de solitude, prière, travail et méditation. Et, pour leur abbé, frère de Saint Lambert,

venu de l'abbaye de Tamiers, près d'Annecy, on était dans la bonne ligne des saints ermites de la forêt.

La Valserine naît au Planet, près du Tabagnod, à 1128 m d'altitude. Elle descend du nord au sud sur 50 km, et arrivée vers Châtillon en Michaille, elle se précipite entre des blocs de rochers, restes d'un éboulement ancien, pour disparaître, et rejoindre le



Le pont du Dragon sur la Valserine

Rhône, après un bref parcours souterrain. Son lit est, ici, inhospitalier au possible, car il est encadré des deux cotés de hautes falaises abruptes qui s'éboulent en gros blocs rocheux, refusant le passage aux voyageurs. Ils doivent ainsi faire le détour par Montanges et Champfromier, sur un premier plateau, puis redescendre dans la cuvette de Chézery par une piste muletière, après le pont de

l'Enfer, en haut et le pont du Dragon en bas. À moins que, venant de Gex, on ne monte jusqu'au plateau de Menthières, à 1000 m d'altitude, pour redescendre progressivement vers le vallon de Chézery, à 580 mètres.

Un peu d'Histoire Ancienne

Depuis la nuit des temps, la vallée a été plus ou moins un lieu de passage. Elle dut voir, au paléolithique, des chasseurs entraînés à la poursuite d'un gibier en quête d'un abri rocheux ou

forestier (on a pu y retrouver deux fois des haches de pierre, sur le territoire des Molunes, en face de Lélex), mais elle n'était pas habitée. Elle était d'un accès difficile, et a pu servir de voie de transit dissimulée, pour des manœuvres de contournement, visant un effet de surprise, pour des troupes romaines de Jules César, aux prises avec des tribus gauloises des environs. Le pays était proche des colonies



Les pertes du Rhône

romaines implantées autour du lac Léman, jusqu'à Martigny, et César

l'utilisait comme base logistique. Il semble qu'une piste gallo-romaine ait existé entre La Mulaz et Noircombe, franchissant la rivière par un pont rudimentaire. Ses derniers vestiges ont subsisté, avec une borne antique, jusqu'à la crue de 1910 qui a tout emporté. On devine qu'il existait, déjà, un itinéraire Grésins-La Pesse Saint-Claude par le val Chézerand, pour piétons et muletiers, l'itinéraire "carrossable" empruntant la voie romaine. Celle de ces hautes vallées passait par Charix, et Échallon, où le vieux chemin de la "Vie du Char" est un ancien nom de cette époque, puis descendait par Désertin et les Bouchoux, sur Saint-Claude, qui s'appelait alors Saint Oyend de Joux. Notons que Grésins est souvent cité comme tête de trajet, car on y passait le Rhône assez facilement, à gué en été, ou par grands froids, à cause d'une particularité géologique aujourd'hui disparue. Au dessous de ce village, en effet, coule le Rhône, et un gouffre, entre les rochers, y engloutit l'eau du fleuve. C'est la "perte du Rhône", grande fissure rocheuse de 60 mètres, où l'eau disparaissait, parfois totalement, en cas de basses eaux. Cela permettait le passage, à gué ou à pied sec, ou la construction facile d'un pont à cet endroit. Cette curiosité a disparu, noyée lors de la mise en eaux du barrage de Génissiat, en 1948. (Nous en reparlerons au XVI^e siècle avec le chemin des Espagnols....)

Puis ce furent les Burgondes, au VI^e siècle. Ils se répandirent autour du lac Léman, et s'approchèrent un peu, fondant le village de Lancrans. On admet que la terminaison en "ans" ou en "ens" date des Burgondes, de même que les noms terminés par "anges" ou "enge", viennent d'une origine mérovingienne, comme Montanges, village fondé au VIII^e ou IX^e siècle, à l'entrée de la rive droite à l'ouest.

Ainsi, on sait que jusqu'au X^e ou XI^e siècle, l'entrée de la vallée commençait à être habitée, mais que la haute vallée de la Valserine était quasi déserte, avec la seule exception de Mijoux, qui abritait un hospice tenu par les moines de Saint Oyend. Ils

Héréditaire"), et cela, sur 6 générations. Cette famille descendait d'un notable marocain (à la 8^{ème} génération retrouvée), qui vivait à Fès, à la fin du XVIII^e siècle. Et des problèmes politiques ou religieux nécessitèrent une émigration vers le sud Marocain, dans les oasis du Tafilalet. Cette région du Nord-Sahara correspondait à une zone de peuplement par "isolats" (= les oasis), où ils durent vivre en nomades. Il y eut une restriction des contacts avec d'autres familles, ce qui fut un facteur d'endogamie. Et au bout de quelques décennies, il y eut des cas d'unions consanguines, des mariages entre cousins germains et une polygamie importante qui favorisèrent l'expression de la maladie génétique. Les descendants de cette famille, après avoir sillonné ces territoires peu peuplés, finirent par se sédentariser dans l'Oranais. C'est là qu'ils furent rattrapés par la médecine, et la publication de leur histoire, dans la presse médicale, en 1978 suscita des "idées de rapprochements possibles" expliquant les suppositions de notre correspondant poitevin; d'autant que les médecins poitevins étudiaient et publiaient aussi, des recherches et des thèses précisant le nombre et l'état des patients atteints de MROW, dans les Deux-Sèvres, et il n'en manquait pas, là, non plus.

Quelques chiffres

Dans le même temps, à Lyon, une thèse (Dr Manipoud, 1962) explore l'origine géographique des cas de MROW qui sont traités chaque année dans les hôpitaux de Lyon. Elle localise des cas un peu partout en région Rhône Alpes, et vers Saint-Étienne, et les monts du Forez mais la grande majorité vient surtout du Haut-Bugey et du Haut-Jura, et c'est ainsi que la vallée de la Valserine devient le site principal. En effet, il y avait eu 37 patients soignés à Lyon cette année là, dont 18 venaient de l'extérieur et sur ces 18 là, 10 venaient du Bugey et du Haut Jura, soit une vingtaine de familles concernées au total. C'est pourquoi

le Professeur Henry Plauchu va entreprendre sa thèse de biologie sur ce sujet et sur la région. Ce sera un effort de 10 ans de 1978 à 1988, 10 années où il sillonne le pays, voit des médecins qui soignent ces patients, voit les patients qui ne peuvent pas se déplacer facilement. Il écrit aux médecins des régions voisines. Il écrivit ainsi, 60.000 lettres aux médecins de France pour savoir s'ils voyaient des cas de MROW dans leur pays, recevant 15 à 17% de réponses positives, le plus souvent, soit un chiffre de 9000 à 10.000 lettres. Son équipe restait en relation constante avec le centre d'études canadien pour les traitements numériques et statistiques des données recueillies, dont certaines venaient des quatre coins du globe. C'est ici le moment de remercier le Professeur Plauchu pour toute l'aide qu'il m'a apportée sur ce sujet. J'ai pu étudier sa thèse, et en utiliser les données principales. Il localisa les lieux d'où venaient les plus nombreux patients, et centra ses recherches initiales, sur la vallée de la Valserine, et ses 5 villages : Chézery-Forens, Menthnières, Champfromier, Lancrans, Montanges. On parle ici des "familles d'origine", car il y eut plus tard des migrations dans les agglomérations voisines : les Bouchoux, Septmoncel, Lelex, Bellegarde, Nantua, Oyonnax, Saint-Claude, Moirans, Saint-Lupicin. Mais ce fut relativement tardif (XIX^e et XX^e s.).

Généalogies montagnardes...

En escaladant les branches des arbres généalogiques sur douze générations, il remonte au XVIII^e siècle, et même, pour certaines familles au XVII^e siècle. Il étudie les livres paroissiaux où sont notées les naissances, les mariages, les enterrements avec des notes sur les surnoms et les particularités physiques, infirmités, ou maladies, et parfois les circonstances du décès. En outre, comme on est dans un contexte de maladie familiale, il s'intéresse aux signes d'endogamie. C'est ainsi qu'on désigne le phénomène démographique résultant de circonstances

géographiques, historiques, ou politiques, qui restreignent les choix matrimoniaux. Ainsi, du fait de l'enclavement géographique, on peut aboutir à un certain nombre de mariages consanguins. D'où les demandes de dispenses pour cause de consanguinité, que les curés transmettent aux autorités ecclésiastiques, avant les mariages. Le Pr. Plauchu en a trouvé relativement beaucoup, pour les périodes "anciennes". En même temps, il recensait les cas de maladie de Rendu Osler dans les mêmes localités, et il a abouti à des chiffres importants. La carte montre la répartition de 89 cas pour la région étudiée, dans un rayon de 25 km autour de Chézery-Forens. En calculant ainsi le taux de prévalence de cette maladie, pour le groupe de ces 5 villages, il trouva 1 cas pour 25 habitants, soit 4% de la population, ou 4000 cas pour 100.000 habitants alors que la moyenne nationale varie de 1 à 5 pour 100.000 habitants. Le moment est donc venu de parler Histoire et Géographie, et de chercher ce qu'a eu de particulier l'histoire de cette population montagnarde.

Un peu de géographie d'abord.

Quand, au XII^e siècle, en août 1140, les moines arrivèrent en vue de la vallée de la Valserine, ils virent des arbres partout, la rivière très encaissée au fond, courant, bondissant entre deux grandes chaînes de montagnes, les Monts Jura, à l'est, rive gauche, et sur la rive droite, à l'ouest, le Crêt aux Merles, puis le Crêt de Chalame, assez impressionnant avec son allure de grande Pyramide, ainsi qu'ils ont du le voir, depuis Menthnières, comme c'est le plus probable. Pour nous, maintenant, on met des chiffres partout. Ainsi, les altitudes varient entre 1300 m et 1700 m à l'est, et 1200, 1400 m à l'ouest. Le site était sauvage et pour les moines venus de l'abbaye de Fontenay, disciples de Saint Bernard de Cîteaux, c'était plutôt bien, car là, s'annonçait pour eux un programme de solitude, prière, travail et méditation. Et, pour leur abbé, frère de Saint Lambert,

avaient pour mission de porter assistance aux voyageurs franchissant le col de la Faucille, et d'assurer un peu d'ordre, puisqu'il y avait même une petite prison ! Vers le sud, la vallée de la Valserine a son débouché sur la vallée du Rhône, à Bellegarde, mais auparavant, elle croise la grande route qui mène vers l'ouest à Nantua et La Cluse en passant par Châtillon en Michaille. Au XII^e siècle, le pays que nous appelons actuellement "La Cluse", s'appelait, "La Cluse de Gex", car le Sire de Gex en était le suzerain. Ce lieu de passage était déjà très important, à tous points de vue, économique et militaire, et, peut être encore plus que maintenant du fait de la rareté des autres possibilités. En effet, il commandait l'issue occidentale des pays de Savoie, assurant les communications avec les Dombes, et plus loin, le Pays de Beaujeu (ou "Beaujolais") qui fut, un temps, un fief savoyard, (XV^e, XVI^e siècle). Comme le duc de Savoie gouvernait aussi le Piémont, et contrôlait les routes des grands cols alpins, notre cluse de Nantua était la première étape, à l'époque, de la route d'Italie. A mi-chemin de ses extrémités la vallée de la Valserine s'élargit, offrant une cuvette ensoleillée, entre les montagnes voisines, et c'est dans ce cadre sauvage que s'installent donc nos 12 premiers moines défricheurs. C'est là que se bâtit Chézery. Leur installation est datée de l'été 1140, et leur église abbatiale est consacrée le 1er juin 1142. Le choix de ce site isolé est conforme à la règle monastique de Saint Bernard, qui veut que les moines ne vivent pas dans la facilité. Ils doivent vivre à la dure, prier, et travailler, défricher et cultiver la terre à l'écart de tout. Les voies de communications ne sont guère commodes, et dans cette optique, elles n'ont pas besoin de l'être ! Or, c'est à la fois un avantage et un inconvénient.

Avantage relatif, si l'on pense que cette situation retirée pouvait avoir écarté une partie des mauvaises fréquentations de l'époque. Mais, passés leurs deux premiers

siècles d'existence, les habitants de la vallée vont être plus ou moins exposés aux périls des XIV^e, XV^e et XVI^e siècles. Ils vont être confrontés aux épidémies de peste, de variole, de famine, aux guerres dans les régions voisines, ou aux soudards en maraude des grandes compagnies de la guerre de Cent Ans. Mais il y avait aussi un inconvénient : c'était de vivre assez loin des grands courants économiques et culturels, sources de progrès, et parfois d'enrichissement, en ce XII^e siècle qui voit un premier épanouissement de la civilisation européenne surtout en Italie, en France et en Angleterre, plus tard aussi, aux Pays Bas, et encore, dans toute l'Europe Centrale, et en Allemagne.

Et maintenant, un peu d'histoire, ou comment vivait-on alors ? Car, il nous faut situer dans leur époque la vie de ces premiers habitants.

Ce n'est pas un hasard si cette histoire a commencé au XII^e siècle, car c'est une période "charnière" du Moyen-Age, caractérisée par un climat particulièrement chaud, beaucoup plus qu'aujourd'hui ! oui ! un essor démographique très fort, au point que la France compte déjà 20 millions d'habitants. Ce fut l'une des raisons de l'établissement de nouveaux villages en altitude, sur le plateau jurassien, car les températures élevées permettaient la culture de céréales 200 ou 300 mètres plus haut qu'auparavant et qu'actuellement, et il fallait nourrir de plus en plus de monde.

Le phénomène n'était pas limité à nos régions, car, c'est à la même époque que Paris atteint ses premières "concentrations urbaines" de l'ordre de 200.000 habitants. D'où la nécessité de défricher le "Marais", que traversait alors, comme une large digue, la chaussée romaine, qui allait devenir la célèbre rue Saint-Antoine. Et ce fut, ici, l'œuvre des moines parisiens. Grâce au climat propice, relativement chaud, et sec, ils drainèrent ces terres amphibies, les asséchèrent et les mirent en culture, et à la lisière de ces nouvelles cultures le

Roi Philippe Auguste construisit l'enceinte dont il reste encore bien des reliquats dans ce quartier historique du Marais. Deux siècles, à peine, plus tard, Charles V l'élargira sur un tracé qui correspond aux grands Boulevards actuels.

De même, aux hautes latitudes, au Groenland, la côte sud était réchauffée par le "Gulf-Stream" plus puissant et plus chaud qu'aujourd'hui, et elle put, ainsi, être cultivée pendant 200 ans, par les colons Vikings (d'où son nom de "Greenland" = terre verte) ; elle fut abandonnée au XIV^e siècle, lors du refroidissement ultérieur. On sait maintenant que ce que nous prenions pour des restes de chalets d'alpages dans les Monts Jura étaient en réalité de véritables fermes, avec des cultures suivies, ainsi que nous l'a appris notre ami gessien, à "l'Université ouverte" l'an dernier.

C'était l'époque également, des premières inventions techniques hydrauliques et métallurgiques. Le fer commençait à être utilisé pour faire des charrues à roues et soc en fer, labourant plus profondément, permettant une culture de meilleur rendement et les outils de défrichage en fer, haches, scies, faux, serpettes, etc., facilitent d'autant le travail des hommes. Le travail des champs nourrissait ainsi plus de monde.

Tout cet environnement technologique nécessitait du bois pour construire les échafaudages des nouvelles constructions: cathédrales, châteaux, moulins, et même "machines à foulon", dont un certain nombre était installées à Saint-Claude au "cirque des foules", et sur le Tacon, au faubourg. Certaines étaient perfectionnées et construites suivant des plans de véritables ingénieurs-architectes, les prédécesseurs de Léonard de Vinci. C'était le cas de Villard de Honnecourt, dont j'ai retrouvé la trace en Forêt Noire cet été, en visitant une scierie hydraulique vieille de 800 ans. La roue à aube faisait tourner par son axe, un arbre à came, relevant et laissant retomber le cadre de la scie, tandis qu'une roue à engrenages en bois

entraînait la crémaillère poussant le tronc vers la scie. Ses carnets, de l'an 1250 environ, sont conservés à la bibliothèque Nationale de Paris. Il me semble aussi, avoir vu quelque chose d'analogue à Villars d'Héria.

Par ailleurs, la fonte du minerai de fer nécessitait beaucoup de combustible, et le bois des forêts défrichées était beaucoup utilisé pour cela, ce qui allait poser des problèmes de pénurie plus tard. En attendant, les défricheurs faisaient "coup double", mettant en valeurs de nouvelles terres cultivables, et vendant le bois pour alimenter la filière énergétique de l'époque, d'autant que nombre de forges et de fonderies faisaient partie du domaine des cisterciens, telle une véritable multinationale du fer, et du bois, réalisant déjà avec 800 ans d'avance, une ébauche de "pool charbon (de bois)-acier".

De quelques malheurs, et à propos "d'enclavement"

Pendant 2 ou 3 siècles, les choses allèrent leur petit bonhomme de chemin. Le monastère grandit, un village se forma autour, et les céréales poussèrent, les familles s'accrurent, les moutons et les brebis donnaient leur laine et leur lait ; les moines priaient et travaillaient, et parfois il y avait un saint homme parmi eux, tel saint Roland, qui aimait prier, rire et faire des miracles. Il fut ému, un soir d'été, par la soif dévorante d'un moissonneur, et pour pouvoir lui offrir à boire, sans tarder, il frappa le rocher de son bâton et une fontaine jaillit. Elle coule d'ailleurs toujours aujourd'hui, à 500 mètres en amont du village actuel, dans le fond de la vallée.

Puis les choses se gâtèrent, et la misère vint. Le climat s'était refroidi, et la culture devint moins profitable. La guerre, ce fléau récurrent qui avait bien voulu oublier la vallée pendant quelque temps, se manifesta avec les écorcheurs et autres brigands de grands chemins, entre deux engagements dans la guerre de Cent Ans. Puis, après une nouvelle période de tranquillité, les ennuis revinrent avec les guerres

d'Italie, puis les guerres de religion. Les affaires d'Italie opposèrent les rois de France aux Habsbourg, pendant deux siècles, et à ce moment là, c'étaient François 1^{er} et les Suisses, contre Charles Quint, allié du Duc de Savoie. Et ce fut d'abord l'affaire du 14 décembre 1535. Un bataillon de 400 hommes, envoyés par François 1^{er}, roi de France, au secours de Genève assiégée par les Savoyards, remonte de Chézery à la Faucille, par un froid de canard, quasi polaire. Paralysés par la neige et le froid, ils sont interceptés par les Savoyards, et se réfugient, tant bien que mal, dans la forêt de Lajoux, où ils sont massacrés, ce qui a laissé ce triste nom de "Forêt du massacre".

Soixante ans plus tard, les Bernois protestants lancèrent, en 1595, un raid, au cours duquel ils ravagèrent Romainmotier, la vallée de Joux, et descendirent la Valserine pour brûler l'abbaye de Chézery, son église et toutes ses archives, empêchant toute recherche ultérieure détaillée sur ses années passées.

Pour couronner le tout, la diplomatie européenne se mêla de leurs affaires, et en 1601, le Roi de France, Henry IV, échangea avec le Duc de Savoie le Marquisat de Saluces, en Piémont, contre la rive droite de la Valserine, qui devint ainsi la nouvelle frontière, séparant Chézery et Champfromier, éloignant les amoureux, gênant le renouvellement des patrimoines génétiques, et favorisant un certain degré d'endogamie. C'est à cette époque que la circulation devint intense sur la rive gauche de la vallée, du fait de sa position unique sur la liaison entre la Franche-Comté au nord, et la Savoie au sud, alliée de l'Espagne. C'est à ce moment qu'on parle du "chemin des Espagnols", ou du "chemin des Savoyards". Nous approchons ici de la période explorée par l'enquête du Pr Plauchu. Celui ci avait remarqué que la population de la vallée était à ce moment-là bien plus importante qu'aujourd'hui, car d'après le recensement de 1786, il y avait 4719 habitants au total pour les cinq villages

de la vallée.

Le Chemin des Espagnols , ou la "liaison-express" Saint-Claude-Savoie

Quant au "chemin des Espagnols", à son point de départ il franchissait le Rhône vers Grésins, à proximité de la perte du Rhône. On passait, ensuite, à Lancrans, en face de Bellegarde (encore petit hameau à l'époque) et on suivait la rive gauche de la Valserine, par Confort, la Mulaz, le grand Essert et Chézery. De là, le chemin remontait sur Noircombe, au pied du Crêt de Chalame, passait au "Poste de garde", au dessus du défilé de Sous Balme (au dessus de l'actuel tunnel routier) et franchissait la crête à la Borne aux lions, frontière entre la France, la Savoie et la Franche Comté. De là il redescendait sur la Pesse, les Bouchoux, Villard Saint-Sauveur et son prieuré, et arrivait à Saint-Claude.

Où l'on retrouve l'épidémiologie !

L'intérêt de cette évocation historique précise tient à la coïncidence topographique entre les trajets des habitants sur cet itinéraire, et l'actuelle répartition des cas de maladie de Rendu-Osler, telle qu'ils apparaissent sur la carte de 1988 du Pr. Plauchu. Quelques précisions: les variations de proportions entre les différentes agglomérations doivent tenir compte des variations intervenues entre-temps dans les chiffres de population locale, mais entre Lancrans et Bellegarde, il faut considérer que 10 cas de MROW à Lancrans, village de 900 à 1000 âmes, c'est beaucoup plus "dense" que les 10 cas retrouvés à Bellegarde qui est 10 fois plus peuplée actuellement. On voit aussi des cas aux Bouchoux, mais c'est surtout à Chézery que se trouve la majorité.

En 1678, au traité de Nimègue, la Franche Comté est devenue française. La vallée, restée savoyarde, reprend alors une vie normale, à l'exception d'une très active contrebande, phénomène général, permanent, qui fut plus tard illustré par Mandrin

en Dauphiné. D'autres passages clandestins se faisaient dans les deux sens pour ceux qui fuyaient la justice de leur pays. Ces passages pouvaient se faire par le chemin des Espagnols, et la route de Menthières qui mène à Gex, ou par d'autres voies. Un chemin muletier mène de Chézery à Champfromier par le pont du Dragon, et de là, il est possible de redescendre sur Montanges et Saint-Germain de Joux, ou bien de monter vers la croix des Avalanches, pour rejoindre Giron ou La Pesse par la Combe d'Évuaz. Un autre itinéraire remontait la vallée vers Lélex, Mijoux, le Tabagno, et par le plateau du Sonailley, au sud de la Dôle, où un passage dans la forêt évitait les rencontres "officielles", pour ceux qui trafiquaient le sel ou le tabac avec la Suisse

1760 : Bienvenue dans la France de Louis XV

Le 24 mars 1760, au traité de Turin, la Savoie cède à la France les terres qui feront plus tard partie du département de l'Ain et la vallée de la Valserine devient française. Les voies de communications se sont améliorées un peu partout en France et dans la région, sous la direction de Trudaine, ancien intendant de Franche Comté. Toutes les routes du Royaume ont été empierrées, et on dresse des cartes routières, 150 ans avant les Michelin ! On a une lettre de l'intendant De Courbouzon qui s'émerveille que l'on puisse maintenant aller de Besançon à Saint-Claude en carrosse, chose qui eût paru incroyable à ses parents 10 ans auparavant. C'est un signe que les villages de la montagne vont être moins isolés et qu'une partie de la population va voyager plus facilement, soit pour travailler périodiquement dans les régions voisines de l'Ain et du Rhône, ou vers le nord, à l'occasion des travaux saisonniers de travail du chanvre. Peut être est ce une explication à certains foyers de la MROW que l'on a retrouvé dans le sud, le Nord ou l'Alsace ? Au même moment les moyens d'existence du pays se diversifient. C'est toujours l'artisanat du bois, une agriculture d'élevage, les fromageries avec le fromage "bleu", le travail

du lin et l'industrie lapidaire. Il fallait bien tout cela pour faire vivre une population de 5000 âmes dans ces 5 villages, qui sont, à certaines époques de l'année, obligés de vivre en autarcie.

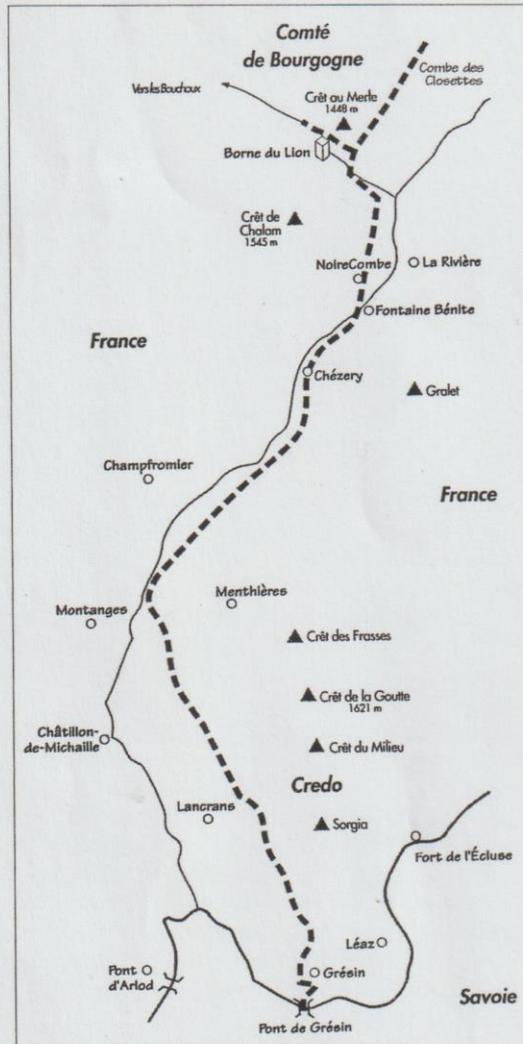
Dans les années 1770-75, les litiges liés à la mainmorte agitent le pays et la plume de Voltaire, comme cela avait été le cas pour ceux de la région de Saint-Claude, où s'illustra Christin. Puis ce fut la Révolution et l'épisode des prêtres clandestins, avec les aventures extraordinaires du Curé François Colliex. Celui ci, arrêté à Lanrans, est emprisonné à Bourg, en attendant sa condamnation. Il risque la guillotine, mais aucun de ses anciens paroissiens ne l'ayant "reconnu", il reste en prison. Jusqu'au jour où, avec deux autres prisonniers, voleurs de poules, ils se font apporter du vin de Cerdon, enivrent le geôlier, lui prennent ses clefs, et en même temps, la clef des champs...

C'était Zorro, sans le sabre, mais avec le goupillon !

Mais revenons à la partie médicale de cette histoire.

Les principaux signes de la maladie sont apparus au cours de notre historique, et il n'y a lieu que de préciser certains cas particuliers rares ou même rarissimes. Nous avons vu qu'il n'y a pas à proprement parler de signe caractéristique de la maladie de Rendu Osler. Ce qui fait reconnaître la maladie, c'est :

* une association de signes hémorra-



Le «Chemin des Espagnols» de Grésin à Saint-Claude par Chézery, la Borne aux Lions, La Pesse et Les Bouchoux

giques, et de quelques signes cutanés (angiomes, télangiectasies) ;

* la notion d'antécédent familial ;

* l'absence d'une autre maladie de la coagulation sanguine, du foie, ou de la rate.

Les signes hémorragiques sont surtout des hémorragies nasales, ou de la gorge, ou des bronches, ou de l'estomac. Dans ce dernier cas le saignement n'est pas toujours visible extérieurement, et le médecin le recherchera d'autant plus qu'il connaîtra les antécédents familiaux, devant une anémie sans explication apparente. Pour cela certaines explorations seront peut être nécessaires, comme une radiographie du poumon, une bronchoscopie ou une gastroscopie, qui peuvent, en même temps que le diagnostic est ainsi confirmé, arrêter localement le saignement par cautérisation. D'autres organes peuvent saigner aussi, tels que les voies urinaires, mais cela reste exceptionnel.

L'intérêt de connaître le facteur familial pour une personne donnée, c'est qu'il va rendre plus commode le diagnostic des saignements localisés dans ce cas particulier. En effet, devant la plupart des signes hémorragiques, il est de règle, pour le médecin, d'en rechercher la cause. Celle ci pourra être une maladie de l'organe qui saigne, ou une maladie du sang, avec un déficit en facteur de coagulation. Et s'il s'agit d'une maladie de Rendu Osler, toutes ces recherches ne vont pas se faire dans la bonne direction, sauf s'il y a une "association de malfaiteurs", avec un autre facteur de risque majeur, c'est à dire une coïncidence avec autre maladie plus grave. C'est dire que la prévision de ces examens ne se fera pas de la même manière, dans le Haut-Jura, que dans les Pyrénées, puisque intervient ici la connaissance d'un contexte épidémique local !

Un cas très particulier concerne certains patients qui toussent et crachent du sang, présentant ce que les médecins appellent une "hémoptysie". Ce genre d'ennui faisait autrefois penser à la tuberculose, comme pour la "Dame aux camé-

lias", l'héroïne d'Alexandre Dumas Fils, ou à certaines bronchites, et parfois à un cancer des bronches. Cependant, si le patient et ses parents ont des antécédents hémorragiques, on pensera à la "MROW", et ici, il faudra faire des examens plus approfondis. En effet, il arrive dans certains cas rares, que la "MROW" ait évolué vers une fistule artério-veineuse de vaisseaux pulmonaires ou bronchiques, et que cela ait des complications sérieuses: embolie gazeuse, infection venue des microbes du nez, ou du pharynx qui pourrait provoquer un abcès du poumon, ou une septicémie, ou des embols infectieux, et une endocardite, ou un abcès du cerveau. Ce qui est alors nouveau, dans ces années dernières, c'est qu'il est possible d'agir à ce moment. On peut coaguler le vaisseau qui saigne, soit directement, soit par angiographie sélective, et injection d'une substance coagulante qui va boucher la fuite de sang. On appelle cela la "radiologie interventionnelle", avec "embolisation sélective". Si la fuite est trop grosse, ou la lésion trop difficile à atteindre, certaines solutions peuvent passer par la chirurgie.

Mais, me direz vous, comment cette maladie peut-elle se soigner ? Eh bien, on assure une surveillance du degré de gravité, et on soigne les zones qui saignent par le traitement local (cautérisations, méchages...). On recherche les signes d'anémie, on la corrige, on transfuserait même, dans certaines formes graves, mais le plus souvent, il n'est pas nécessaire d'aller jusque là. Certains auteurs ont prescrit des vitamines P, dans l'idée d'améliorer la résistance des vaisseaux, mais il ne s'agit pas, là, d'un traitement spécifique. Enfin, comme dit plus haut, on traite certaines "lésions dangereuses", et particulièrement les angiomes et fistules broncho-pulmonaires par embolisation radio-interventionnelle, ou par intervention chirurgicale.

La conclusion en forme de synthèse, doit réunir aux données historiques et géographiques, les

données de la génétique. Et tout d'abord, ses origines.

La Génétique est une branche, toute récente, de la médecine, qui étudie la transmission des caractères héréditaires des parents aux enfants. Bien sur, cela ne date pas d'hier ! Cela a dû être de tous les temps, que les réunions familiales retentissaient de " c'est son père tout craché!", ou bien "c'est le portrait de sa grand mère!" Le fait intéressait déjà les historiens, et Plutarque, au premier siècle de notre ère, reprend des ressemblances physiques et morales, décrites, 400 ans plus tôt, pour Périclès, ou Caton. On avait déjà su obtenir des hybrides inter-espèces (âne et cheval), avec la mule et le mulet, mais ils étaient stériles, et cette hybridation ne se transmettait pas. Donc, là, hérédité = zéro !

Au XVIII^e siècle, la sexualité des plantes commença à être connue. Mais, il a fallu attendre le milieu du XIX^e siècle, pour qu'un moine Augustin, de Brünn (actuellement, Brno, en Tchéquie), professeur de sciences, Johan Grégor Mendel recherche les mécanismes de l'hérédité sur différentes variétés de petits pois. Il remarqua que la répartition de la descendance obéissait à des proportions arithmétiques qui se répétaient d'une génération à la suivante. Il y avait plusieurs cas possibles, et, ce qui est le plus remarquable, c'est qu'il décrivit les règles de transmission des "caractères héréditaires", ou plus précisément "héréditaires", comme s'il connaissait les gènes et les chromosomes, à une époque où ils n'avaient pas encore été découverts ! Il avait décrit un mode "dominant" pour la transmission d'un caractère à partir d'un seul parent, et un mode "récessif", expliquant, ainsi pour d'autres caractères héréditaires, la nécessité que les deux parents soient initialement porteurs, tous les deux, du même caractère. Or cela se passait vers 1865. Il était alors à Vienne, élève du bientôt célèbre Pr. Doppler, et en instance de thèse, quand la maladie abrégea son cursus universitaire. Son travail resta dans les cartons de la bibliothèque

universitaire, et ne fut redécouvert que vers 1900, par Tschermack Von Seysenegg, qui le fit connaître à Vienne, et autres universités.

Où l'on reparle de la "convergence internationale des connaissances scientifiques !

Dans le même temps, à Cambridge, William Bateson vérifie vers 1901 et publie en 1902 les lois de Mendel, puis démontre qu'elles s'appliquent aussi aux animaux et aux maladies humaines (1905). C'est ainsi que Bateson fonde la "société de Génétique pour l'étude des maladies humaines héréditaires", et fonde la chaire de génétique à Cambridge (1908), et la "British Association for advancement of Science". C'était en 1914, et son évolution dut aussitôt changer d'orientation. Mais cette évolution nous fait mieux comprendre comment et pourquoi, c'est en 1907 que notre troisième homme, le docteur F.Parkes Weber élucida si bien la cause et la transmission de la maladie de Rendu Osler Weber (= MROW).

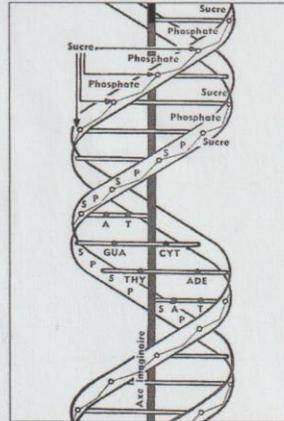
L'explication de tout cela finit par arriver quand on découvrit les chromosomes, puis les gènes portés par ces chromosomes, ce qui amena un supplément d'informations, qui se complétèrent progressivement avec la découverte de l'ADN, par Avery, en 1944. L'ADN (en français, l'Acide Désoxy-Ribonucléique, ou, en anglais DNA = "desoxyribonucleic acid") avait une structure complexe, hélicoïdale, qui fut définie par Watson et Crick en 1954. Ils décrivent ainsi la double hélice comme une échelle tordue un million de fois sur elle même, dont les montants seraient formés par des nucléotides (molécules de ribose, sucres complexes + des bases complémentaires), liés par des molécules de phosphates, et dont les barreaux seraient formés par des couples de bases, échangeant leurs partenaires à chaque barreau, comme dans cette danse du "Quadrille des Lanciers" du siècle dernier, où les couples se font et se défont deux par deux, au gré de la musique. En effet, les échanges ne concernent en tout et pour tout que quatre bases, et les variations de leur

agencement, et de leurs positions vont suffire à engendrer les milliards de combinaisons, dont le total va former ce que l'on appelle le "code génétique". Il s'agit de deux bases puriques (guanine, ou adénine) et deux bases pyrimidiques (cytosine, ou thymine). Ces groupes de bases complémentaires s'assemblent dans un ordre déterminé, pour porter les caractères héréditaires. Cet ensemble d'ADN chromosomique supporte tous les gènes de la cellule et tient dans une petite capsule de quelques dizaines de millièmes de millimètre, et il est contenu dans le noyau des cellules.

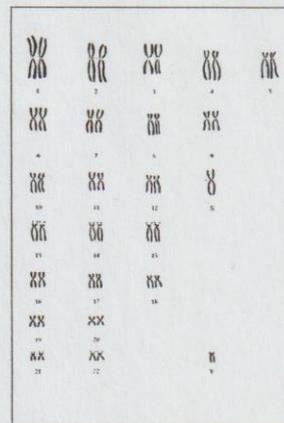
Ainsi, les choses s'articulent-elles, comme suit :

- * La cellule contient le noyau cellulaire ;
- * Le noyau cellulaire contient les chromosomes ;
- * Les chromosomes portent les gènes ;
- * Les gènes sont constitués d'un maillon plus ou moins long d'ADN ;
- * Les caractères portés par cet ADN varient suivant l'ordre dans lequel sont reliées les sucres et les nucléotides et les bases le long des montants de l'échelle et de la répartition des bases sur les barreaux de l'échelle... et ils sont organisés en "codons" (voir schéma).

Alors, à partir de ce moment, les choses vont aller vite, et le résultat de tout cela, fut qu'on y vit plus clair. On put ainsi rectifier une première erreur ; en 1956, Tjio et Levan refirent le compte de nos chromosomes et n'en trouvèrent plus que 46, au lieu des 48 précédemment



Structure de l'ADN : la double échelle.
Dans les mutations, Gua (guanine) et Cyt. (cytosine) peuvent s'inverser ou être remplacées par Thy (thymine) ou Ade (adénine), et perturbent le codage génétique.



Le caryotype normal : on voit les deux paires de chromosomes + le chromosome Y, en bas à droite, et le chromosome X, un peu au-dessus (à droite). Il s'agit, ici, d'un garçon.

admis: il y avait donc, désormais, et pour toujours, 22 paires de chromosomes "autosomiques", car portant en symétrie des gènes de même fonction, plus une paire de chromosomes différents dits "hétérosomes", car déterminant le sexe de l'embryon, et porteurs des caractères sexuels masculins (Y) et féminins (X). Pour résumer, nous avons alors 22 paires de chromosomes plus une paire sexuelle (XX) pour les dames et (X+Y) chez les messieurs, ce qui donne les formules (44+X+X) ou (44+X+Y).

Trois ans plus tard, en 1959, Lejeune, Gautier et Turpin découvraient la première aberration chromosomique. Il s'agissait du Mongolisme, ou trisomie 21, ainsi nommée parce qu'un troisième chromosome surnuméraire apparaissait "squatter" sur la 21^{ème} paire. Par la suite on en découvrit deux autres modalités, correspondant à d'autres variétés de la même particularité.

Le résultat plus général de l'ensemble de ces travaux fut qu'en répétant suffisamment d'examen approfondis des structures chromosomiques et en comparant leurs résultats entre eux, les chercheurs purent établir en 1960 une carte qui a permis de

connaître et de situer la forme et l'emplacement de chaque chromosome normal : c'est ce qu'on appelle le "caryotype normal", tel qu'il a été défini par la "convention de Denver en 1960. À partir de cette "carte de géographie" standard, on allait disposer d'un modèle de comparaison pour savoir si telle ou telle disposition serait normale ou pathologique. Il serait ainsi possible de voir si elle correspondait à une anomalie des chromosomes dans telle ou telle maladie congénitale. Cependant tout n'était pas dit, car toute anomalie n'est pas une aberration chromosomique... Il y en a bien d'autres !

C'est ainsi qu'apparaît en 1966, la notion de code génétique, à partir de travaux sur le colibacille. Il s'agissait de savoir quelles différences il y avait dans leur composition, entre les 100.000 gènes possibles d'un embryon, et pourquoi l'ADN de Pierre, Paul ou Jacqueline étaient semblables, puisque "spécifiquement humains", et pourtant différents, puisque personnels. En effet, il était troublant de voir que le colibacille a des chromosomes et des gènes, à base d'ADN, comme le chat, le chien ou l'homme, mais on arriva alors à situer leurs différences dans l'ordre de liaisons des consti-

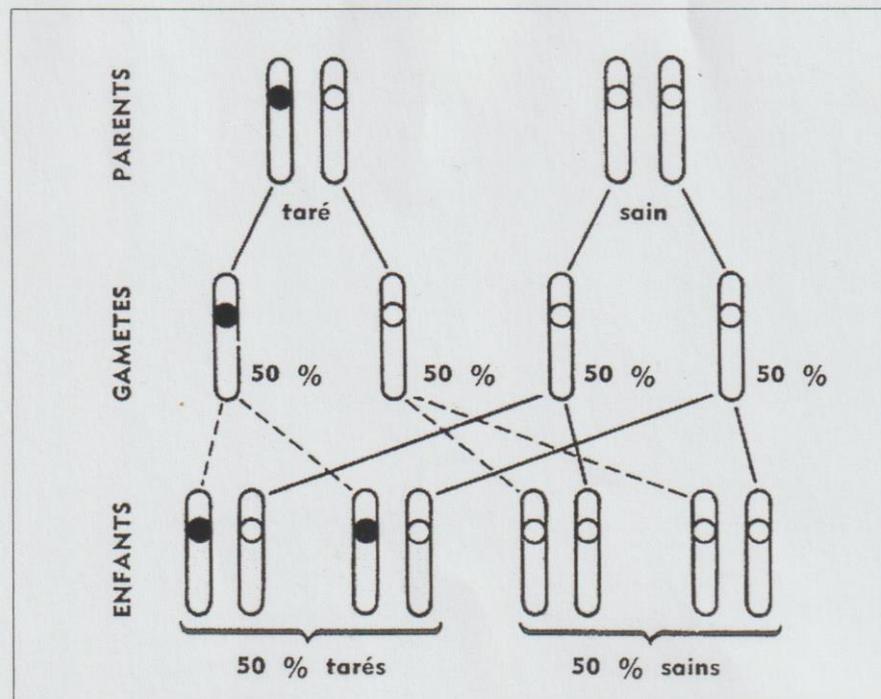


Schéma de l'hérédité autosomique dominante appliquée à la maladie de Rendu Osler. Union d'un hétérozygote taré et d'un homozygote normal (le gène anormal est en noir).

tuants de cet ADN pour former les codons (voir schéma). Ces codons seront les maillons de la chaîne moléculaire, qui va s'organiser en gènes, et dont chacun va porter un caractère "spécifique", c'est à dire reproduisant tous les caractères généraux, nécessaires au maintien de l'espèce humaine et les caractères particuliers des ressemblances parentales... Ce dernier point introduit, à l'intérieur de ces limites précises, un peu de variété, faisant que chaque visage a ses traits, chaque squelette sa taille, chaque nez sa longueur, ce qui fut cause de la célébrité de celui de Cléopâtre VII...! Mais, il en est de certaines maladies, comme des autres caractères, et elles peuvent se transmettre en suivant les mêmes mécanismes et ce sera le plus souvent, les lois de Mendel. Et c'est le cas de notre maladie de Rendu Osler.

Pour la Maladie de Rendu Osler Weber, on découvrit il y a 10 ou 15 ans un premier gène perturbé, puis quelques années plus tard, un autre gène sur un autre chromosome, et puis encore un troisième...

Mais d'où viennent ces perturbations génétiques ? On les explique par des mutations, qui se produisent une fois sur 100.000, dans l'espace d'une génération (c'est à dire 25 à 30 ans), pour un gène donné, et la mutation une fois réalisée sur un gène, elle va se transmettre aux générations suivantes suivant différentes modalités, prévues, pour la plupart par les lois de Mendel (cf. plus haut). Pour la MROW, c'est la transmission autosomique dominante. Autosomique signifie qu'elle est portée par des gènes situés sur des chromosomes non sexuels, donc elle n'est pas liée au sexe. Par contre, elle peut être associée à une autre maladie portée par un gène voisin sur le même chromosome. Ou bien, le hasard a pu rapprocher deux parents porteurs de deux maladies héréditaires différentes, portée par des chromosomes différents, et les règles de transmission suivent chacune leur chemin.

On peut résumer ainsi les

choses:

* Première étape : une mutation apparaît au niveau d'un gène concernant une importante fonction physiologique qui sera ainsi perturbée, et il en résulte une maladie pour l'embryon qui reçoit le chromosome porteur de ce gène.

* Deuxième étape :

Soit, l'anomalie génétique concerne une fonction vitale, la vie s'arrête, et c'est un avortement spontané.

Soit, l'anomalie concerne une fonction utilisée par l'organisme plus tard, ou sur un organe dont la défaillance n'est pas mortelle, l'embryon se développe, le sujet, un fois adulte a une descendance et le gène va passer à la génération suivante, dans une proportion qui varie énormément suivant que le gène perturbé est dominant ou récessif.

Pour la Maladie de Rendu Osler, ils sont dominants, et la transmission se fait à 50 % de la descendance, suivant le schéma suivant.

Mais, qu'est ce qu'une mutation ?

On sait à peu près les décrire, mais pas toujours les expliquer, et il y en a de nombreuses sortes. De manière générale, une mutation est une anomalie survenue dans l'organisation des constituants de l'ADN. Il peut s'agir d'une inversion du sens des molécules qui s'intercaleraient à l'envers entre les "montants de l'échelle" d'ADN, ou bien une base manquerait, ou ne serait pas la bonne à la formation des "barreaux de l'échelle" d'ADN. Le mécanisme fautif est parfois connu, mais le plus souvent on considère qu'il s'agit de molécules "égarées", et que le vrai responsable serait plus ou moins le hasard ! Ainsi, comme pour beaucoup d'autres, la cause de la MROW serait le jeu de l'amour et du hasard ! Car, au moment qui prélude à la formation de l'embryon, l'ovule, unique, et le spermatozoïde unique (= l'unique survivant des milliards qui viennent de débarquer) vont fusionner au cours de la conception. Ils apportent, pour cela, chacun la moitié du patrimoine génétique du

futur bébé, soient (22 chromosomes + un X pour l'ovule), et (22 chromosomes + un Y, fourni par le spermatozoïde, si c'est un garçon), ou (22 chromosomes + un deuxième X, si c'est une fille, toujours à partir du spermatozoïde, mais dans une autre configuration, bien sûr ! Il faut encore imaginer chacun de ces ensembles de chromosomes avec ses 100.000 gènes, et penser que leur ADN comporte, au total, 3 milliards de paires de bases, qui vont devoir prendre leurs places respectives deux par deux, en face de leurs correspondantes, en un minimum de temps. Au bout du compte, ces 6 milliards de bases vont former la nouvelle échelle ou hélice d'ADN du futur bébé, et on voit qu'il pourrait bien y avoir un peu de désordre à cet instant fatidique ! Or, en définitive, cela se produit bien quelques fois, mais cela reste rarissime ! Une fois sur 100.000, pour chaque gène, et par génération ! C'est peu, si on reste dans le vent des grands nombres ! Et c'est là qu'intervient le hasard, car rien ne permet de prévoir ou d'éviter ce genre d'accident. Pour mieux illustrer le phénomène, prenons l'exemple trivial du jeu de cartes. Non pas un jeu de 54 cartes, mais, deux jeux de 3 milliards de cartes, qu'on doit réunir, "apparier", deux par deux, valeur pour valeur, As avec As, roi de pique avec roi de pique, et ainsi de suite, en quelques secondes. S'il se produit une erreur, elle sera due au hasard, et cela donnera une maladie génétique nouvellement apparue. C'est ainsi qu'on pense pouvoir reconstituer l'origine du premier cas de maladie de Rendu Osler, dans le Val Chézerand, entre le XIII^e siècle et le XVI^e siècle.

J'espère avoir pu donner une petite idée de ce qui se passe dans la nature, à l'instant décisif, où se construisent les premières cellules de l'embryon qui va devenir un petit bébé, puis un enfant, puis un père ou une mère, puis des grands-parents, et des arrière-grands-parents, dont les traits de visage, de caractère et de santé vont se transmettre, 30, 60, ou 90 ans plus tard à un nouveau petit

embryon. Dans la réalité, les choses sont d'une complexité, qui nécessiterait un livre de 790 pages, avec les connaissances d'il y a 5 ans, et dont la lecture, pour instructive qu'elle soit, manquerait de drôlerie. Il faut, enfin, conclure avec :

Une confrontation générale entre la médecine génétique, l'histoire et la géographie.

Si l'apparition de la maladie de Rendu Osler Weber est due à une mutation de l'un des gènes portés sur le chromosome n° 12, ou sur le n° 9, ou sur le troisième à peu près situé, mais pas encore identifié formellement, et si l'on admet que cette mutation est d'ordre "aléatoire" (due au hasard), on peut comprendre qu'elle ait pu se produire n'importe où, et n'importe quand, et qu'elle se produira encore, de temps en temps.



Chézery



La vallée de la Valsérine

Pourquoi est-elle plus spécialement localisée à telle région ou telles circonstances de vie ? Là, on sort de la problématique médicale, pour accéder à un autre niveau : celui du retentissement des maladies sur les populations, et de l'évolution de la concurrence entre les épidémies, suivant leur gravité respective et suivant les lieux et les époques ! C'est vraiment terrible à rappeler, mais, au cours de la guerre de 30 ans, qui a sévi au début du XVII^e (quand vivait le capitaine Lacuson alias Claude Prost, le "médecin des pauvres"), la moitié de la population de l'Europe a péri, de blessures et de maladies. Quand le Duc de Weimar, ou Lespinassou prenait une ville, il n'y avait pas de survivant... "Par le fer, ou par le feu" ! disaient ils. (Cf. l'exemple de Clairvaux, où il n'y eut qu'un rescapé, après leur passage!). Rajoutez à cela la peste, le typhus, la typhoïde, la variole, et le choléra, peut être, et la tuberculose, en tous cas, et vous comprendrez que les

médecins de l'époque se souciaient rarement d'une maladie qui ne tuait pas et qui touchait 4% de la population dans le pire des cas ! Si l'on revient à l'époque actuelle, on peut penser aussi, qu'une population qui souffre des difficultés alimentaires, qui reste exposée au paludisme, ou aux hépatites, aux maladies tropicales et qui voit le médecin au cours de ses rapides tournées périodiques, une telle population peut très bien avoir des cas de maladie de Rendu Osler, sans que personne n'en sache rien. Il aura fallu les circonstances particulières de la "coopération" des médecins français à Oran, pour qu'on connaisse l'histoire de cette famille du Sud Atlas. Il y a donc de grandes chances qu'il y ait encore de par le vaste monde, des foyers méconnus de maladies de Rendu Osler. Quant à la question d'un éventuel apport extérieur de la maladie par les Sarrasins ou les Burgondes, le

décalage des époques parle de lui-même: six siècles d'écart entre les invasions et la première installation humaine dans le Val Chézery, c'est vraiment beaucoup ! Terminons cette petite analyse, en disant que si les Burgondes ou les Sarrasins avaient été en cause, on trouverait des centaines de MROW dans chaque ville du Canton de Vaud, ou de la Savoie, ou de la Bourgogne.

Conclusion

Une question fut posée à la fin de ma conférence : la maladie peut-elle s'éteindre dans certaines familles ? J'avais répondu : oui, car, si la proportion des malades dans la descendance est bien de 50%, l'ordre dans lequel ils sont nés, ou vont naître, n'est pas fixé d'avance. Les enfants qui auraient été touchés étaient peut être destinés à naître plus tard. Si ceux qui sont nés avant n'ont pas hérité de la maladie, et si les suivants ne viennent pas au monde, la transmission est interrompue.

Une autre question concernait les causes des mutations. Étant données les nombreuses variétés de mutations, et de leurs causes "théoriquement possibles", et aussi, mon peu d'expérience dans ce domaine, je suis resté dans les généralités. On a ainsi évoqué les anomalies congénitales constatées au Japon, ou dans le Pacifique en cas d'irradiations nucléaires, ou lors d'accidents dus à certains médicaments, tels la Thalidomide, ou certains médicaments anticancéreux, mais, au cas où elles s'étendraient à la descendance, on n'a pas assez de recul pour en connaître les modalités de répartition génétique.