

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À  
L'UNIVERSITÉ LAVAL  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DE LA MAÎTRISE EN MÉDECINE EXPÉRIMENTALE  
VOLET GÉNÉTIQUE  
OFFERTE À L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI  
EN VERTU D'UN PROTOCOLE D'ENTENTE

PAR

ANDRÉ DALLAIRE

ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE ET EFFET FONDATEUR  
DANS LA POLYNEUROPATHIE SENSITIVO-MOTRICE  
AVEC OU SANS AGÉNÉSIE DU CORPS CALLEUX  
AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN

SEPTEMBRE 1992



### **Mise en garde/Advice**

Afin de rendre accessible au plus grand nombre le résultat des travaux de recherche menés par ses étudiants gradués et dans l'esprit des règles qui régissent le dépôt et la diffusion des mémoires et thèses produits dans cette Institution, **l'Université du Québec à Chicoutimi (UQAC)** est fière de rendre accessible une version complète et gratuite de cette œuvre.

Motivated by a desire to make the results of its graduate students' research accessible to all, and in accordance with the rules governing the acceptance and diffusion of dissertations and theses in this Institution, the **Université du Québec à Chicoutimi (UQAC)** is proud to make a complete version of this work available at no cost to the reader.

L'auteur conserve néanmoins la propriété du droit d'auteur qui protège ce mémoire ou cette thèse. Ni le mémoire ou la thèse ni des extraits substantiels de ceux-ci ne peuvent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

The author retains ownership of the copyright of this dissertation or thesis. Neither the dissertation or thesis, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

Ce mémoire a été réalisé à l'Université du Québec à Chicoutimi dans le cadre du programme de maîtrise en médecine expérimentale (volet génétique), extensionné de l'Université Laval à l'Université du Québec à Chicoutimi.

## RESUME

La polyneuropathie sensitivo-motrice avec ou sans agénésie du corps calleux est une maladie autosomale à transmission récessive. Dans la littérature scientifique, on trouve peu de référence à son sujet, la maladie étant rare dans le monde sauf au Saguenay-Lac-St-Jean.

Les généalogies de 101 patients (82 familles) ont été reconstituées ce qui a permis de trouver 11 couples fondateurs pour la polyneuropathie.

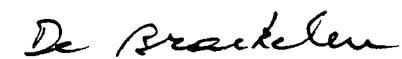
L'incidence de la maladie est de 1 malade pour 2117 naissances vivantes et le taux de porteurs est de 1/23. Les coefficients moyens de consanguinité et de parenté sont respectivement de 0,002279 et 0,000419. Les degrés de relation dans les mariages consanguins sont majoritairement au-delà du degré 3:3 (petits cousins).

L'étude de la distribution spatiale des porteurs et des malades a permis de trouver une concentration de ceux-ci plus élevée que ne le veut le hasard à l'est du Lac St-Jean autour de la municipalité d'Alma.

Une comparaison des résultats a été effectuée avec ceux obtenus dans l'étude de l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay. Ces deux maladies ont été amenées de France par les premiers colons et un effet fondateurs leurs sont associées. La consanguinité proche ne permet pas d'expliquer les fréquences élevées de ces deux maladies au Saguenay-Lac-St-Jean.



André Dallaire

  
Marc De Braekeleer

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Dr. Marc De Braekeleer pour sa direction adéquate et ses conseils pertinents dans la réalisation de ce travail de recherche.

Je veux aussi remercier, en particulier, Mme Anne Vigneault, assistante de recherche, ainsi que tous ceux et celles qui ont participé à la reconstitution généalogique et à l'élaboration de la banque de données BELGE.

Je tiens aussi à remercier les docteurs Madeleine Roy et Jean Mathieu qui ont fourni les noms des malades qui se retrouvent dans cette étude.

Il me faut aussi remercier tous mes amis et ma future épouse pour le soutien et les encouragements qu'il m'ont prodigué tout au long de la réalisation de ce travail.

La présente étude a été rendue possible grâce à une subvention accordée au docteur Marc De Brakeleer par le FCAR.

**TABLE DES MATIERES**

<b>RESUME .....</b>	<b>iii</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>iv</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>v</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>ix</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 - Revue de la littérature et objectifs du travail .....</b>	<b>3</b>
1.1 Agénésie du corps calleux et hérédité .....	3
1.2 Polyneuropathie sensitivo-motrice avec ou sans agénésie du corps calleux.....	4
1.2.1 Description clinique .....	4
1.2.2 Diagnostic et traitement .....	7
1.2.3 Aspects génétiques et épidémiologiques .....	7
1.2.3.1 Prévalence, incidence et fréquence des porteurs .....	7
1.2.3.2 Consanguinité et apparentement.....	8
1.2.3.3 Distribution géographique et effet fondateur .....	8
1.3 Objectifs .....	9
<b>CHAPITRE 2 - Matériel et méthodes.....</b>	<b>10</b>
2.1 La population étudiée.....	10
2.2 La région étudiée.....	11

## TABLE DES MATIERES (suite)

2.3 Méthodes . . . . .	11
2.3.1 Reconstitution généalogique . . . . .	11
2.3.2 Description des fichiers informatiques et des programmes . . . . .	14
2.3.2.1 BALSAC et ALPHA4 . . . . .	14
2.3.2.2 MEDIC4 . . . . .	15
2.3.2.3 BELGE . . . . .	15
2.3.2.4 Autres fichiers . . . . .	16
2.3.3 Les paramètres épidémiologiques . . . . .	16
2.3.3.1 L'incidence . . . . .	17
2.3.3.2 Le taux de porteurs . . . . .	17
2.3.3.3 La parenté . . . . .	17
2.3.3.4 La consanguinité . . . . .	18
2.3.3.5 L'endogamie . . . . .	19
2.3.3.6 La distribution spatiale . . . . .	19
 CHAPITRE 3- Résultats . . . . .	21
 3.1 Incidence et taux de porteurs au Saguenay-Lac-St-Jean . . . . .	21
3.2 Distribution spatiale des patients . . . . .	21
3.2.1 Distribution spatiale des patients au Québec . . . . .	23
3.2.2 Distribution spatiale des patients au Saguenay-Lac-St-Jean . . . . .	23
3.3 Distribution spatiale des parents . . . . .	25
3.3.1 Distribution spatiale des parents au Québec . . . . .	25
3.3.2 Distribution spatiale des parents au Saguenay-Lac-St-Jean . . . . .	25
3.4 Exogamie et endogamie . . . . .	27
3.4.1 Exogamie . . . . .	27
3.4.2 Endogamie . . . . .	27
3.5 Consanguinité . . . . .	29

**TABLE DES MATIERES (suite)**

3.6 Parenté .....	29
3.7 Effet fondateur.....	34
<b>CHAPITRE 4- Discussion .....</b>	<b>36</b>
4.1 Incidence et taux de porteurs.....	36
4.2 Distribution spatiale .....	37
4.3 Exogamie et endogamie .....	37
4.4 Consanguinité et parenté.....	39
4.5 Effet fondateur et reconstitution généalogique.....	39
4.5.1 Reconstitution généalogique .....	42
4.5.2 Effet fondateur.....	42
4.6 Polyneuropathie et ataxie: une conclusion .....	43
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>48</b>

**Liste des figures**

<b>Figures</b>	<b>Titres</b>	<b>Pages</b>
- 1 -	Localisation des régions du Saguenay-Lac-St-Jean, de Charlevoix et de la Côte-Nord. . . . .	12
- 2 -	Localisation des sous-régions saguenéennes. . . . .	13
- 3 -	Distribution spatiale des individus atteints de polyneuro- pathie selon les unités résidentielles de base (URB). . . . .	24
- 4 -	Distribution spatiale des individus porteurs du gène de la polyneuropathie selon les unités résidentielles de base (URB). .	26

## Liste des tableaux

Tableaux	Titres	Pages
- 1 -	Distribution des anomalies découvertes chez les patients atteints de polyneuropathie (Mathieu et al.,1990).	. . . . . 6
- 2 -	Incidence et taux de porteurs au Saguenay-Lac-St-Jean entre 1956 et 1985.	. . . . . 22
- 3 -	Exogamie pour les 75 couples porteurs du gène de la polyneuropathie mariés au Saguenay-Lac-St-Jean et pour trois groupes témoins . . . . .	28
- 4 -	Endogamie pour les 69 couples porteurs du gène de la polyneuropathie mariés et nés au Saguenay-Lac-St-Jean et pour trois groupes témoins. . . . .	30
- 5 -	Coefficient de consanguinité et de parenté calculés pour 75 proposants atteints de polyneuropathie et trois groupes témoins nés au Saguenay-Lac-St-Jean. . . . .	31
- 6 -	Degré de relation pour les mariages consanguins dans les 75 couples porteurs et dans trois groupes témoins. . . . .	32
- 7 -	Degré de parenté pour 75 proposants atteints de polyneuropathie et trois groupes témoins nés au Saguenay-Lac-St-Jean. . . . .	33
- 8 -	Liste des couples fondateurs pour la polyneuropathie. . . . .	35
- 9 -	Exogamie comparée entre la polyneuropathie et l'ataxie. . . . .	38

## Liste des tableaux (suite)

Tableaux	Titres	Pages
- 10 -	Endogamie comparée entre la polyneuropathie et l'ataxie . . . . .	40
- 11 -	Consanguinité et parenté comparée entre la polyneuro- pathie et l'ataxie. . . . .	41
- 12 -	Fondateurs dans la polyneuropathie et l'ataxie. . . . .	44

## INTRODUCTION

Plusieurs maladies héréditaires rares dans le monde et au Québec ont une prévalence élevée dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean (De Braekeleer, 1991a). La polyneuropathie sensitivo-motrice avec ou sans agénésie du corps calleux (désignée dans le texte par le terme polyneuropathie) fait partie de ces maladies. De nombreuses hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer cette situation dont la plus diffusée met en cause la consanguinité. L'effet fondateur et la dérive génétique ont aussi été invoqués dans ces tentatives d'explication. A mesure que progresse la recherche dans ce domaine, nous comprenons que c'est l'imbrication de plusieurs phénomènes qui a conduit à la situation présente.

Il faut se rappeler que la colonisation du Québec s'est faite à partir d'un noyau de fondateurs composé d'environ 8500 personnes principalement originaires des provinces occidentales de la France. Quelques-uns de ces fondateurs et leurs descendants ont formé en grande partie la population de Charlevoix. C'est à partir de cette dernière que s'est constitué le bassin génétique du Saguenay. On estime que 50% des immigrants vers cette région provenaient de Charlevoix pour la période de 1838 à 1911. Les immigrants charlevoisiens, en grande partie des familles, se sont enracinés et leurs nombreux descendants ont essaïonné le territoire du Saguenay-Lac-St-Jean et de la Côte-Nord (Gauvreau et Bourque, 1988; Roy et al., 1991).

Entre 1780 et 1800 la consanguinité pour la région de Charlevoix a atteint une valeur élevée de 0,0061. Cette consanguinité est attribuable à de nombreuses relations parentales éloignées dont l'origine proviendrait vraisemblablement d'unions sur le territoire français (Morissette, 1991). Cependant le coefficient de consanguinité au Saguenay-Lac-St-Jean n'a jamais atteint une valeur assez élevée pour

constituer une explication de la prévalence élevée de plusieurs maladies héréditaires. Par contre, des études plus approfondies ont permis de découvrir que le coefficient d'apparentement dans des groupes de malades a des valeurs qui atteignent 2 à 3 fois la valeur de ce coefficient calculée pour des groupes témoins (De Braekeleer, 1991a).

A partir de ces faits, on peut avancer un modèle explicatif de diffusion de plusieurs gènes délétères au Saguenay-Lac-St-Jean. Les familles immigrantes provenant de Charlevoix étant plus nombreuses, ayant une descendance utile plus élevée et s'enracinant plus facilement que les immigrants d'autres origines, on peut suggérer que les porteurs des gènes en question faisaient partie de cette population. En effet, la situation actuelle des maladies héréditaires récessives à Charlevoix est semblable à celle du Saguenay-Lac-St-Jean. Cette situation d'origine a provoqué une multiplication des porteurs, ce qui augmente sans conteste le risque qu'un mariage endogame donne des enfants atteints (De Braekeleer, 1991a).

La polyneuropathie est une maladie très rare dans le monde et les nombreux cas dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean nous donnent l'occasion unique d'étudier ce syndrome. Le peu de littérature concernant ce sujet nous souligne l'intérêt de réaliser une étude avec des données récentes. L'action invalidante du syndrome alliée à son expansion devrait inciter les chercheurs à étendre les recherches à d'autres domaines que ceux qui ont été à peine effleurés dans la littérature scientifique actuelle. Il est certain que ce mémoire pourrait s'avérer intéressant pour d'autres chercheurs et contribuera certainement à l'avancement de nos connaissances sur l'épidémiologie génétique de cette maladie.

## CHAPITRE 1

### Revue de la littérature et objectifs du travail.

#### 1.1 Agénésie du corps calleux et hérédité.

On connaît quelques études se rapportant à l'aspect familial de l'agénésie du corps calleux. Dès 1952, Zellweger signalait une famille présentant deux cas de cette malformation. Plus tard, Ziegler (1958) décrivit la maladie dans cette même famille. Il a souligné que les enfants morts très jeunes, trois frères sur cinq, étaient atteints d'épilepsie et qu'un de ceux-ci n'avait pas de malformation du cerveau.

Naiman et Fraser (1955) ont aussi découvert une agénésie du corps calleux chez deux soeurs. Jolly (1955) a fait de même dans une famille comportant deux jumelles. Henneaux (1956) a aussi rapporté la maladie chez deux soeurs, de même que Rosenthal-Wisskirchen (1967) et Saraux et al. (1969). Dogan et al. (1967) ont fait cette découverte mais ce sont deux frères qui étaient atteints. Des cas familiaux ont été signalés par Shapira et Cohen (1973), Guazzi et al. (1974), Cao et al. (1977) et Ozdirim et Renda (1978).

L'agénésie du corps calleux, partielle ou complète, comme symptôme ou comme maladie a été mise en relation avec plusieurs modes de transmission: lié au sexe (Menkes et al., 1964; Opitz et Kaveggia, 1974), autosomal dominant (Lynn et al., 1980) et autosomal récessif

(Shapira et Cohen, 1973; Ozdirim et Renda, 1978). On doit signaler le syndrome d'Aicardi (Aicardi et al., 1965) qui pourrait s'avérer multifactoriel avec une "préférence" pour les femmes (Aicardi et al., 1969; Dennis et Bower, 1972; De Jong et al., 1976).

Les auteurs évoqués plus haut signalent entre autres que des convulsions sont souvent remarquées chez plusieurs patients. De plus, on s'aperçoit rapidement que la description clinique diffère énormément entre les familles et aussi à l'intérieur d'une même fratrie. On peut remarquer par contre que les convulsions, le retard mental et les malformations congénitales reviennent couramment dans la description clinique (Nagy, 1982).

## **1.2 Polyneuropathie sensitivo-motrice avec ou sans agénésie du corps calleux.**

### **1.2.1 Description clinique.**

Andermann et al. (1971, 1972, 1975, 1979) ont décrit un syndrome héréditaire autosomal récessif caractérisé entre autres par une agénésie du corps calleux qui ne se retrouve pas ailleurs que dans des familles originaires des régions du Saguenay-Lac-St-Jean et de Charlevoix. En fait, une famille dans laquelle ce syndrome était présent avait déjà été décrite par Naiman et Fraser (1955). Cette maladie ne correspond pas aux descriptions relatives à l'agénésie du corps calleux telles que relatées par les auteurs cités dans les paragraphes précédents. Contrairement à ce qui a été dit dans le dernier paragraphe, le tableau clinique des patients atteints de ce syndrome montre une certaine homogénéité intra et inter familiale. Selon Nagy (1982), l'aréflexie tendineuse, l'hypotonie, la dégénérescence musculaire, certains troubles ophtalmiques, l'agénésie totale du corps

calleux et une neuropathie dégénérative font partie des caractères distinctifs de la maladie.

Il a été montré par Mathieu et al. (1990) que certains patients ayant un corps calleux et atteint d'une neuropathie sensitivo-motrice se retrouvaient parfois dans les mêmes familles que celles des patients agénésiques. Larbrisseau et al. (1984) et Anderman et al. (1979) avaient déjà décrit quelques cas atypiques lesquels présentaient une neuropathie tout en possédant leur corps calleux. Ces chercheurs (Mathieu et al., 1990) ont trouvé que la neuropathie sensitivo-motrice était l'expression phénotypique constante du syndrome découvert par Andermann (1971) (baptisé alors "agénésie du corps calleux avec neuropathie sensori-motrice"). Pour cette raison, il est plus juste de mentionner ce syndrome sous le nom de polyneuropathie sensitivo-motrice avec ou sans agénésie du corps calleux (Mathieu et al., 1990).

Mathieu et al. (1990), en voulant vérifier la valeur pronostique de l'agénésie du corps calleux dans le syndrome, en ont fait une description détaillée. Ils mentionnent plusieurs anomalies de la ligne médiane dont les plus fréquentes sont l'agénésie partielle ou complète du corps calleux, l'élargissement de la fente interhémisphérique antérieure et l'atrophie cérébelleuse (tableau 1). L'amyotrophie et l'aréflexie tendineuse avaient déjà été identifiées comme critères distinctifs de la maladie par Nagy (1982).

Les malades souffrent d'un retard mental léger ou modéré, un déficit moteur progressif et des déformations aux extrémités et à la colonne vertébrale. Les individus atteints commencent à marcher tardivement (entre 3 et 5 ans), ils se retrouvent en fauteuil roulant dès l'adolescence. Les manifestations psychotiques apparaissent dans la vingtaine et, malgré que certains patients décèdent dans la quarantaine, la plupart meurent entre 25 et 30 ans (Mathieu et al., 1990; CORAMH, 1983).

**Tableau -1-**

Distribution des anomalies découvertes chez les patients atteints de polyneuropathie (Mathieu et al., 1990).

<b>Anomalies radiologiques cérébrales les plus fréquentes</b>	<b>Pourcentage (N=64)</b>
Agénésie totale du corps calleux	5 8
Pas d'agénésie du corps calleux	3 3
Agénésie partielle du corps calleux	9
Agrandissement de la fente interhémisphérique antérieure	8 9
Atrophie cérébelleuse	1 7
<b>Anomalies neurologiques et squelettiques</b>	
Aréflexie tendineuse	100
Amyotrophie	86
Ptose palpébrale	5 9
Asymétrie faciale	3 4
Parésie du regard vers le haut	3 0
Tremblements	2 5
Convulsions	1 7
Hypotonie en bas-âge	3 6
Rétraction des tendons d'Achille	4 7
Déviation des pieds (valgus/varus)	50/31
Contracture en flexion métacarpo-phalangienne	5 9
Scoliose	8 6
<b>Anomalies dysmorphiques</b>	
Palais ogival	3 9
Brachycéphalie	1 6
Chevauchement du premier orteil sur le deuxième	1 6
Implantation basse du pouce	1 6
Syndactylie partielle (deuxième et troisième orteils)	8
<b>Capacités intellectuelles</b>	
Intelligence normale	6
Retard mental léger	4 1
Retard mental modéré	3 3
Retard mental profond	3

Personne n'a décelé d'anomalie métabolique associée à ce syndrome mais Mathieu et al. (1990) suggèrent que la présence d'une neuropathie évolutive, d'anomalies dégénératives et de malformations cérébrales ainsi que l'apparition progressive de manifestations psychotiques sont des indices qui accréditent fortement cette hypothèse.

### **1.2.2 Diagnostic et traitement.**

Le diagnostic est établi suite à un examen neurologique complet. La tomodensitométrie cérébrale et l'électroencéphalogramme permettent de détecter les anomalies cérébrales associées au syndrome. La biopsie musculaire et l'électromyogramme dévoilent le déficit moteur qui accompagne la maladie (CORAMH,1983). Généralement, on découvre les individus atteints lorsque les parents se rendent compte que leur enfant tarde à se retourner, à tenir sa tête droite et à s'asseoir.

Il n'y a pas de traitement connu pour guérir la maladie mais un travail de réhabilitation est possible avec l'aide d'une équipe pluri-disciplinaire.

### **1.2.3 Aspects génétiques et épidémiologiques.**

#### **1.2.3.1 Prévalence, incidence et fréquence des porteurs.**

Ce sont Andermann et al. (1971, 1972, 1975, 1979) qui ont posé l'hypothèse d'une transmission héréditaire autosomale récessive pour la polyneuropathie. Par la suite, Nagy (1982), dans sa thèse, a démontré qu'il s'agissait effectivement d'un tel mode de transmission. Ce dernier estimait l'incidence à 44/100.000 (1/2272) et la prévalence à 34/100.000 (1/2941) pour la période qui va de 1946 à 1979. De

Braekeleer (1991a) estime cette dernière à 1/2223. La prévalence mondiale est inconnue mais probablement près de zéro et celle du Québec est aussi très basse (De Braekeleer, 1991a).

On trouve dans la littérature plusieurs valeurs pour la fréquence des porteurs. Nagy (1982) la croit égale à 1/25 pour les régions de Charlevoix et du Saguenay-Lac-St-Jean, le document de CORAMH (1983) l'estime à 1/20 au Saguenay-Lac-St-Jean et De Braekeleer (1991a) donne le chiffre de 1/24 pour cette même région.

### **1.2.3.2 Consanguinité et apparentement.**

Nagy (1982) a calculé le coefficient de consanguinité basé sur la reconstitution généalogique à partir de cinquante patients atteints de polyneuropathie. Il trouve un coefficient moyen de 0,0012. Cette valeur est comparable à ce que De Braekeleer (1991a) a trouvé pour le Saguenay soit 0,0024. Il semble, d'après ce dernier, que cette consanguinité est éloignée puisqu'aucun mariage entre oncle-tante/nièce-neveu et un seul mariage entre cousins a été trouvé. Le coefficient d'apparentement, calculé à 0,00034, était plus élevé que dans la population générale.

### **1.2.3.3 Distribution géographique et effet fondateur**

L'effet fondateur, selon Mayr (1974), se produit lorsqu'un petit nombre d'immigrants quitte une population mère pour se reproduire dans un territoire inoccupé. La résultante est un bassin génétique de la population fille habituellement différent de celui de la population mère (dérive génétique), l'isolement éventuel de la population fille accentuant encore ce phénomène.

L'effet fondateur a été étudié dans plusieurs populations. On citera entre autres les études de Roberts (1971), Jacquard (1972),

McKusick (1978), Morgan et Holmes (1982) et Thompson (1988). On accepte aussi d'appliquer ce concept dans les études de diffusion d'un gène délétère telles qu'effectuées par Plauchu et Bideau (1984) en France, Diamond et Rotter (1987) en Afrique du Sud et par Barbeau (1976) au Québec pour l'ataxie de Friedreich. De Braekeleer (1991a) a proposé un modèle de diffusion applicable, entre autres, à la polyneuropathie qui faisait appel au concept d'effet fondateur.

### **1.3 Objectifs.**

Le but de ce travail est de préciser la problématique de la polyneuropathie dans l'est du Québec d'un point de vue génétique épidémiologique. Plus précisément, il mettra à jour les caractéristiques épidémiologiques de la maladie et recherchera les facteurs explicatifs de la situation unique de la population saguenéenne et jeannoise par rapport à la polyneuropathie.

## CHAPITRE 2

### Matériel et méthodes.

#### 2.1 La population étudiée.

Il fallait avant tout constituer une liste des patients atteints de polyneuropathie. Le docteur Jean Mathieu de la Clinique des maladies neuromusculaires a fourni la majorité des noms. Le docteur Madeleine Roy de l'Institut de recherches cliniques de Montréal a aussi contribué à allonger la liste des patients. Il faut signaler que la plupart de ces derniers patients avaient été diagnostiqués par le docteur André Barbeau.

Nous avons ainsi obtenu les noms de 102 patients qui se regroupaient en 83 familles. Cependant, un de ces patients s'est avéré atteint d'une agénésie du corps calleux sans polyneuropathie. Nous avions donc 82 familles nucléaires (père, mère et enfant) comprenant 101 patients.

Il y avait 68 familles comprenant une seule personne atteinte, 11 familles ayant 2 personnes atteintes et 3 familles comportant trois personnes atteintes ou plus. Il s'y trouvait 58 patients de sexe masculin et 43 de sexe féminin, ce qui donne un ratio H/F de 1,4.

Pour les calculs d'incidence, d'endogamie, des coefficients de consanguinité et d'aparentement et pour la distribution spatiale, seuls les patients nés au Saguenay-Lac-St-Jean ont été retenus. Pour la recherche concernant l'effet fondateur, les 101 patients ont été pris en compte.

La population actuelle totale du Saguenay-Lac-St-Jean est de 285.000 habitants dont 98% sont francophones et de religion catholique.

## 2.2 La région étudiée.

Le Saguenay-Lac-St-Jean se situe à 200 km au nord-est de la ville de Québec, il est isolé géographiquement par un parc provincial, des étendues forestières et des terres inhabitées (Gradie et Gauvreau, 1987) (Figure 1). Cette région s'étend de l'ouest du Lac-St-Jean jusqu'à l'embouchure du Saguenay et est bordée au nord par les Monts Valin et au sud par les Laurentides.

La région est subdivisée en trois grandes sous-régions: le Bas-Saguenay, le Haut-Saguenay et le Lac-St-Jean (Figure 2). Le territoire est découpé en unités de résidence de base (URB) (ou municipalités) au nombre de 66.

## 2.3 Méthodes.

### 2.3.1 Reconstitution généalogique.

La reconstitution généalogique a été utilisée pour vérifier la présence d'un effet fondateur. Le programme MEDIC4 a permis d'extraire automatiquement les généalogies des patients dont les parents se sont mariés au Saguenay-Lac-St-Jean grâce au fichier informatisé BALSAC. La suite des généalogies a été trouvée dans plusieurs autres types de registres. Le concept de fondateur est défini dans cette étude comme étant un individu au delà duquel l'information généalogique est interrompue ou qui est né à l'extérieur du Québec.

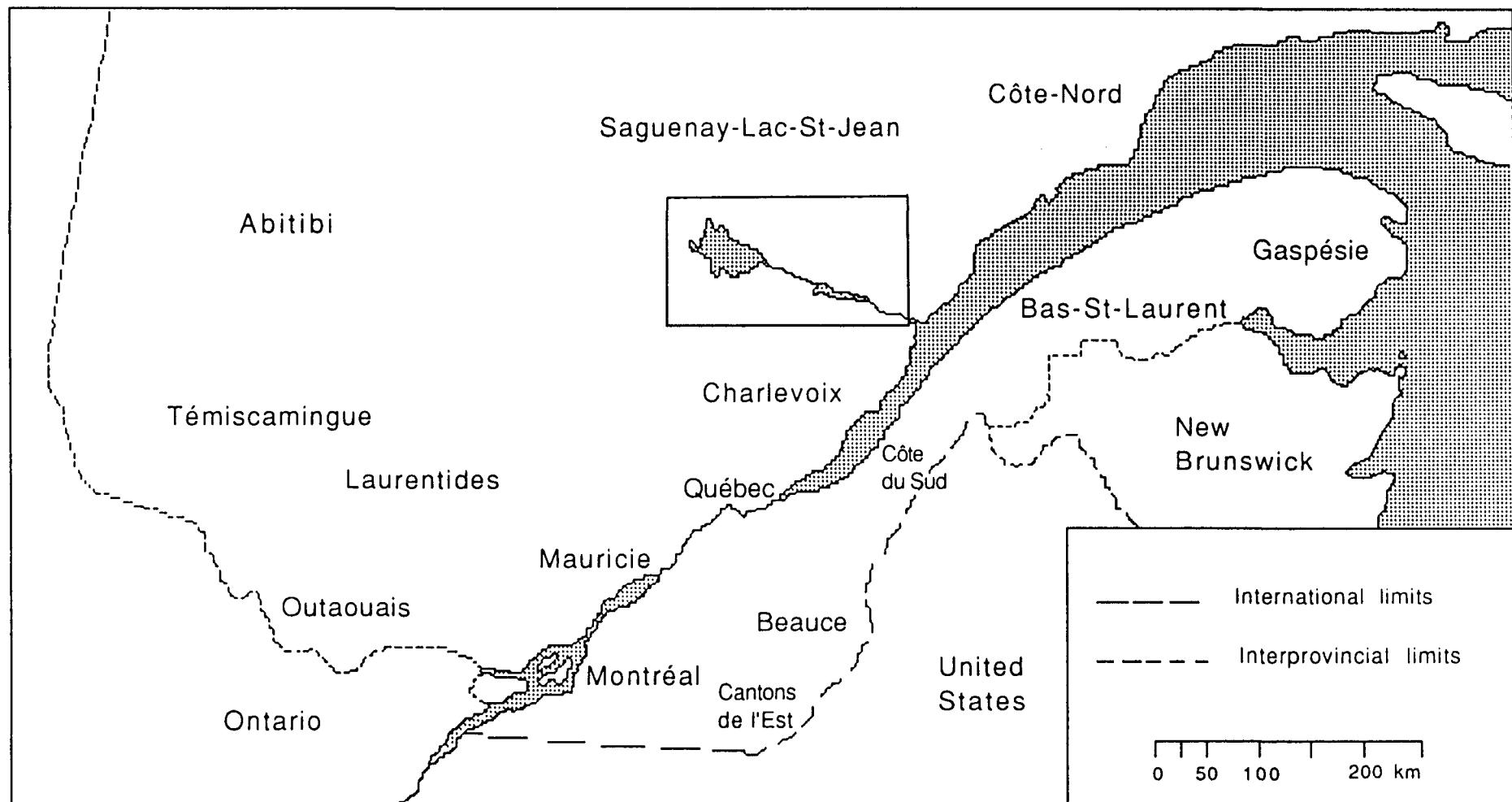


Figure-1-

Localisation des régions du Saguenay-Lac-St-Jean,  
de Charlevoix et de la Côte-Nord.

## LA RÉGION DU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN

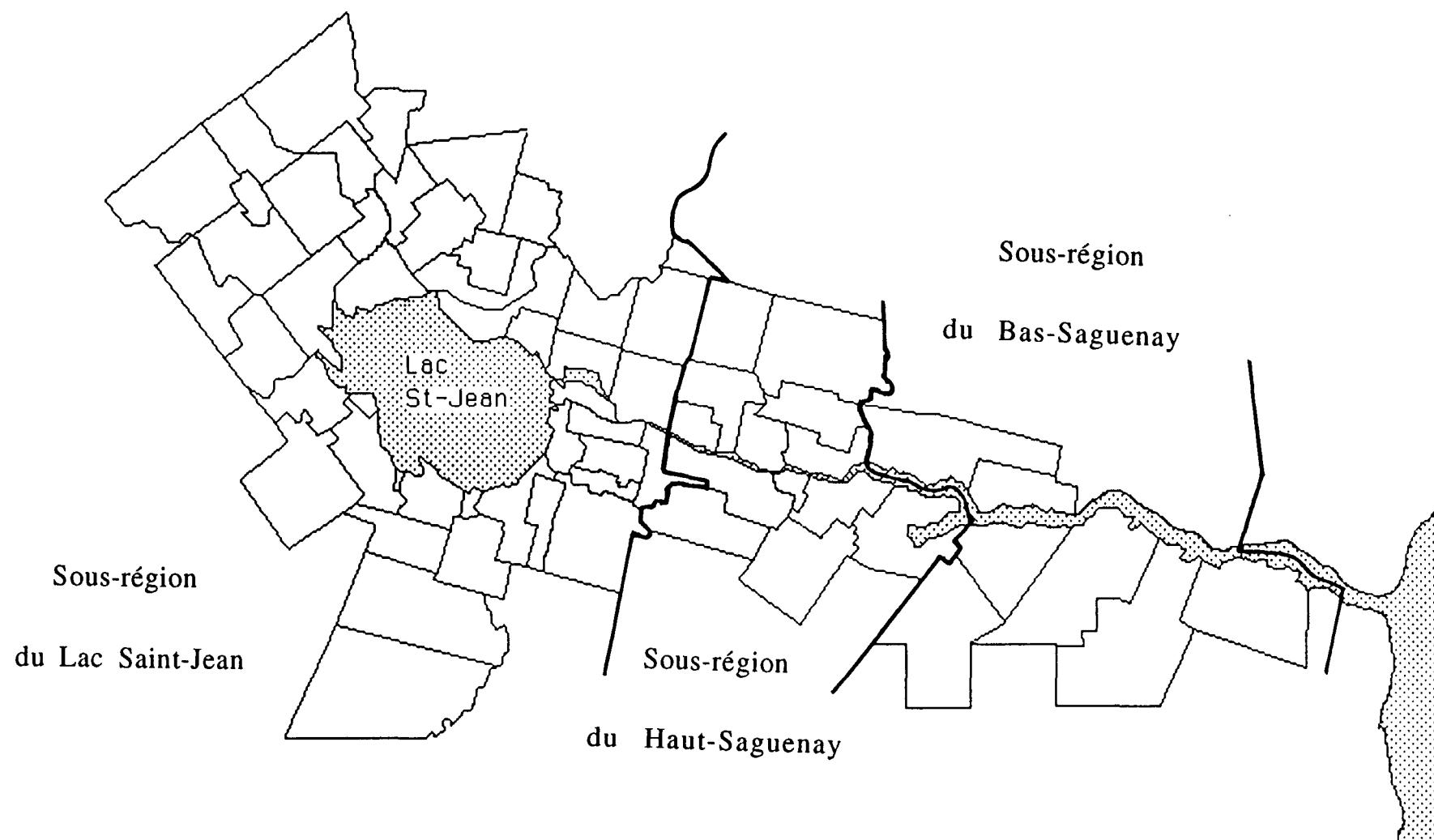


Figure-2-

Localisation des sous-régions saguenéennes.

Les généalogies ont été complétées et informatisées par le programme BELGE. Les données ainsi recueillies ont fait l'objet d'un traitement informatique effectué par certains programmes, sous-programmes, commandes et fichiers liés à BELGE. Ce traitement a permis de valider et d'analyser les généalogies ainsi que de calculer plusieurs paramètres épidémiologiques (De Braekeleer, 1991b).

Des groupes témoins ont été constitués afin de comparer les résultats pour les coefficients de consanguinité et de parenté ainsi que pour les études spatiales et l'endogamie. Les groupes témoins ont été appariés avec le groupe polyneuropathie selon les critères suivants:

- 1- les couples sont tous canadiens français et de religion catholique;
- 2- les couples témoins se sont mariés dans les mêmes URB que les couples porteurs auxquels ils sont appariés;
- 3- les couples témoins se sont mariés pendant les mêmes années que les couples porteurs auxquels ils sont appariés;
- 4- autant que possible, les couples appariés ont le même statut socioprofessionnel ou l'équivalent.

### **2.3.2 Description des fichiers informatiques et des programmes.**

#### **2.3.2.1 BALSAC et ALPHA4.**

Le fichier-réseau du Saguenay-Lac-St-Jean (BALSAC) contient les actes de baptême, mariage et sépulture de cette région de 1838 à 1986 (Bouchard et al., 1988). On y trouve près de 900.000 actes avec la date de l'événement, le lieu et la profession de l'homme. Tous les événements enregistrés sont automatiquement jumelés à la mention du mariage des parents, ce qui permet de retracer l'histoire familiale et de remonter ou descendre la généalogie des individus. Sous ce

format, le fichier BALSAC est appelé XFDC2 et la version imprimée de celui-ci est ALPHA4. Ces fichiers ont été créés par SOREP (centre universitaire de recherche sur les populations).

Il existe aussi à SOREP un fichier du même type que ALPHA4 et qui couvre les mariages de Charlevoix des origines à 1852. Les périodes suivantes sont disponibles sous un autre format.

### 2.3.2.2 MEDIC4.

Ce programme utilise XFDC2 pour construire l'arbre généalogique binaire d'un individu dont le mariage des parents est inscrit au Saguenay-Lac-St-Jean (Simard et Kouladjian, 1986). Il permet de calculer les coefficients de consanguinité et d'apparentement et les coefficients moyens correspondants. La commande MEDIC4 a été modifiée pour les fins de BELGE et est utilisée dans ce cas sous le nom MEDIC4\_BELGE.

### 2.3.2.3 BELGE.

BELGE est un système d'analyse génétique des généalogies à partir d'un fichier construit manuellement nommé BELGE.DAT. Il permet entre autres de jumeler des données de façon interactive au moyen de cinq fichiers de tri utilisant le nom et le prénom des conjoints écrits phonétiquement et orthographiquement (De Braekeler, 1991b).

BELGE comprend une étape de validation des données qui sert à vérifier s'il n'y a pas eu d'erreur ou d'oubli lors de l'entrée des données et s'il n'y a pas eu de sous-jumelage. Il identifie aussi les fondateurs et les généalogies incomplètes ("faux fondateurs") (De Braekeler, 1991b).

Le programme sert aussi de passerelle pour utiliser d'autres programmes d'analyse de données généalogiques. Il y a l'ensemble des programmes PEDPACK qui permet entre autres le calcul des coefficients de consanguinité, de parenté et de relation. Il y a aussi PEDIGREE DRAW qui permet de tracer des généalogies sur un ordinateur McIntosh (De Braekeleer, 1991b).

Il existe aussi un programme nommé PED\_BELGE qui permet l'extraction des ancêtres communs à deux individus ou plus dans une population tirée du fichier BELGE.DAT. Ce programme permet aussi d'identifier les fondateurs probables en comptant le nombre d'ascendances dans lesquelles ils se retrouvent.

#### **2.3.2.4 Autres fichiers.**

Plusieurs autres sources ont été utilisées pour effectuer la reconstitution généalogique. Il y a des répertoires de mariage pour un grand nombre de municipalités et de paroisses du Québec dont on trouvera quelques exemples dans la bibliographie. Il existe aussi des sources sous forme de fichiers informatisés tel le répertoire des mariages de Charlevoix.

Le fichier Loiselle, microfilmé, couvre 410.000 mariages québécois et hors-Québec. René Jetté nous a permis d'utiliser un fichier d'environ 150.000 mariages qui englobe tout le Québec des origines à 1825. Il existe aussi un dictionnaire de cet auteur qui englobe le Québec des origines à 1730 (Jetté, 1983). D'autres ouvrages de ce type ont été consultés tels le dictionnaire des familles canadiennes (Tanguay, 1984) et le dictionnaire national des Canadiens français de l'Institut Drouin.

#### **2.3.3 Les paramètres épidémiologiques.**

### 2.3.3.1 L'incidence.

Cette notion s'exprime par le nombre de patients diagnostiqués au cours d'une certaine période de temps par unité de population, soit par exemple le nombre de naissances vivantes (Gradie et Gauvreau, 1987; Philippe, 1985).

L'incidence de la polyneuropathie a été calculée par périodes de cinq ans à partir de 1956 jusqu'en 1985. Les chiffres de population ont été tirés du fichier-réseau BALSAC et des publications du Bureau de la Statistique du Québec.

### 2.3.3.2 Le taux de porteurs.

Le taux de porteurs a été calculé à partir de l'incidence en utilisant la loi de Hardy-Weinberg:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1 \quad \text{où,}$$

$q$  = Fréquence du gène de la polyneuropathie

$p = (1-q)$

### 2.3.3.3 La parenté.

Deux individus sont génétiquement apparentés si dans les descendants de l'un existent des descendants de l'autre ou l'autre lui-même (Jacquard, 1978). La probabilité qu'un gène désigné au hasard chez un individu "x" et un gène désigné au hasard chez un individu "y", au même locus, soit identique pour les deux individus est appelée coefficient de parenté ou d'apparentement Phi ( $\phi$ ) de  $xy$  (Malécot, 1966; Jacquard, 1977). Ce coefficient se calcule ainsi:

$$\phi_{xy} = \sum (1/2)^{n+p+1} \quad \text{où,}$$

n = nombre de générations entre x et un ancêtre commun à x et y  
 p = nombre de générations entre y et un ancêtre commun à x et y

Le coefficient moyen de parenté d'une population se calcule par la moyenne de tous les coefficients (nuls ou non) de parenté de toutes les combinaisons possibles d'individus pris deux à deux (Jacquard, 1974).

#### 2.3.3.4 La consanguinité.

Un individu consanguin est issu du croisement entre géniteurs apparentés. Cet individu possède dans sa généalogie au moins un ancêtre commun à son père et à sa mère. Il a dans son génome, à un locus donné, une certaine probabilité d'avoir deux copies identiques d'un seul et même gène qu'il partage avec l'ancêtre commun (Jacquard, 1974).

Le coefficient de consanguinité F de Wright est la probabilité qu'un individu possède, par descendance, à un locus donné, deux gènes identiques (Jacquard, 1974). Ce coefficient est calculé par:

$$F = \Sigma (1/2)^{n+p+1} \text{ où,}$$

n = nombre de générations entre le père et un ancêtre commun  
 p = nombre de générations entre la mère et un ancêtre commun

Le coefficient de consanguinité F d'un individu est égal au coefficient de parenté de son père et de sa mère (Jacquard, 1970).

Il est possible de calculer le coefficient moyen de consanguinité ( $\alpha_C$ ) pour une population avec la formule:

$$\mathfrak{C} = \sum P_i F_i \text{ où,}$$

$P_i$  = fréquence des mariages ayant un coefficient (nul ou non) de consanguinité  $F_i$  (Sutton, 1988).

### 2.3.3.5 L'endogamie.

Grâce au fichier-réseau les lieux de naissance des parents des malades et ceux des parents de trois groupes témoins ont été trouvés. Par la suite, l'endogamie a été étudiée aux niveaux régional et intra-régional. Le compte fut fait pour chaque catégorie comprenant deux conjoints natifs du Saguenay-Lac-St-Jean, un conjoint né dans la région et l'autre à l'extérieur et deux conjoints natifs de l'extérieur du Saguenay-Lac-St-Jean. Pour le décompte au niveau intra-régional, les unités résidentielles de base (URB) ont été utilisées. Elles correspondent aux municipalités du Saguenay-Lac-St-Jean. A cette échelle, les paramètres retenus étaient: deux conjoints natifs de la même URB, de deux URB adjacentes et de deux URB éloignées.

Les quatres groupes ainsi constitués furent soumis à un test de chi-carré afin d'estimer la signification statistique des résultats.

### 2.3.3.6 La distribution spatiale.

La distribution spatiale des individus atteints et des porteurs obligatoires a été étudiée afin de savoir si celle-ci était aléatoire. Les simulations de Monté-Carlo ont servi à cette fin. Cette modélisation est utilisée lorsqu'un processus met en jeu des variables aléatoires et que la valeur attendue est imprécise.

Il s'agit de simuler une distribution spatiale aléatoire des individus atteints et porteurs en fonction du poids démographique de chaque URB. Le résultat est comparé aux valeurs réelles et une

signification statistique est attribuée pour chaque URB avec un p plus petit ou égal à 0,05.

L'hypothèse nulle, c'est-à-dire la probabilité qu'un lieu de naissance d'un individu soit égale au quotient de la population de la municipalité sur la population globale de toutes les municipalités ( $P_i = N_j / \sum N_j$ ), sert à simuler le nombre de lieux de naissance (De Braekeleer et al, 1985; De Braekeleer et Smith, 1988, De Braekeleer et Larochelle, 1990).

## CHAPITRE 3

### Résultats

#### 3.1 Incidence et taux de porteurs au Saguenay-Lac-St-Jean.

Le nombre total de proposants s'élève à 101. Ils sont nés entre 1941 et 1990. Pour le calcul de l'incidence et du taux de porteurs, 94 patients ont été retenus parce qu'ils étaient nés au Saguenay-Lac-St-Jean. Sur ces 94 individus, 7 ont été éliminés de ces calculs car ils font partie d'une cohorte dont la plupart des patients sont décédés sans qu'un diagnostic de polyneuropathie ait pu être posé. Il y a deux autres patients nés après 1986 qui font partie d'une cohorte pour laquelle le recensement des enfants atteints de polyneuropathie n'est peut-être pas encore complet, l'âge au diagnostic pouvant varier d'une famille à l'autre. Il reste donc 85 atteints dont la date de naissance se situe entre 1956 et 1985.

Le tableau 2 donne les incidences et les taux de porteurs par tranche de cinq ans. L'incidence est de 1/2117 naissances vivantes et le taux de porteurs est de 1/23 pour la période de 1956-1985.

On remarque que l'incidence est au-delà de deux fois plus élevée dans la période 1966 à 1970 que pour la période 1971 à 1975. Conséquemment, le taux de porteurs est une fois et demie plus grand dans la première période que dans la seconde. Il apparaît que les deux dernières périodes offrent une certaine stabilité à ce niveau.

#### 3.2 Distribution spatiale des patients.

Tableau -2-

Incidence et taux de porteurs au Saguenay-Lac-St-Jean  
entre 1941 et 1985.

Période	Nombre d'atteints	Nombre de naissances	Incidence	Taux de porteurs
1956-1960	20	44 752	1/2238	1/24
1961-1965	20	37 111	1/1856	1/22
1966-1970	14	23 158	1/1654	1/20
1971-1975	6	21 800	1/3633	1/30
1976-1980	13	27 711	1/2131	1/23
1981-1985	12	25 436	1/2120	1/23
1956-1985	85	179 968	1/2117	1/23

### **3.2.1 Distribution spatiale des patients au Québec.**

Les personnes atteintes proviennent majoritairement du Saguenay-Lac-St-Jean soit 93% (N=94) de la population étudiée réparties dans 75 familles. On remarque que sur l'ensemble 5 patients sont de la Côte-Nord, un d'Abitibi et un autre de Chibougamau. Il n'y pas de données disponibles pour la région de Charlevoix.

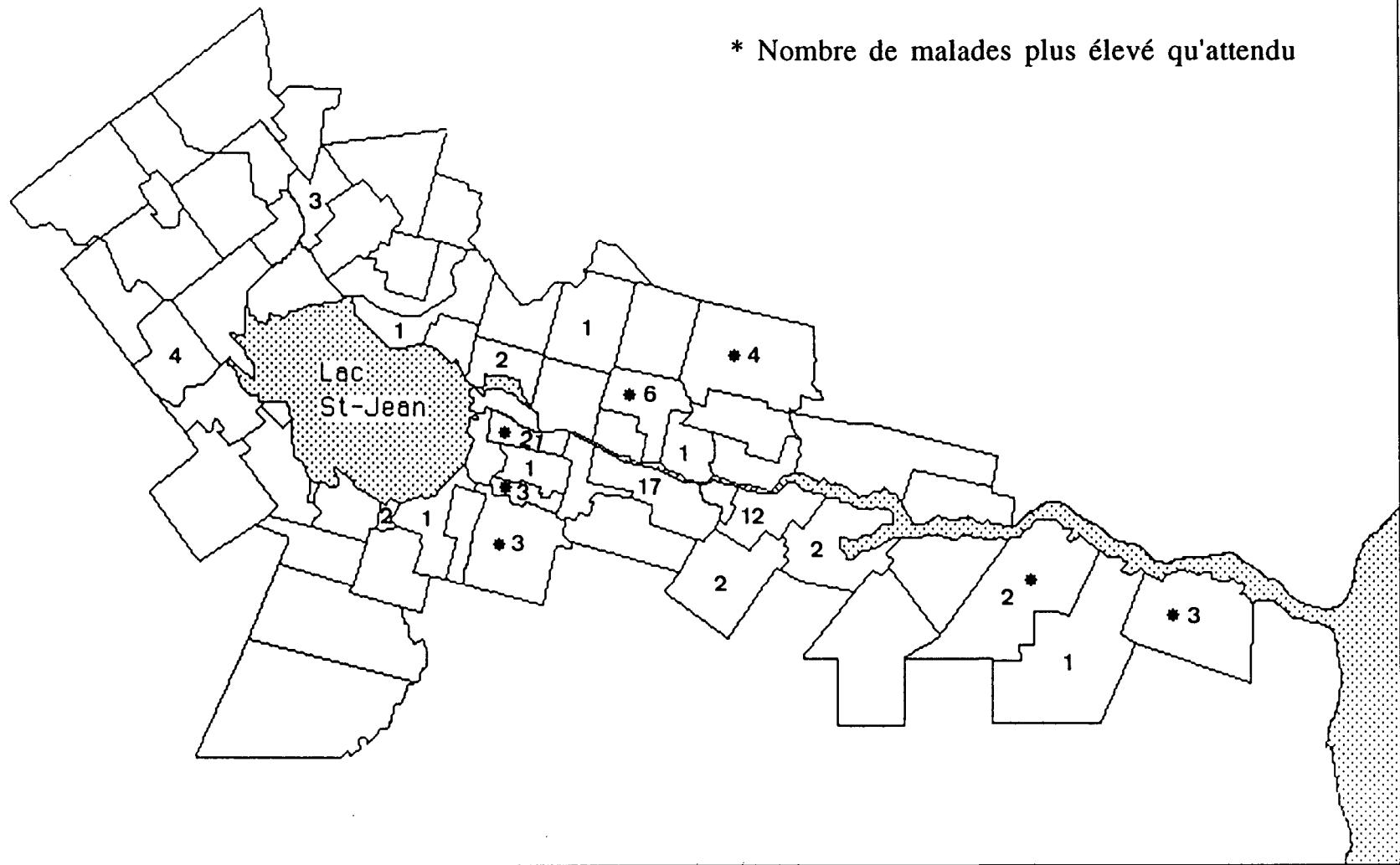
### **3.2.2 Distribution spatiale des patients au Saguenay-Lac-St-Jean.**

La répartition géographique des lieux de naissance des 94 patients natifs du Saguenay-Lac-St-Jean est présentée à la figure 3 par rapport aux 66 URB qui subdivisent la région. Sur ce nombre, 22 URB ont enregistré au moins une naissance de personnes atteintes. L'URB d'Alma se démarque fortement des autres avec 21 cas répartis dans 17 familles. L'URB de Chicoutimi (12 cas) et celle de Jonquière (15 cas) présentent un nombre de cas assez élevé.

Les résultats de l'analyse statistique par les simulations de Monté-Carlo montrent que 7 URB ont un nombre significativement plus élevé de patients que le nombre attendu en fonction de leur population. Ce sont les URB de: Alma (17 familles, 21 atteints et  $p<0,0001$ ), St-Ambroise (5 familles, 6 atteints et  $p=0,0004$ ), Petit-Saguenay (2 familles, 3 atteints et  $p=0,0056$ ), St-David-de-Falardeau (1 famille, 4 atteints et  $p=0,003$ ), Hébertville (1 famille, 3 atteints et  $p=0,048$ ), Hébertville Station (1 famille, 3 atteints et  $p=0,01$ ), et Rivière-Eternité (1 famille, 2 atteints et  $p=0,019$ ).

Les simulations ont permis de trouver 3 URB dont le nombre de malades est moins élevé qu'attendu. Il s'agit de: Jonquière (17 familles, 17 atteints et  $p=0,0210$ ), La Baie (1 famille, 2 atteints et  $p=0,0292$ )

## LA RÉGION DU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN



24

Figure-3-

Distribution spatiale des individus atteints de polyneuropathie  
selon les unités résidentielles de base (URB).

et Roberval ( aucun atteint et  $p=0,0192$ ). L'URB de Dolbeau se situe à la limite de signification avec  $p=0,0542$  et aucun atteint.

### **3.3 Distribution spatiale des parents.**

#### **3.3.1 Distribution spatiale des parents au Québec.**

Les 101 malades se répartissent dans 82 familles, ce qui donne 164 parents porteurs obligatoires. Sur ce nombre, 163 ont un lieu de naissance connu et parmi ceux-ci 16 sont nés à l'extérieur du Saguenay-Lac-St-Jean. On en trouve 7 à Sacré-Coeur et 5 ailleurs sur la Côte-Nord, 2 sont nés en Abitibi, 1 à Portneuf et 1 à Chibougamau. La majorité des porteurs soit 90% ( $N=147$ ) sont nés au Saguenay-Lac-St-Jean.

#### **3.3.2 Distribution spatiale des parents au Saguenay-Lac-St-Jean.**

La figure 4 indique les lieux de naissance des 147 porteurs par URB pour le Saguenay-Lac-St-Jean. Plusieurs URB (32) présentent au moins un porteur obligatoire y étant né, 29 n'en abritent aucun. Les agglomérations urbaines de Jonquière et Chicoutimi ont vu naître respectivement 28 et 27 parents.

L'analyse statistique a permis de révéler que 8 URB montraient un nombre de porteurs plus élevé que le nombre attendu en fonction de sa population. Ces unités sont : Alma (16 porteurs,  $p=0,0410$ ), St-Ambroise (8 porteurs,  $p<0,0001$ ), Hébertville (6 porteurs,  $p=0,0120$ ), Métabetchouan (5 porteurs,  $p=0,0316$ ), Petit-Saguenay (4 porteurs,  $p=0,0118$ ), Laterrière (4 porteurs,  $p=0,0066$ ), St-Nazaire (4 porteurs,  $p=0,0246$ ) et St-Léon (3 porteurs,  $p=0,0408$ ). L'URB d'Anse-St-Jean est juste un peu au-dessus de la limite de signification ( $p=0,0522$ ).

## LA RÉGION DU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN

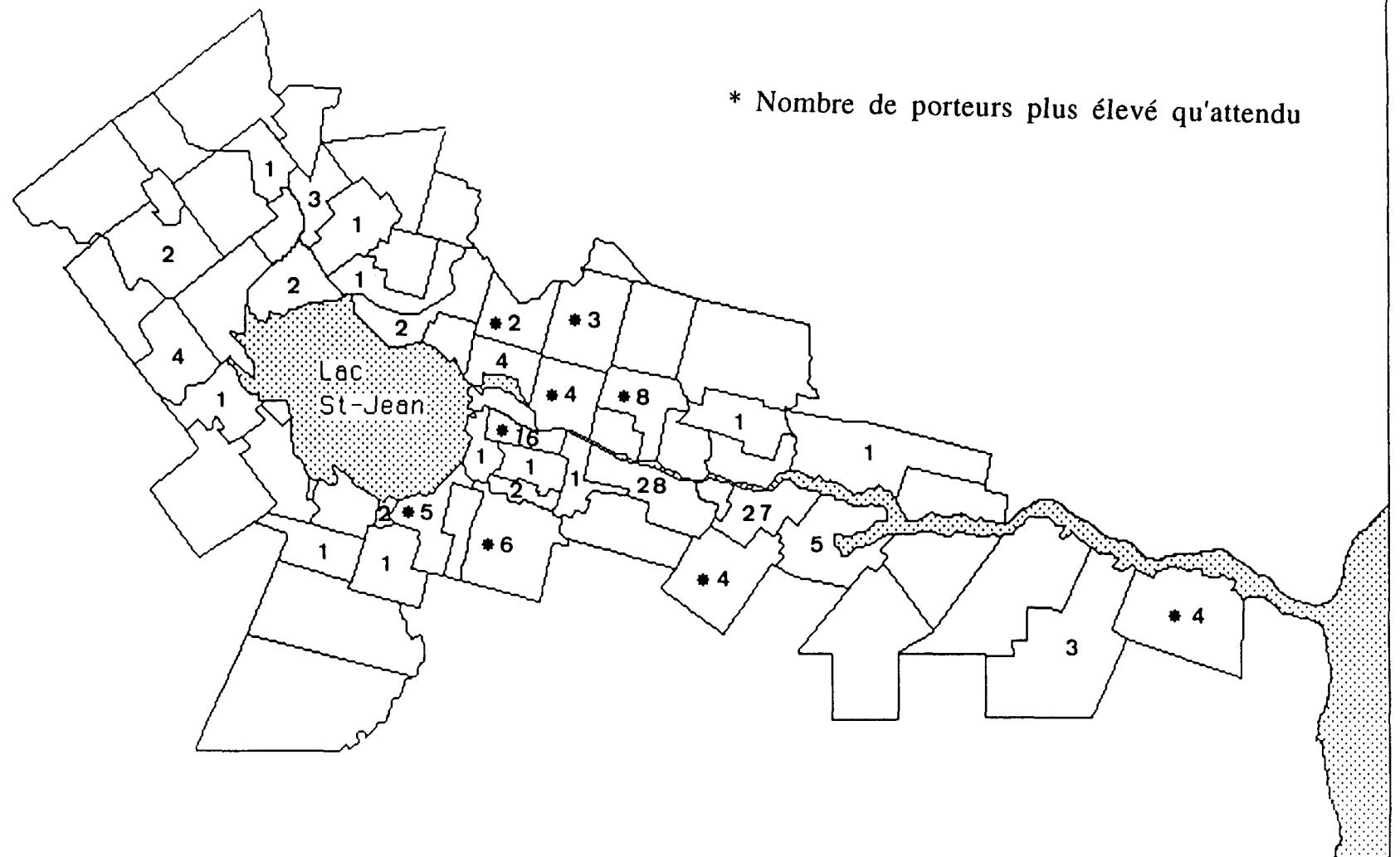


Figure-4-

Distribution spatiale des individus porteurs du gène de la polyneuropathie selon les unités résidentielles de base (URB).

Les URB présentant un nombre de porteurs moins élevé que celui attendu sont: La Baie (5 porteurs,  $p=0,0386$ ), Dolbeau ( $p=0,0290$ ) et Roberval (0,0038), ces deux dernières n'abritant aucun porteur.

Il faut remarquer que 6 des 8 URB soulignées plus haut se regroupent à l'est du Lac-St-Jean autour d'Alma. A l'ouest, dans cette sous-région, on ne trouve pas d'URB ayant un nombre de porteurs plus élevé qu'attendu.

### **3.4 Exogamie et endogamie.**

#### **3.4.1 Exogamie.**

Sur 75 couples qui se sont mariés au Saguenay-Lac-St-Jean, 69 couples sont composés de deux individus nés dans la région, 6 couples comprennent un conjoint né à l'extérieur et aucun couple n'est composé de deux conjoints nés hors-région.

Si l'on compare ces résultats avec ceux obtenus pour les groupes témoins, il n'existe aucune divergence statistique. Le groupe de porteurs est donc un reflet de la population générale en ce qui concerne le comportement exogamique (tableau 3).

#### **3.4.2 Endogamie.**

Pour les 69 couples de parents porteurs qui sont tous deux nés au Saguenay-Lac-St-Jean, trois catégories ont été créées afin d'étudier le comportement endogame. Il y a 36 couples dont les conjoints sont nés dans la même URB, 13 couples dont les conjoints sont nés dans des URB connexes et il reste 20 couples dont les conjoints sont nés dans des URB éloignées.

Tableau -3-

Exogamie pour les 75 couples de parents d'enfants atteints de PNP mariés au SLSJ et pour trois groupes témoins.

Groupes	Deux conjoints natifs de la région	Un seul conjoint natif de la région	Deux conjoints natifs de l'extérieur
PNP	69	6	0
Témoins 1	60	15	0
Témoins 2	57	16	2
Témoins 3	63	12	0
<b>Total des témoins</b>	<b>180</b>	<b>43</b>	<b>2</b>

Chi-carré = 5,89 pour p = 0,053

En examinant les résultats d'une façon statistique, le chi-carré montre qu'il n'y a pas de signification statistique permettant de discriminer le groupe des porteurs du reste de la population en ce qui concerne l'endogamie (tableau 4).

### **3.5 Consanguinité.**

Le coefficient moyen de consanguinité exprimé au tableau 5 a été calculé à partir des 75 proposants dont les parents s'étaient mariés au Saguenay-Lac-St-Jean et pour la profondeur généalogique de cette région.

La consanguinité moyenne est de 0,002279 pour les personnes atteintes de la polyneuropathie. Le coefficient de consanguinité moyen pour les trois groupes témoins est de 0,000899 soit 2 fois et demie moins élevé que dans le groupe polyneuropathie.

Le tableau 6 montre que les degrés de relation dans les mariages consanguins sont en majeure partie au-delà des mariages entre petits cousins (degré de relation 3:3) dans les ascendances des proposants. Alors qu'il y a 14 mariages consanguins dans ces ascendances, les groupes témoins en comprennent 4 en moyenne.

### **3.6 Parenté.**

Le coefficient moyen de parenté a été calculé pour les trois groupes témoins et pour le groupe polyneuropathie. Dans le tableau 5, on voit que dans la catégorie polyneuropathie le résultat est de 0,000419 alors que la moyenne des groupes témoins est de 0,000156, ce qui représente un rapport de 2,7 d'un groupe à l'autre.

En regardant le degré de relation pour les proposants dans le tableau 7, on observe un grand nombre de relations cousin-petit

Tableau -4-

Endogamie pour les 69 couples natifs du SLSJ  
et de trois groupes témoins.

<b>Groupes</b>	<b>Deux conjoints de même URB</b>	<b>URB connexes</b>	<b>URB éloignées</b>
<b>PNP</b>	36	13	20
<b>Témoins 1</b>	26	9	25
<b>Témoins 2</b>	24	9	24
<b>Témoins 3</b>	30	13	20
<b>Total des témoins</b>	80	31	69

Chi-carré = 1,93 pour p = 0,38

Tableau -5-

Coefficient de consanguinité et de parenté  
pour les 75 proposants polyneuropathes  
et trois groupes témoins à l'échelle  
du Saguenay-Lac-St-Jean.

Groupes	$\sigma_x \times 0,0001$	$\Phi_i \times 0,0001$
PNP	22 790	4 190
Témoins 1	14 520	1 320
Témoins 2	9 200	1 700
Témoins 3	3 260	1 670
Moyenne des témoins	8 990	1 560

Tableau -6-

Degrés de relation dans les mariages consanguins  
chez les polyneuropathes et trois groupes témoins.

Groupes	Nombre de mariages consanguins	Degrés de relation			
		1 - 2	2 - 2	2 - 3	3 - 3
PNP	14	0	1	1	2
Témoins 1	3	0	1	1	0
Témoins 2	6	0	0	1	1
Témoins 3	4	0	0	0	0

Tableau -7-

Degrés de relation pour 75 ascendances de polyneuropathes et trois groupes témoins.

Groupes	Nombre d'ascendances	Degrés de relation			
		1 - 2	2 - 2	2 - 3	3 - 3
PNP	75	2	4	15	18
Témoins 1	75	2	0	0	5
Témoins 2	75	0	2	0	8
Témoins 3	75	2	0	0	2

cousin (degré de relation 2:3) et petits cousins (degré de relation 3:3) par rapport aux groupes témoins.

### 3.7 Effet fondateur.

Le tableau 8 résume le résultat de la reconstitution généalogique des 82 familles dont au moins un des enfants est polyneuropathe.

On remarque que ces 11 couples se sont tous mariés avant 1658 et que les lieux de mariage sont: le Perche (5 couples), le Québec (3 couples), le Poitou (2 couples) et l'Aunis (1 couple).

Il y a 4 personnes dont le lieu de naissance est inconnu, 11 sont nés dans le Perche, 3 dans le Poitou et les autres ont des origines diverses.

Deux couples reviennent très souvent dans les généalogies québécoises, soit les Z.C. et S.D. et les P.T. et O.A. qui ont eu une descendance très nombreuse.

Tableau-8-

Liste des couples fondateurs dans les généalogies des malades.

Initiales des fondateurs	Paroisses de mariage	Dates de mariage	Lieux de naissance	Dates de naissance
J.E. M.B.	Poitou Poitou	1620 1620	Poitou Inconnu	Inconnue Inconnue
M.B. P.M.	Perche Perche	1628 1628	Perche Perche	Inconnue Inconnue
Z.C. S.D.	Perche Perche	18/7/1616 18/7/1616	Perche Perche	Inconnue Inconnue
M.P. V.B.	Poitou Poitou	Vers 1638 Vers 1638	Poitou Poitou	Inconnue Inconnue
R.C. M.C.	Québec Québec	25/10/1637 25/10/1637	Inconnu Normandie	Inconnue Inconnue
R.D. M.D.	Perche Perche	Avant 1630 Avant 1630	Perche Perche	Inconnue Inconnue
A.M. M.L.	Aunis Aunis	Vers 1620 Vers 1620	Inconnu Inconnu	Inconnue Inconnue
P.T. O.A.	Québec Québec	1657 1657	Perche Aunis	Inconnue 18/7/1633
J.F. G.G.	Québec Québec	1652 1652	Maine Paris	9/2/1621 Inconnue
P.P. B.G.	Perche Perche	11/2/1632 11/2/1632	Perche Perche	20/7/1604 19/4/1617
L.G. M.M.	Perche Perche	1638 1638	Perche Perche	13/9/1612 Inconnue

## CHAPITRE 4

### Discussion

Il existe une autre maladie héréditaire qui partage certains traits épidémiologiques avec la polyneuropathie; il s'agit de l'ataxie de Charlevoix-Saguenay (désignée dans le texte par le nom d'ataxie) (Giasson, 1992). Ces deux maladies se retrouvent principalement dans les régions saguenéenne, jeannoise et charlevoisienne et ce sont deux maladies neuromusculaires à transmission autosomale récessive. Cette partie du mémoire portera, en partie, sur la comparaison entre ces deux maladies afin de mettre en évidence les résultats obtenus dans l'étude de la polyneuropathie et de souligner certains traits portant sur la diffusion des gènes dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean.

#### 4.1 Incidence et taux de porteurs.

Dans le tableau 2, on peut expliquer que la diminution de l'incidence de la période 1971-1975 soit relative au découpage par période de cinq ans. En effet même si cette diminution paraît abrupte, elle le serait moins si on regardait les chiffres de l'incidence année par année. Il est évident que lorsque l'on traite des données de population de cet ordre, on ne peut s'attendre à une constance parfaite des phénomènes surtout avec une division arbitraire du temps. Ceci dit, il est possible que par un pur hasard, dans cette période, les porteurs aient eu moins d'enfants que les autres.

L'incidence et le taux de porteurs dans l'ataxie de Charlevoix-Saguenay sont respectivement de 1/1932 et 1/22. Ces chiffres sont

semblables à ceux obtenus pour la polyneuropathie soit 1/2117 et 1/23.

#### **4.2 Distribution spatiale.**

Les cartes de distribution spatiale montrent bien qu'il existe un noyau important de porteurs et de personnes atteintes dans le Haut-Saguenay et à la jonction entre le Haut-Saguenay et le Lac St-Jean. On remarque aussi que les porteurs se retrouvent dans des endroits où les atteints sont peu représentés soit à l'ouest de la limite entre le Saguenay et le Lac St-Jean. Il semble que ce fait est le reflet de la grande mobilité intra-régionale de la population. Cette considération explique les décalages spatiaux entre porteurs et atteints tels ceux observés à l'ouest de la région et au nord du Saguenay.

Lorsque l'on compare la distribution spatiale des personnes atteintes dans les deux maladies en question ici, on remarque que les polyneuropathes se trouvent, à leur naissance, en grande partie, à l'est du Lac St-Jean alors que les ataxiques naissent un peu partout et aussi autour du lac. Cette différence ne s'applique pas aux patrons de distribution des lieux de naissance des porteurs.

#### **4.3 Exogamie et endogamie.**

Les porteurs ne sont pas plus endogames que les groupes témoins mais la limite de signification du khi-carré ( $p=0,053$ ) indique tout de même une petite tendance à l'endogamie (tableau 3). En comparant la proportion de conjoints nés à l'extérieur pour la polyneuropathie, soit 0%, à celle calculée pour l'ataxie, soit 2%, on remarque que cette dernière est plus élevée. Ces chiffres pourraient être une indication que le gène de la polyneuropathie est moins fréquent à l'extérieur de la région que celui de l'ataxie (tableau 9).

Tableau -9-

Exogamie comparée entre la polyneuropathie et l'ataxie.

		<b>Deux conjoints natifs de la région</b>	<b>Un seul conjoint natif de la région</b>	<b>Deux conjoints natifs de l' extérieur</b>	<b>total</b>
<b>PNP</b>	<b>%</b>	92%	8%	0%	100%
	<b>Nb.</b>	69	6	0	75
<b>Ataxie</b>	<b>%</b>	86%	11%	2%	100%
	<b>Nb.</b>	100	13	3	116

Les mariages intra-régionaux dans les deux maladies montrent des tableaux différents. On remarque que dans la polyneuropathie la proportion des mariages qui se contractent entre deux conjoints nés dans la même URB est de 52% alors que dans l'ataxie cette proportion est de 39% (tableau 10). Ceci pourrait indiquer une différence entre les maladies dans les habitudes matrimoniales des porteurs. Il est possible que cette différence soit due aux divergences observées dans les patrons de distribution spatiale des deux groupes de porteurs.

#### **4.4 Consanguinité et parenté.**

La consanguinité dans la polyneuropathie est éloignée. En effet, seulement 4 mariages sur les 75 étudiés sont considérés à forte consanguinité (degré de relation 3:3, 2:3 et 2:2). Cependant, le nombre d'unions consanguines est plus élevé dans le groupe polyneuropathique que dans les groupes témoins. En moyenne, ces derniers supportent 4 unions de ce type alors que le groupe polyneuropathie en a 14. Ces faits se réflètent dans les résultats obtenus dans l'étude des liens de parenté (tableau 7), les ancêtres liés aux polyneuropathes ayant, par extrapolation à partir des groupes témoins, des liens de parenté beaucoup plus étroits que dans la population en général.

Le coefficient moyen de consanguinité ( $\alpha$ ) des groupes témoins des deux maladies considérées ici sont semblables, il en est de même pour le coefficient moyen de parenté (phi). Pour les deux maladies, ces coefficients sont plus élevés que pour les groupes témoins. Le coefficient moyen de consanguinité est plus grand dans la polyneuropathie que dans l'ataxie. Il y a peu de différence lorsque l'on compare l'apparentement mais celui-ci est plus bas pour la polyneuropathie que pour l'ataxie (tableau 11).

#### **4.5 Effet fondateur et reconstitution généalogique.**

Tableau -10-

Endogamie comparée entre la polyneuropathie et l'ataxie.

		Deux conjoints de même URB	URB connexes	URB éloignées	total
PNP	%	52%	19%	29%	100%
	Nb.	36	13	20	69
Ataxie	%	39%	19%	42%	100%
	Nb.	39	19	42	100

Tableau-11-

Consanguinité et parenté comparée entre la polyneuropathie et l'ataxie.

Groupes	Proposants	$\alpha \times 0,0001$	$\Phi \times 0,0001$
PNP	75	22 790	4 190
Ataxie	116	15 320	4 960

#### **4.5.1 Reconstitution généalogique.**

La reconstitution généalogique étant à la base de toute cette étude, il importe donc de souligner les sources d'erreur que l'emploi d'une telle méthode engendre. Lors de l'enregistrement de l'acte de mariage, il peut arriver que le prêtre ou le magistrat comprenne mal les informations orales qui lui sont transmises. Celui qui lit ces informations éprouve souvent des difficultés à déchiffrer l'écriture ou encore l'état des manuscrits peut rendre cette tâche difficile. Des erreurs peuvent aussi se produire lors de la préparation des répertoires de mariage que l'on utilise si souvent dans la reconstitution généalogique. L'emploi de plus en plus grand de l'ordinateur à toutes ces étapes minimise ce genre d'erreur. Cependant l'opérateur n'est pas à l'abri des défaillances et les programmes de jumelage ne sont pas nécessairement parfaits. De plus, on rencontre des cas d'homonymie qui posent quelquefois un problème insurmontable au chercheur. A ceci s'ajoutent les problèmes liés au cas de non-paternité, d'adoption et, récemment, d'insémination artificielle (De Braekeleer, 1991b).

#### **4.5.2 Effet fondateur.**

La polyneuropathie telle que décrite au Québec n'a pas été rapportée en dehors de cette province. Les malades présentent tous un même tableau clinique, seule l'agénésie du corps calleux peut être présente ou non. Ce pourrait être une indication pour la présence d'une seconde mutation mais la présence et l'absence du corps calleux se trouvent à la fois dans la même fratrie (Mathieu et al., 1990). On suppose donc qu'il n'y a qu'une seule mutation pour cette maladie. Cependant, aucune étude de biologie moléculaire n'a été faite dans ce domaine donc aucun marqueur n'a été mis en évidence.

Dans ce cas, on ne peut être certain de l'hypothèse d'une seule mutation malgré que celle-ci demeure très probable. Examinons donc les résultats sous cet angle.

Parmi tous les ancêtres que la reconstitution nous a permis d'identifier, il n'y en a pas un seul qui soit né au Québec. On se doute alors que le gène devait être en France au 17ième siècle. Ce fragment particulier d'ADN pourrait encore s'y trouver de nos jours, sa rareté alliée au phénomène d'émigration l'ayant dispersé au point que la rencontre de deux porteurs est réduite à sa probabilité minimum. Ou encore, et en plus, les enfants polyneuropathes nés en Europe ont été diagnostiqués sous le couvert d'une autre maladie et n'ont donc jamais été rapportés dans la littérature comme des cas particuliers.

Il est aussi concevable que le gène ne soit plus en France, le seul porteur vivant à l'époque ayant déménagé au Québec. Il est aussi possible que d'autres porteurs aient existé mais que leurs lignées se soient éteintes, c'est-à-dire la possibilité que le gène ait disparu de la population française par dérive génétique.

Parmi les 18 couples fondateurs trouvés par la reconstitution généalogique, il y en a trois qui se retrouvent aussi comme fondateurs dans l'ataxie. Il s'agit de M.P. et V.B., A.M. et M.L., P.P. et B.G., tous se sont mariés en France (tableau 12).

#### **4.6 Polyneuropathie et ataxie: une conclusion.**

La comparaison entre la polyneuropathie et l'ataxie a permis de mettre en évidence certains faits. Ce sont deux maladies importées de France et auxquelles est associées un effet fondateur. L'ataxie a une diffusion plus grande que la polyneuropathie, cette dernière étant presque endémique au Saguenay-Lac-St-Jean. Dans les deux maladies,

Tableau -12-

Fondateurs dans la PNP et l'ataxie.

Individus	Fondateurs	
	PNP	Ataxie
J.E	oui	
M.B.		
M.P	oui	
P.M		
Z.C.	oui	
S.D.		
M.P.	oui	oui
V.B.		
R.C.	oui	
M.C.		
R.D.	oui	
M.D.		
A.M.	oui	oui
M.L.		
P.T.	oui	
O.A.		
J.F.	oui	
G.G.		
P.P.	oui	oui
B.G.		
L.G.	oui	
M.M.		
P.G.		oui
R.R.		
J.R.		oui
M.G.		
L.G.		oui
M.L.		
R.D.		oui

la consanguinité proche ne permet pas d'expliquer les fréquences élevées qui leur sont associées.

## CONCLUSION.

Les 101 malades et les 82 familles à la base de cette étude sur la polyneuropathie ont permis de mettre en évidence quelques faits épidémiologiques. Ces données contribueront à faire connaître la maladie sous des aspects méconnus et à confirmer certains faits déjà publiés par d'autres chercheurs.

L'incidence de la polyneuropathie est de un atteint par 2117 naissances vivantes, ce qui est très élevé pour une maladie rare dans les autres régions du Québec et ailleurs dans le monde. Le taux de porteurs (1/23) confirme les chiffres que d'autres auteurs avaient trouvé pour le Saguenay-Lac-St-Jean. On soupçonne les régions de Charlevoix et de la Côte-Nord d'avoir le même portrait que celui décrit dans cette étude. En effet, les fondateurs de la maladie ont certainement laissé une descendance qui a contribué à la colonisation de ces trois régions.

Les simulations de Monté-Carlo ont permis de localiser les unités de résidence urbaines où le nombre de porteurs obligatoires et de personnes atteintes est plus élevé que ce que le hasard seul permettrait d'expliquer.

Il y a 18 couples qui ressortent de l'analyse généalogique en tant que fondateurs dans la maladie. Tous ces fondateurs sont nés en France.

La consanguinité éloignée et la parenté proche ont contribué, sans tout expliquer, à l'image endémique de cette maladie et au nombre relativement élevé de personnes atteintes au Saguenay-Lac-St-Jean. Ce n'est que lorsque mis en lumière par les comportements maritaux, l'effet fondateur et la dérive génétique que les résultats obtenus prennent toute leur signification.

La comparaison effectuée avec l'étude sur l'ataxie fait apparaître une similitude étonnante entre les deux maladies, les résultats obtenus autant dans les groupes témoins que dans les groupes de malades nous amènent à croire que les processus sous-jacents, qui donnent le portrait actuel de ces maladies, sont semblables. Toutefois, ces processus n'impliqueraient pas nécessairement les mêmes familles.

Il y a une forte présomption en faveur de l'hypothèse qu'une seule mutation soit à l'origine de la polyneuropathie.

Il est à espérer que les recherches en biologie moléculaire avanceront rapidement afin de découvrir le gène responsable de cette grave maladie.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aicardi, J., Chevrie, J.J., Rousselie, F. *Le syndrome spasmes en flexion, agénésie calleuse, anomalies choriorétiniennes.* Arch Fr Pediatr, 1969; 26:1103-1120.
- Aicardi, J., Lefevre, J., Lerique-Koechlin, A. *A New Syndrome: Spasms in Flexion, Callosal Agenesis, Ocular Abnormalities.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1965; 19:609-610.
- Andermann, E., Andermann, F., Melançon, D. *Three Familial Midline Malformation Syndromes of the Central Nervous System.* Proceedings of the Fourth International Congress of Human Genetics, Ed. J. de Grouchy, Amsterdam. Excerpta Medica International Congress Series 1971; 233:15.
- Andermann, E., Andermann, F., Joubert, M., Karpati, G., Carpenter, S., Melançon, D. *Familial Agenesis of the Corpus Callosum with Anterior Horn Cell Disease: A Syndrome of Mental Retardation, Areflexia and Paraparesis.* Trans Am Neurol Assoc, 1972; 97:242-244.
- Andermann, E., Andermann, F., Joubert, M., Melançon, D., Karpati, G., Carpenter, S. *Three Familial Midline Malformation Syndromes of the Corpus Callosum and Anterior Horn-Cell Disease; Agenesis of Cerebellar Vermis; and Atrophy of the Cerebellar Vermis.* Birth Defects: original article series 1975; XI:2.
- Andermann, E., Andermann, F., Bergeron, D., et al. *Familial Agenesis of the Corpus Callosum with Sensori-Motor Neuropathy: Genetic and Epidemiological Studies over 170 Patients.* Can J Neurol Sci 1979; 6:400.

Barbeau, A., Lesiège, M., Breton, G., Coallier, R., Bouchard, J.P. *Friedreich's Ataxia: Preliminary Results of Some Genealogical Research.* Can J Neurol Sci, 1976; 3: 303-306.

Bouchard, G., Laberge, C., Scriver, C.R. *Reproduction démographique et transmission génétique dans le nord-est de la province de Québec (18ième et 20ième siècles).* Revue européenne de démographie, 1988; 4:39-67

Cao, A., Cianchetti, C., Signorini, E., Loi, M., Sanna, G., De Virgilis, S. *Agenesis of the Corpus Callosum, infantile Spasm, Spastic Quadriplegia, Microcephaly and Severe Mental Retardation in Three Siblings.* Clin Genet, 1977; 12:290-296.

Chapman, A.M., Jacquard, A. *Un isolat d'Amérique Centrale- Les Indiens Jicaques du Honduras.* In: Génétique et population, I.N.E.D. Paris, PUF, 1971.

CORAMH. *Agénésie du corps calleux avec polyneuropathie sensorimotrice.* Chicoutimi, 1983.

De Braekeleer, M. *Les maladies autosomales récessives.* Dans: Bouchard G., De Braekeleer, M. (dir) *Histoire d'un génome.* Presses de l'université du Québec, Sillery, 1991a, pp. 427-459.

De Braekeleer, M. BELGE. *Un ensemble d'analyse génétique des généalogies.* SOREP, 1991b, III-C-64.

De Braekeleer, M., Larochelle, J. *Genetic Epidemiology of Hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean.* Am J Hum Genet, 1990; 47:302-307.

De Braekeleer, M., Smith, B. *Two Methods for Measuring the Non-randomness of Chromosome Abnormalities.* Ann Hum Genet, 1988; 52:63-67.

De Braekeleer, M., Smith, B., Lin, C.C. *Fragile Sites and Structural Rearrangements in Cancer.* Hum Genet, 1985; 69:112-116.

De Jong, J.G.Y., Delleman, J.W., Houben, M., Manschot, W.A., De Minjer, A., Mol, J., Sloof, J.L. *Agenesis of the Corpus Callosum, Infantile Spasms, Ocular Anomalies, (Aicardi's Syndrome): Clinical Pathological Findings.* Neurology, 1976; 26:1152-1156.

Dennis, J., Bower, B.D. *The Aicardi Syndrome.* Dev Med Child Neurol, 1972; 14:382-390.

Diamond, J.M., Rotter, J.I. *Observing the Founder Effect in Human Evolution.* Nature, 1987; 329:105-106.

Dogan, K., Dogan, S., Lovrencic, M. *Agenesis of the Corpus Callosum in Two Brothers.* Lijec Vjesn, 1967; 89:377-385.

Gauvreau, D., Bourque, M. *Mouvements migratoires et familles: le peuplement du Saguenay avant 1911.* Revue d'Histoire de l'Amérique française, 1988; 42:167-192.

Giasson, F. *Epidemiologie génétique de l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay dans le nord-est du Québec.* Mémoire de maîtrise en médecine expérimentale, 1992, Université Laval/Université du Québec à Chicoutimi.

Gradie, M., Gauvreau, D. *Migration and Hereditary Disease in the Saguenay Population of Eastern Quebec.* International Migration Review, 1987; 21:592-608.

Guazzi, G.C., Stoppoloni, G., Ventruto, V., Di Iorio, G. *Immaturité neuronale corticale avec agénésie des grands commissures interhémisphériques et hypoplasie des voies optico-pyramidales chez trois enfants issus d'une même famille.* Acta Neurol (Napoli), 1974; 39:659-674.

Henneaux, J. *Malformations vertébrales et division palatine chez deux soeurs, associées chez l'une d'elles, à une agénésie du corps calleux.* Schwez Arch Neurol Psychiat, 1956; 77:433-441.

Jacquard, A. *Structures génétiques des populations.* Masson, Paris, 1970, 399 pages.

Jacquard, A. *Evolution du patrimoine génétique des Kel Kummer.* Population, 1972; 783-800.

Jacquard, A. *Génétique des populations humaines.* PUF, Paris, 1974, 220 pages.

Jacquard, A. *Concepts en génétique des populations.* Masson, Paris, 1977, 129 pages.

Jacquard, A. *Eloge de la différence.* Seuil, Paris, 1978, 193 pages.

Jetté, R. *Dictionnaire généalogique des familles du Québec des origines à 1730.* Presses de l'Université de Montréal, Montréal, 1983, 1176 pages.

Jilly, D.H. *Personal Communication.* Cité dans Naiman et Fraser (1955).

Larbrisseau, A., Vanasse, M., Brochu, P., Jasmin, G. *The Andermann Syndrome: Agenesis of the Corpus Callosum Associated with Mental Retardation and Progressive Sensorimotor Neuropathy*. Can J Neurol Sci, 1984; 11:257-261.

Lynn, R.B., Buchanon, D.C., Fenichel, G.M., Freeman, F.R. *Agenesis of the Corpus Callosum*. Arch Neurol, 1980; 37:444-445.

Malécot, G. *Probabilité et hérédité*. Cahier INED, PUF, Paris, 1966, 356 pages.

Mathieu, J., Bédard, F., Prévost, C., Langevin, P. *Neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec ou sans agénésie du corps calleux: étude radiologique et clinique de 64 cas*. Can J Neurol Sci 1990; 17:103-108.

Mayr, E. *Populations, espèces et évolution*. Hermann, Paris, 1974, 496p.

McKusick, V.A. *Medical Genetic Studies of the Amish*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1978, 525p.

Menkes, J.H., Phillipart, M., Clark, D.B. *Hereditary Partial Agenesis of Corpus Callosum: Biochemical and Pathological Studies*. Arch Neurol, 1964; 11:198-208.

Morgan, K., Holmes, T.M. *Population Structure of a Religious Isolate. The Dariusleut Hutterites of Alberta*. Dans: M.H. Crawford and J.H. Mielke (dir.), *Current Developments in Anthropological Genetics. Vol.2, Ecology and Population Structure*. Plenum Press, New-York, 1982, pp.429-448.

Morissette, J. *La consanguinité dans la population de Charlevoix (1680-1852)*. Dans: Bouchard G., De Braekeleer, M. (dir) *Histoire d'un génome*. Presses de l'université du Québec, Sillery, 1991, pp. 107-120.

- Nagy, J.R. *Familial Agenesis of the Corpus Callosum with Sensorimotor Neuropathy: Genetic and Epidemiological Studies.* McGill University, Montreal, 1982, 69p.
- Naiman, J., Fraser, F.C. *Agenesis of the Corpus Callosum. A Report of two Cases in Siblings.* Arch Neurol Psychiatr, 1955; 74:182-185.
- Opitz,, J.M., Kaveggia, E.G. *The FG Syndrome. An X-Linked Recessive Syndrome of Multiple Congenital Anomalies and Mental Retardation.* Z Kinderheilk, 1974; 117:1-18.
- Ozdirim, E., Renda, Y. *Familial Corpus Callosum Agenesis.* Turk J Ped, 1978; 20:76-84.
- Philippe, P. *Epidémiologie pratique.* Edition Vigot Frères, Presses de l'Université de Montréal, Montréal, 1985, 182 pages.
- Pontbriand, B. *Mariages du comté de Portneuf (1679-1950).* Sillery, 1978.
- Plauchu, H., Bideau, A. *Epidémiologie et constitution d'un registre de population: A propos d'une concentration géographique d'une maladie héréditaire rare.* Population, 1984; 39:765-786.
- Roberge, C. *Répertoire des mariages de la paroisse St-Sauveur de Québec (1867-1971).* Société de généalogie de Québec, Québec, 1976.
- Roberts, D.F. *The Development of Inbreeding in a Island Population. Human Population, Genetic Variation and Evolution.* Laura Newell Morris (ed.), 1971, 500p.

Rosenthal-Wisskirchen, E. *Pathologish-anatomische und klinische Beobachtungen beim Balkenmangel mit besonder Berücksichtigung der Balkenlangsbundel.* Dtsch Z Nervenheilkd, 1967; 192:1-45.

Roy, R., Bouchard, G., Declos, M. *La première génération des Saguenayens.* Dans: Bouchard G., De Braekeleer, M. (dir) *Histoire d'un génome.* Presses de l'université du Québec, Sillery, 1991, pp. 163-186.

Saraux, H., Biais, B., Chatellier, P.H. *Anomalies oculaires et malformations des structures médianes du cerveau antérieur.* Ann Oculist (Paris), 1969; 202: 241-257.

Shapira, Y., Cohen, T. *Agenesis of the Corpus Callosum in Two Sisters.* J Med Genet, 1973; 10:266-269.

Simard, A., Kouladjian, K. *Description du programme MEDIC4 de construction automatique des généalogies.* Document SOREP III-C-45, Université du Québec à Chicoutimi, 1986.

Sutton, H.E. *Human Genetics.* Harcourt Brace Jovanowich Inc Publishers, Orlando, 1988.

Talbot, E.G. *Recueil de généalogies des comtés de Beauce-Dorchester-Frontenac (1625-1946).* Collège du Sacré-Coeur, Beauceville, 1948.

Tanguay, C. *Dictionnaire généalogique des familles canadiennes, la fondation de la colonie jusqu'à nos jours.* Editions Elysée, Montréal, 1984, 7 tomes.

Thompson E.A.T. *Ancestral Path of Genes: Inference and Prediction.* Dans Bouchard G. (dir.), *De la dynamique de la population à l'épidémiologie génétique.* Centre SOREP, Chicoutimi, 1988, pp.119-125.

Zellweger, H. *Agenesis Corporis Callosi*. Helv Paediatr Acta, 1952; 7:136-155.

Ziegler, E. *Bosartige familiare, fruhinfantile Krampfkrankheit, teilweisen verbunden mit familiarer Balkenaplasie*. Helv Paediatr Acta, 1958; 13:169-184.