

UNIVERSITÉ LAVAL

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

MARIE GAUTHIER

ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE DES ANÉVRISMES INTRACRANIENS
FAMILIAUX AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN.

AOUT 1992

Droits réservés



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.

RÉSUMÉ

Trois cent soixante-sept individus originaires du Saguenay Lac-Saint-Jean atteints d'anévrisme intracrânien constituent une population cible dans laquelle plusieurs paramètres ont été évalués ainsi que comparés à ceux de trois populations témoins.

Cette analyse nous permet de conclure que les coefficients d'apparentement et de consanguinité ne sont pas plus élevés dans le groupe anévrisme. Par contre les couples qui apparaissent dans de nombreuses ascendances distinctes dans le groupe cible sont différents de ceux retrouvés dans les groupes témoins. Cela nous permet de présumer de la présence d'un ou de plusieurs gènes amenant le développement d'un anévrisme intracrânien. De plus, l'incidence des anévrismes intracrâniens familiaux au Saguenay-Lac-Saint-Jean semble être plus élevée que dans d'autres populations.

La population cible semble constituée d'un ensemble d'individus dont l'anévrisme est dit sporadique et de d'autres individus dont l'anévrisme est dit familial.

Marie Gauthier

Marie Gauthier

De Braekeleer

Marc De Braekeleer

AVANT-PROPOS

La réalisation de ce travail s'est échelonnée sur deux années. Pendant cette période, certaines personnes m'ont été d'une aide précieuse. Je voudrais d'abord remercier le Docteur Marc De Braekeleer, mon directeur de mémoire, pour sa patience. L'encadrement qu'il a assuré tout au long de ce cheminement m'a permis de progresser graduellement sans rencontrer de difficultés majeures. De plus, son accueil chaleureux constant a beaucoup facilité les communications et échanges pourtant si nombreux, tout au long de cette étude.

Je voudrais maintenant souligner au lecteur qu'un travail comme celui-ci ne peut être accompli sans que les nombreuses heures employées ne soient prélevées parmi celles habituellement destinées au milieu familial. C'est pour cette raison que je veux remercier la personne dont le support affectif m'a permis d'achever ce mémoire sans abandonner en cours de route. Martin Beaulieu, mon conjoint, m'a été d'une aide d'autant plus précieuse qu'il a transposé la rédaction manuscrite de l'étude sur traitement de texte par ordinateur et produit la mise en page du document.

Je voudrais de plus remercier deux de mes amis qui partagent avec moi la passion de la biologie. D'abord Annie Potvin dont l'érudition m'a permis de rédiger ce texte avec le meilleur français possible et Marc Boudreau, qui est responsable de la présentation de certaines figures grâce à son expertise en matière de graphisme informatique.

TABLE DES MATIERES

Résumé.....	3
Avant-propos.....	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	7
Liste des figures.....	8
Introduction générale.....	9
Chapître I Présentation du sujet et objectifs de recherche.....	11
I.1 Incidence des anévrismes intracrâniens.....	11
I.2 Pathogénèse des anévrismes.....	13
I.3 Aspect clinique.....	14
I.4 Diagnostic.....	15
I.5 Traitement.....	16
I.6 Epidémiologie génétique.....	16
Chapître II Matériel et méthode.....	21
II.1 La région étudiée.....	21
II.2 La population étudiée.....	23
II.3 Méthodologie.....	26
II.3.1 Reconstitution généalogique.....	26
II.3.2 Consanguinité.....	27
II.3.3 Apparentement.....	29

Chapître III Résultats.....	31
III.1 Présentation des familles.....	31
III.2 Etude comparative anévrismes/témoins.....	42
Chapître IV Discussion.....	56
IV.1 Population étudiée.....	56
IV.2 Fiabilité des généalogies.....	57
IV.3 Consanguinité.....	61
IV.4 Apparentement.....	62
IV.5 Hypothèse.....	62
Conclusion générale.....	69
Bibliographie.....	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Coefficients moyens de consanguinité et d'apparentement pour chacun des groupes étudiés.....	43
Tableau 2	Nombre et distribution des mariages consanguins pour chacun des groupes étudiés	44
Tableau 3	Nombre d'individus reliés par différents liens de parenté pour chacun des groupes étudiés.....	45
Tableau 4	Nombre de couples et leurs fréquences d'apparitions respectives.....	46
Tableau 5	Nombre de couples fondateurs et leurs fréquences d'apparition respectives.....	47
Tableau 6A	Fréquence d'apparition des couples dans des ascendances distinctes (5 à 10 ascendances).....	49
Tableau 6B	Fréquence d'apparition des couples dans des ascendances distinctes (11 à 16 ascendances).....	50
Tableau 7	Fréquence d'apparition des couples communs à au moins 10 ascendants dans un des quatre groupes étudiés.....	52
Tableau 8	Entropie et variance pour chacun des groupes étudiés.....	53
Tableau 9	Proportion des cas familiaux obtenus dans plusieurs études mondiales.....	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Localisation du Saguenay-Lac-Saint-Jean.....	22
Figure 2	Sous-régions et micro-régions du Saguenay-Lac-Saint-Jean.	24
Figure 3	Consanguinité.....	28
Figure 4	Apparentement.....	30
Figure 5	Reconstitution de la famille 347941.....	32
Figure 6	Reconstitution de la famille 350011.....	33
Figure 7	Reconstitution de la famille 40813551.....	34
Figure 8	Reconstitution de la famille 416971.....	35
Figure 9	Reconstitution de la famille 417113.....	36
Figure 10	Reconstitution de la famille 417823.....	37
Figure 11	Reconstitution de la famille 421812.....	38
Figure 12	Reconstitution de la famille 820092.....	39
Figure 13	Reconstitution de la famille 820093.....	40
Figure 14	Reconstitution de la famille 842751.....	41
Figure 15	Pourcentage d'ancêtres identifiés.....	54
Figure 16	Problème relié à la reconstitution généalogique (profondeur maternelle réduite).....	59
Figure 17	Problème relié à la reconstitution généalogique (perte d'information maternelle).....	60
Figure 18	Histogramme d'âge de rupture.....	67
Figure 19	Courbe du nombre d'individus obtenus en fonction des âges à la rupture.....	68

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le Saguenay Lac-Saint-Jean, situé au nord du Québec est confronté depuis plusieurs années à de nombreuses maladies héréditaires qui ont atteint des prévalences élevées.

Dès 1980, Pampalon dans son livre sur la géographie de la santé du Québec identifiait la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean comme étant l'une des régions qui présentaient la plus forte mortalité par accidents cérébro-vasculaires.

Les deux autres régions de l'est du Québec ayant une surmortalité par accidents cardio-vasculaires étaient la région de Charlevoix qu'on considère comme la région fondatrice du Saguenay Lac-Saint-Jean et le comté de Kamouraska situé géographiquement sur la rive du fleuve Saint-Laurent opposée à la région de Charlevoix.

Cette surmortalité pourrait être due à une augmentation des hémorragies cérébrales au Saguenay-Lac-Saint-Jean. Depuis quelques années on observe dans cette région un nombre de plus en plus grand de familles dont certains individus sont porteurs d'anévrismes intracrâniens. L'observation de ces familles nous suggère qu'il pourrait exister un facteur génétique prédisposant certains individus d'une même famille à développer un anévrisme.

L'étude, tout en utilisant une approche cas-témoin, se penche sur les coefficients moyens d'apparentement et de consanguinité d'une population cible formée d'individus porteurs d'anévrismes intracrâniens, tous originaires du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Cette présente étude s'inscrit dans un cadre plus global qui cherche à mieux comprendre la problématique de la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

CHAPITRE I

Présentation du sujet et objectifs de recherche

I.1 Incidence des anévrismes intracrâniens.

Les recherches récentes portant sur les anévrismes intracrâniens s'interrogent sur la fréquence d'apparition de ces anévrismes dans la population ainsi que, de plus en plus, sur la cause probable de l'apparition d'un ou de plusieurs anévrismes chez un individu. Cette dernière interrogation est d'autant plus importante car elle suppose un facteur héréditaire responsable de l'apparition d'anévrismes intracrâniens chez plusieurs sujets d'une même famille.

Bien que depuis de nombreuses années les anévrismes intracrâniens aient été associés très étroitement aux hémorragies sous-arachnoïdiennes, il est important de signaler que celles-ci peuvent être provoquées par de multiples causes. La rupture de l'anévrisme intracrânien entraîne l'épanchement de sang dans l'espace sous-arachnoïdien mais la présence de sang à cet endroit n'est pas obligatoirement due à une rupture d'anévrisme.

L'incidence d'hémorragie sous-arachnoïdienne est de 6 à 10,9 cas par 100,000 habitants par année. La rupture d'anévrisme représente 77% de tous les cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne (Pakarien 1967). Par ailleurs, Weir estime que le taux de rupture d'anévrisme est d'environ 10 cas par 100,000 habitants par année pour les populations des pays développés (Weir 1987). Mohr rapporte une incidence de 3,9 à 19,4 cas par 100,000 habitants par année, avec une moyenne de 11 cas par 100,000 habitants par année (Mohr 1986).

Rosenorn rapporte une incidence moyenne d'hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme intracrânien de 10 cas par 100,000 habitants par année, en se référant aux 13 séries les plus citées dans la littérature (Rosenorn et al. 1988).

Étant donné que les chances de découvrir un anévrisme sont liées à sa probabilité de rupture et qu'il est généralement accepté que seulement 20% à 25% des anévrismes se rompent, l'incidence réelle des anévrismes intracrâniens dans une population risque d'être nettement sous-estimée.

Plusieurs études réalisées à partir de grandes séries d'autopsies ont été publiées. Il existe, dans les cas rapportés dans la littérature, des écarts très importants dans la prévalence des anévrismes non rompus. Mc Cormick et Nofzinger ont identifié 300 anévrismes chez 216 individus lors de 2654 autopsies consécutives effectuées chez des patients âgés de plus de 1 an (Mc Cormick et Nofzinger 1965). Comme seulement 84 de ces anévrismes étaient rompus, Mc Cormick conclut que 8% de la population a un ou plusieurs anévrismes et que 72% des anévrismes ne se rompent jamais. Chason et Hindman rapportent une prévalence de 4,9% d'anévrismes à l'autopsie (137 anévrismes sont découverts à la suite de 2786 autopsies consécutives), dont 42% n'étaient pas rompus (Chason et Hindman 1958). Bannerman et ses collègues (1970) rapportent dans leur étude reliée à huit séries totalisant 51,360 autopsies, une prévalence d'anévrismes rompus de 1,1% et d'anévrismes non rompus de 0,3%.

Cependant, à la suite de la révision des 9 séries d'autopsies et des 4 séries neuroradiologiques les plus fiables, Rosenorn (1988) ramène cette prévalence d'anévrismes non rompus à 0,5%. Il estime même que cette nouvelle prévalence est peut-être encore trop élevée. Par ailleurs, ce même auteur a établi, à la suite de la révision de 14 séries rapportées dans la littérature, que le risque moyen de rupture d'un anévrisme est de 2% par année (écart de 0% à 6%). Ce risque apparaît constant selon les groupes d'âge et

de sexe. Ce risque moyen annuel de rupture, calculé à partir de séries cliniques, est identique à celui obtenu par calculs théoriques à partir des données épidémiologiques (une prévalence de 0,5% d'anévrismes non rompus et une incidence d'hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme de 10 cas par 100,000 habitants par année).

I.2 Pathogénèse des anévrismes

Les anévrismes intracrâniens que nous allons étudier sont appelés anévrismes sacculaires congénitaux par opposition aux anévrismes mycotiques, inflammatoires, athérosclérotiques et post-traumatiques. Ce type d'anévrisme est responsable de la majorité des hémorragies sous-arachnoïdiennes d'origine non-traumatique. Plusieurs études ont été menées afin de déterminer quelle est la cause d'apparition de ce type d'anévrisme.

Pour que l'anévrisme se forme, certains changements dans la paroi du vaisseau sanguin doivent se produire. Le principal changement se produit au site de jonction des artères où on observe une aplasie ou une hypoplasie de la couche musculaire de la paroi artérielle. La portion amincie et affaiblie de la paroi fait saillie vers l'extérieur et forme une tumeur vasculaire. Une prédisposition congénitale pourrait être à l'origine de cette dégénérescence vasculaire (Lozano et Leblanc 1987). Une autre hypothèse a été formulée afin d'expliquer l'apparition de l'anévrisme. Celle-ci suppose que l'anévrisme intracrânien pourrait être la manifestation d'une défectuosité localisée du tissu collagène élastique de la paroi artérielle. Cette faiblesse serait le résultat final d'un défaut local mésodermique apparu lors du développement embryonnaire de la vascularisation (Graf 1966).

Un autre facteur déterminant du développement de l'anévrisme est l'hypertension artérielle. Ce facteur augmente le risque d'apparition de la maladie. Andrew suggère que la combinaison des facteurs environnementaux

associés à une prédisposition héréditaire augmenterait la probabilité de développer un anévrisme intracrânien (Andrew 1977). Cela concorde avec ce que proposent Halal et Mohr (1983) lorsqu'ils soutiennent que la présence d'anévrismes intracrâniens chez plusieurs individus d'une même famille dépend ou bien d'un facteur héréditaire autosomal dominant avec une pénétrance réduite ou une expressivité variable, ou bien d'une condition d'origine polygénique multifactorielle.

I.3 Aspects cliniques

Les anévrismes intracrâniens surviennent chez 1,2% à 7,8% des individus en Amérique du Nord et seraient responsables de 28,000 hémorragies sous-arachnoïdiennes annuellement (Lozano et Leblanc 1987). Cela signifie qu'il n'y aurait que 20% à 25 % des anévrismes qui se rompent (Sahs 1983).

Même s'il ne se rompt pas, l'anévrisme peut provoquer des lésions en interrompant le flux sanguin ou en exerçant une pression sur les vaisseaux sanguins, les organes ou les os adjacents.

L'anévrisme peut apparaître à tout âge. Lorsque l'anévrisme apparaît en bas âge, ce qui est rare, il est habituellement beaucoup plus volumineux (Lozano et Leblanc 1987). L'âge moyen des individus qui présentent un anévrisme se situe entre 55 et 60 ans. Plusieurs anévrismes peuvent survenir chez le même individu: c'est ce qu'on appelle les anévrismes multiples. Ceux-ci apparaissent dans 25 % des cas. Lozano et Leblanc (1987) montrent qu'il n'y a pas de différences significatives entre la fréquence d'apparition d'anévrisme chez l'homme et celle qu'on observe chez la femme.

L'anévrisme moyen possède une dimension de 2 mm de largeur. Les techniques habituelles permettent de repérer les anévrismes lorsqu'ils

dépassent une dimension de 1 mm. De plus, il est évident que plus l'anévrisme est gros, plus les risques de rupture sont grands (Lebauge et al. 1988). Les deux localisations les plus fréquentes sont l'artère communicante antérieure et l'artère carotide dans sa position supra-clinoïdienne (Lebauge et al. 1988).

La plupart des anévrismes intracrâniens ne sont repérés que lorsqu'il y a rupture dans l'espace sous-arachnoïdien. Les anévrismes peuvent être aussi détectés fortuitement lors d'une angiographie ou d'une autopsie.

Quarante-cinq pourcent des individus qui subissent une rupture d'anévrisme ont des pertes de conscience brèves, 10 % d'entre eux subiront un coma

prolongé. Les nausées, vomissements et céphalées sont fréquents et l'individu peut présenter différents symptômes selon le site de localisation de l'anévrisme. Un certain nombre d'entre eux, estimé à 8 %, décéderont au travail ou à la maison, avant même de pouvoir se rendre à l'hôpital.

I.4 Diagnostic

La technique diagnostique la plus appropriée pour déceler la présence d'anévrismes intracrâniens s'avère être l'angiographie cérébrale. Puisqu'elle consiste à injecter une substance dans la circulation cérébrale, cette méthode invasive comporte certains risques; elle peut notamment entraîner la rupture d'un anévrisme toujours intact (Shuaib 1988).

L'angiographie cérébrale révèle les points de rupture dans 75 % à 90 % des cas. L'angiogramme demeure actuellement le meilleur instrument de détection des éventuels sites de rupture de l'anévrisme, de sa taille ou du nombre d'anévrismes présents le long de la circulation cérébrale.

I.5 Traitement

Lorsque l'anévrisme est décelé, le neurochirurgien procède habituellement à un "clipping" de l'anévrisme. En cas de rupture de l'anévrisme et d'hémorragie sous-arachnoïdienne, il n'y a pas de traitement causal immédiat possible.

Parmi les patients dont l'anévrisme s'est rompu, le pronostic est très faible. On évalue que 25 à 30 % de ces patients parviendront à une guérison totale, que de 15 à 25 % d'entre eux survivront mais présenteront des séquelles et que 45 à 50 % décéderont des suites de la rupture.

I.6 Épidémiologie génétique

Plusieurs études ont été menées afin de déterminer si une prédisposition génétique pouvait faire apparaître dans la population des aggrégations familiales d'individus souffrant d'anévrismes intracrâniens. La plupart des auteurs s'entendent pour parler d'une histoire familiale d'anévrismes intracrâniens lorsqu'il y a présence de deux individus atteints ou plus apparentés au 1^{er}, 2^{ième}, ou au 3^{ième} degré.

L'étude de Lozano (1987) entre autres permet de reconstituer 74 familles, à partir de 177 patients (Lozano et Leblanc 1987).

L'étude de Acosta-Rua montre l'existence de 6 familles à partir de 12 cas étudiés (Acosta-Rua 1978).

Plusieurs auteurs présentent l'étude d'une seule famille en y exposant les cas (Ullrich et Sugar 1960; Graf 1966; Beumont 1968; Kak 1970; Brisman et Abbassioun 1971; Edelsohn et al. 1972; Nagae et al. 1972; Hashimoto 1977; Acosta-Rua 1978; Fox et Ko 1980; Fox 1982; Halal et al. 1983; Berg et al. 1987). Toutes ces études nous amènent à nous interroger de plus en plus sur

les facteurs qui prédisposent ces individus à développer un anévrisme. En 1981, Pope et ses collègues montrent que parmi 12 patients souffrant d'anévrismes, 7 d'entre eux présentaient une déficience en collagène de type III. Cette déficience amènerait une fragilité de la paroi artérielle susceptible alors de développer un anévrisme. Ces individus auraient donc hérité d'une faiblesse artérielle (Pope et al. 1981).

Le rôle de l'hérédité dans la genèse de l'anévrisme a été clairement démontré dans certaines maladies comme le syndrome d'Ehlers-Danlos, le syndrome de Marfan, la maladie de Moya Moya, la dysplasie fibromusculaire, la coartation de l'aorte et le rein polykystique de l'adulte (Sahs 1983). La présence d'un ou de plusieurs anévrismes chez ces individus dépend des conditions pathologiques qui favorisent leur développement. La découverte d'un anévrisme intracrânien oblige le médecin à se questionner sur son origine. Dans un certain nombre de cas, une autre maladie héréditaire parmi celles énumérées plus haut sera découverte. En ce qui concerne les autres cas, l'histoire familiale est établie afin de déterminer s'il s'agit d'anévrisme familial ou sporadique.

Lorsqu'un patient est associé à d'autres individus souffrant d'anévrismes à l'intérieur d'une même famille, on parle alors d'anévrismes intracrâniens familiaux par opposition aux anévrismes sporadiques qui apparaissent chez des individus qu'on ne peut pas incorporer dans des familles. Norrgard, en Suède, a rapporté une aggrégation familiale chez 6,7% des cas d'anévrismes intracrâniens dans une série de 485 patients consécutifs présentant une hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme intracrânien (Norrgard et al. 1987). Ces cas familiaux (apparentés au 1^{er}, 2^{ième} ou 3^{ième} degré) étaient plus jeunes, avaient souvent des anévrismes multiples et présentaient fréquemment des anévrismes à un site différent des anévrismes intracrâniens non familiaux (moins d'anévrismes intracrâniens sur les artères communicante antérieure et communicante postérieure et plus d'anévrismes intracrâniens sur les artères carotide interne et cérébrale moyenne). Norrgard a calculé un taux de récurrence de 0,4% d'anévrismes

intracrâniens chez les autres membres des fratries concernées par les anévrismes intracrâniens familiaux. Il estime donc que les autres membres de ces fratries n'ont pas un risque accru de subir un anévrisme intracrânien. En effet, une étude anglaise (Crawford et Sarner 1965) rapporte que 0,4% de la population générale de moins de 60 ans subit une rupture d'anévrisme intracrânien.

Une autre indication de la prévalence des anévrismes intracrâniens familiaux nous est donnée dans une étude irlandaise de 337 cas d'anévrismes intracrâniens prouvés entre 1957 et 1965 (Chakravorty et Gleadhill 1966); parmi ceux-ci, ils ont retrouvé 6 cas (1,7%) familiaux (parents au premier degré) répartis dans trois familles. Quatre ans plus tard, le même groupe d'étude (Kak et Gleadhill 1970) rapporte 204 cas additionnels d'anévrismes intracrâniens dont 4 sont familiaux, ce qui porte la prévalence familiale à 1,8%. Toglia mentionne une série allemande publiée par Krayenbuhl et Yasargil dans laquelle on aurait retrouvé une prévalence familiale de 0,7% parmi 276 patients (Toglia 1972). L'apparition des anévrismes intracrâniens

chez les membres d'une même famille pourrait être beaucoup plus élevée qu'on ne le croit.

Certains auteurs ont tenté de comparer les anévrismes familiaux et sporadiques au point de vue clinique. Il existe une nette tendance, dans les cas familiaux, à présenter les symptômes de l'anévrisme à un âge beaucoup plus précoce. Hashimoto obtient dans son étude un pic de rupture d'anévrisme entre 30 et 39 ans pour les cas familiaux, tandis qu'il se situe plutôt entre 50 et 59 ans dans les cas sporadiques (Hashimoto 1977).

L'étude de Lozano et Leblanc (1987) montre que les porteurs d'anévrismes familiaux subissent une rupture d'anévrisme à un âge plus précoce (42-43 ans en moyenne) que les porteurs d'anévrismes sporadiques (51-54 ans en moyenne). Ils ont aussi comparé la taille des anévrismes rupturés; ils

ont découvert une rupture plus hâtive dans les cas familiaux, donc à une taille plus petite que dans les cas sporadiques. De plus dans cette même étude, les auteurs ont comparé la localisation de l'anévrisme chez les deux groupes de patients. Les anévrismes familiaux semblent apparaître moins souvent sur l'artère communicante antérieure que dans les cas sporadiques. De plus, les anévrismes ont deux fois plus de chances d'être localisés aux mêmes endroits chez les individus apparentés que chez les individus non-apparentés (Andrews 1977).

Il va sans dire que pour toute étude portant sur l'analyse familiale, plus le nombre de familles est élevé, plus l'étude devient intéressante et déterminante. Le travail présenté ici compte 367 individus. De plus, tous ces individus proviennent de la région du Saguenay- Lac-Saint-Jean, au Québec. Cette région est connue depuis de nombreuses années pour les recherches portant sur les maladies héréditaires; mentionnons les études réalisées sur la tyrosinémie, maladie héréditaire de type autosomal récessif, sur la dystrophie myotonique de type autosomal dominant, sur l'ataxie de Charlevoix-Saguenay de type autosomal récessif, ou encore sur la polyneuropathie sensorimotrice avec ou sans agénésie du corps calleux à transmission héréditaire de type autosomal récessif.

I.7 Objectifs de recherche.

I.7.1 Objectif général.

Contribuer à la compréhension de la problématique des anévrismes intracrâniens au Saguenay-Lac-Saint-Jean.

I.7.2 Objectifs spécifiques.

Étudier la consanguinité parmi la population atteinte d'anévrismes intracrâniens.

Étudier l'apparentement parmi la population atteinte d'anévrismes intracrâniens.

CHAPITRE II

Matériel et méthodes

II.1 La région étudiée

La région du Saguenay- Lac-Saint-Jean est un territoire compris entre le 70^{ième} et 73^{ième} degré de longitude Est et entre le 48^{ième} et le 49^{ième} degré de latitude Nord. La localisation du Saguenay- Lac-Saint-Jean dans la province de Québec est illustrée par la figure 1. Le centroïde de ce territoire est situé à quelque 200 kilomètres au nord de la ville de Québec. Il s'étend donc sur environ deux-cent vingt-cinq kilomètres d'est en ouest et une centaine du nord au sud. La région est divisée en trois grands secteurs. À l'ouest se trouve le vaste Lac Saint-Jean; un peu plus à l'est du premier secteur, caractérisée par la rivière Saguenay jusqu'à la Baie des Ha! Ha! se distingue le Haut Saguenay et le troisième secteur, la région du fjord du Saguenay s'étend de la Baie des Ha! Ha! jusqu'à l'embouchure de la rivière dans le fleuve Saint-Laurent. La figure 2 représente les trois secteurs de la région du Saguenay- Lac-Saint-Jean . Un trait distinctif caractérise la région du Saguenay Lac-Saint-Jean: c'est son isolement par rapport au reste du Québec. Cet isolement fut d'autant plus marquant jusqu'à la fin du XIX^{ième} siècle où les routes carrossables étaient peu praticables et la rivière elle même gelée cinq mois par année.

De plus la région du Saguenay Lac-Saint-Jean peut se subdiviser en sept micro-régions désignées du nom de la principale agglomération rapprochée: Alma, Roberval, Dolbeau-Mistassini, Saint-Ambroise, Chicoutimi et La Baie. La dernière micro-région regroupant plusieurs petites municipalités

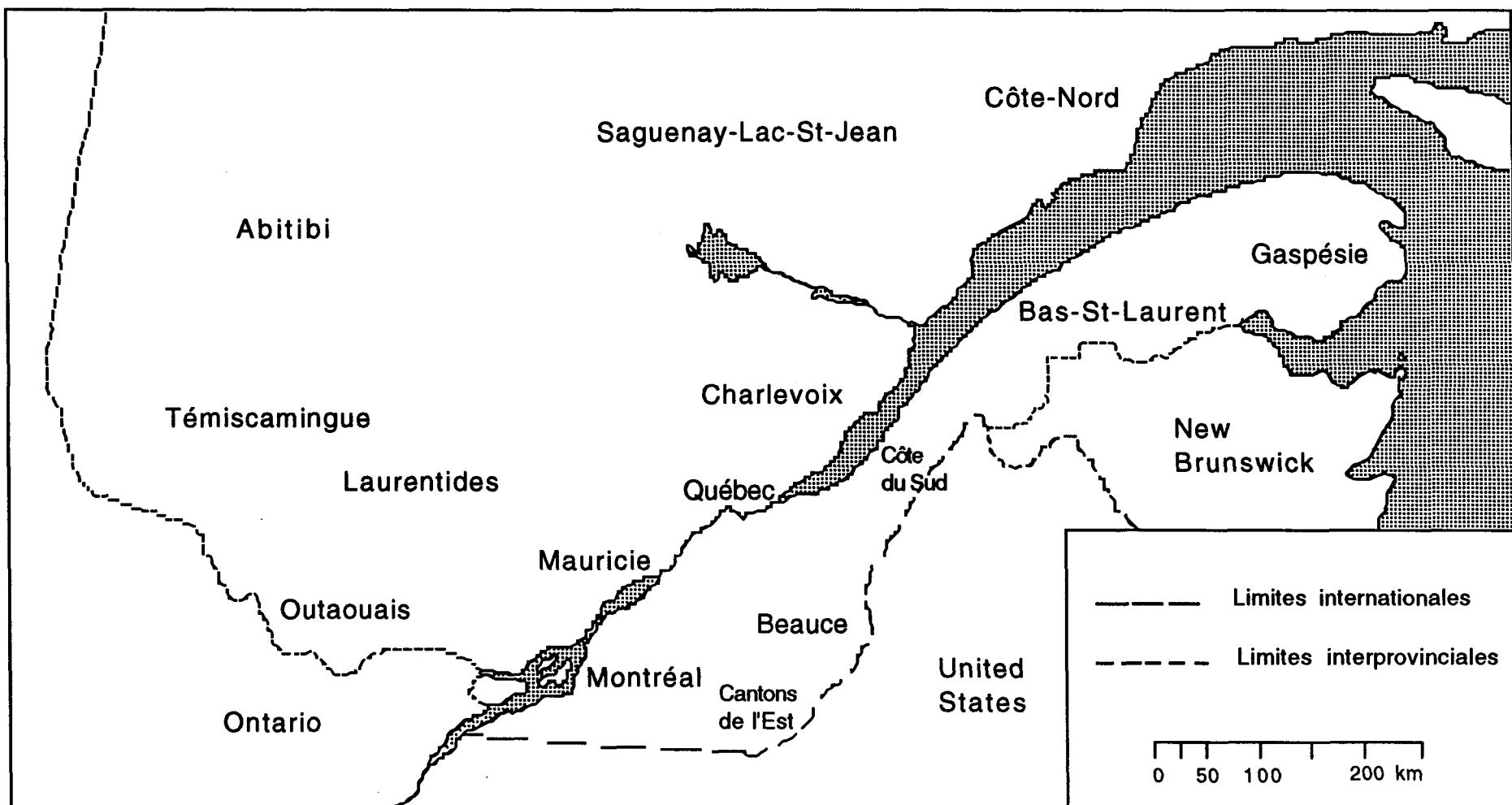


Figure 1: Localisation du Saguenay - Lac - Saint -Jean

se nomme le Bas Saguenay. Ces sept sous-régions sont identifiées sur la figure 2.

Au début de la colonisation du territoire québécois, le haut taux de natalité permet l'occupation rapide des terres bordant le fleuve St-Laurent. Certains de ces individus migrent vers la région de Charlevoix. C'est une migration de type familial accompagnée d'un fort apparentement des fondateurs de Charlevoix (Jetté et al. 1991). Cette population augmente rapidement. Les terres agricoles sont limitées et bientôt, au milieu du 19^{ème} siècle, la pression socio-économique incite plusieurs familles à quitter la région de Charlevoix pour s'établir ailleurs. C'est ainsi qu'à partir de 1838 plusieurs centaines de familles viennent s'établir au Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Le caractère familial de cette émigration vers le Saguenay-Lac-Saint-Jean suggère que ces individus ont amené les mêmes allèles dans la nouvelle population. Le haut taux de natalité et la mobilité géographique des habitants ont contribué à distribuer ces allèles dans l'ensemble de la nouvelle population. Malgré un solde migratoire négatif dès 1870, la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean s'est accrue très rapidement de 5 000 habitants en 1852 à 50 000 en 1911 pour en arriver à près de 300 000 actuellement. C'est probablement ces raisons qui expliquent la prévalence élevée de certaines maladies héréditaires dans la région du Saguenay Lac St-Jean.

II.2 La population étudiée

Le projet d'étude concernant les anévrismes intracrâniens familiaux a été initié en 1988 par le docteur Jean Mathieu, neurologue, qui avait à cette époque identifié 9 fratries dans lesquelles on retrouvait au moins deux individus atteints d'anévrismes intracrâniens (Mathieu et al. 1989).

Suite à ces premières observations, un groupe de trois personnes constitué du Docteur Jean Mathieu, du Docteur Léo Cantin, neurochirurgien et

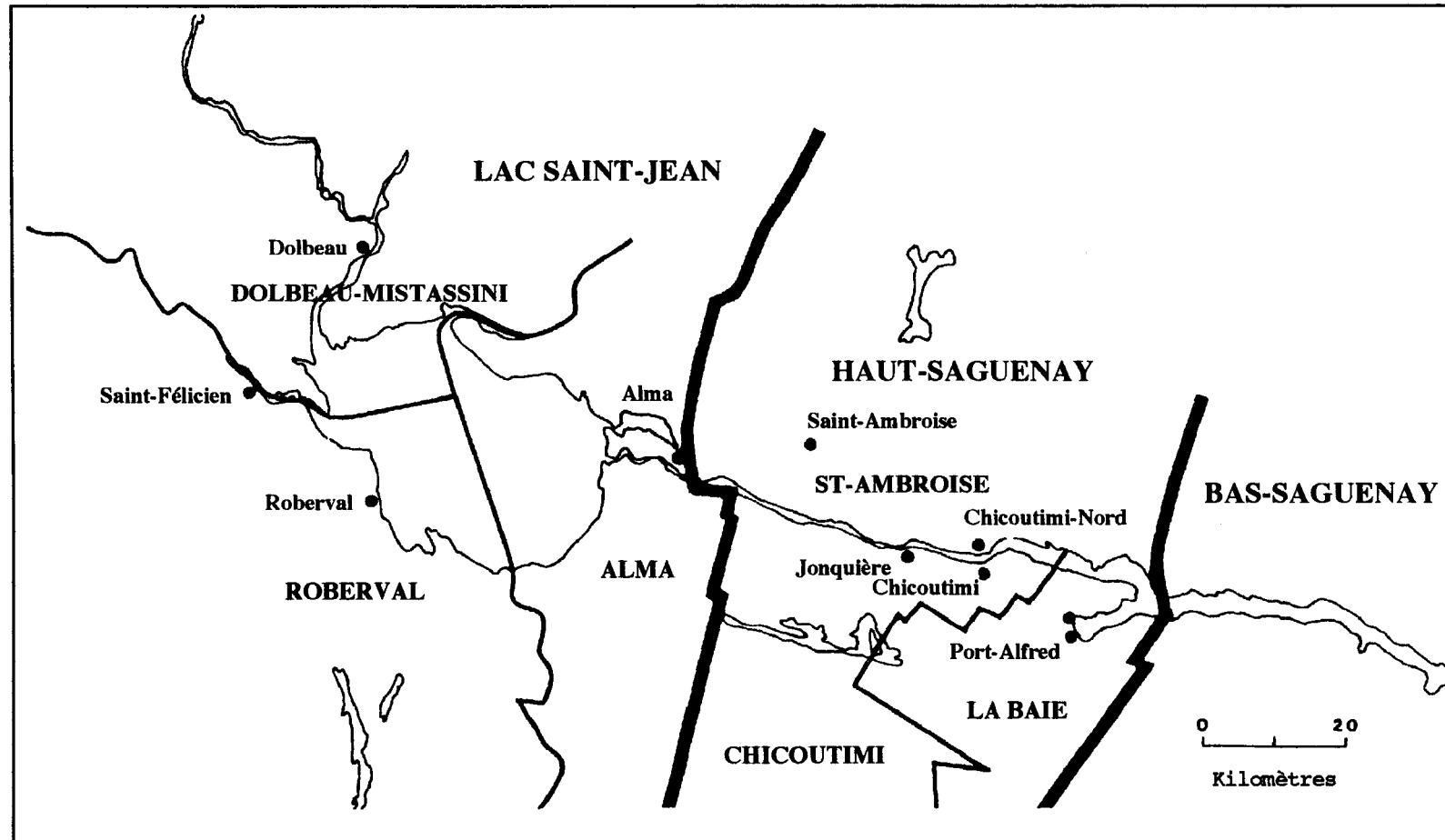


Figure 2. Sous-régions et micro-régions du Saguenay - Lac -Saint - Jean

du Docteur Marc De Braekeleer, généticien, est formé. Ils mettent sur pied un projet collaboratif afin d'explorer plus attentivement les données concernant ce problème.

C'est en été 1989 que le groupe engage deux étudiants en médecine afin de travailler aux archives de l'Hôpital de Chicoutimi. Leur travail consiste à extraire tous les dossiers des individus ayant eu une hémorragie cérébrale. À partir de ces dossiers, ces étudiants ont identifié les individus ayant eu une rupture d'anévrisme intracrânien les ayant mené à un diagnostic d'hémorragie cérébrale sous-arachnoïdienne. D'autres dossiers ont été retenus lors de cette étude; ce sont les dossiers concernant les individus qui ont présenté un anévrisme intracrânien non rupturé. Les hémorragies sous-arachnoïdiennes sans preuve d'anévrisme ont aussi été retenues car un grand nombre d'entre elles est dû à une rupture d'anévrisme.

En été 1990, un étudiant en médecine poursuit l'étude afin de mettre à jour les données obtenues en 1989. Cet étudiant parcourt également les archives des autres hôpitaux de la région, c'est-à-dire les hôpitaux de La Baie, de Dolbeau, de Roberval, d'Alma, de Métabetchouan et de Jonquière.

Pendant cette même année le Docteur Jean-Marie Bouchard, neurochirurgien à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus de Québec, se joint au groupe afin de récupérer les dossiers d'hémorragies cérébrales d'individus qui ont été examinés uniquement à Québec. Les cas retenus pour l'étude sont obligatoirement des individus qui sont originaires du Saguenay-Lac-Saint-Jean, qu'ils y habitent ou non.

À partir de chaque dossier, une fiche informatique a été créée. Elle comprend notamment le nom de l'individu ainsi que son prénom, la date de naissance, le lieu de résidence ainsi que le lieu de naissance si cela est possible. De plus, cette fiche contient également les noms et prénoms du père et de la mère de l'individu et éventuellement, le nom de son conjoint. Il est très

important de rappeler que les seuls individus retenus pour l'étude sont ceux dont on a la certitude quant à leur origine régionale, et ceux dont un anévrisme intracrânien a été prouvé lors du diagnostic. La fiche-type utilisée pour la compilation des données est présentée à la fin du chapitre.

II.3 Méthodologie

II.3.1 Reconstitution généalogique

C'est en été 1991 qu'à partir de ces données informatisées sur l'ensemble des individus retenus qu'un fichier généalogique est créé. Ce fichier est bâti rapidement grâce au procédé de reconstitution automatique des familles mis au point à SOREP (Université du Québec à Chicoutimi).

Cette reconstitution familiale est basée sur le rapprochement des actes concernant les mêmes individus. Ce sont les actes de baptême, de mariage et de sépulture qui sont retenus afin d'obtenir les informations concernant les individus. Chaque individu est relié à une mention de couple dans laquelle sont rattachées des informations relatives aux enfants (prénoms), aux lieux, aux dates etc. À cette fin, chaque mention de couple contenue dans un acte est prélevée et se voit accoler un numéro qui l'identifie. Ce système permet la reconstitution généalogique automatique des individus.

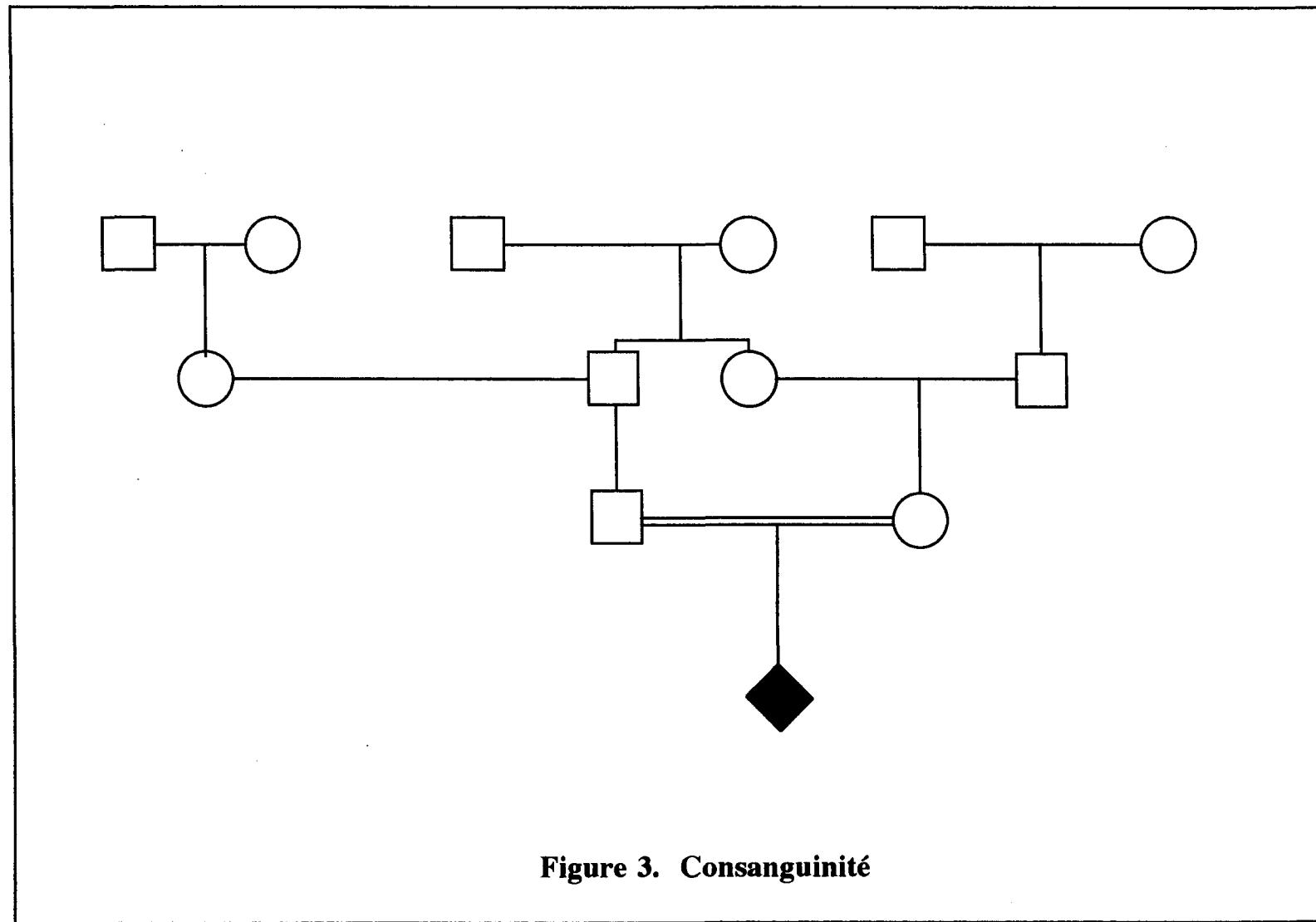
Afin de mener une étude comparative, trois groupes témoins ont été créés en fonction de trois critères d'appariement. Il s'agit du sexe, de la date et de la paroisse de naissance de l'individu. Ce troisième critère implique que l'individu recherché sera obligatoirement catholique et canadien-français puisque la paroisse de naissance est obtenue à partir de l'acte de baptême de l'individu.

Trois cents soixante-sept cas d'anévrisme ont été obtenus lors de l'enquête. Chaque groupe témoin est constitué du même nombre d'individus, où chacun de ceux-ci est apparié à un cas d'anévrisme par sa date de naissance, son lieu de naissance et son identité sexuelle. Cela nous a permis d'obtenir 4 fichiers de départ identifiés: ANÉVRISME pour le groupe étudié concernant les individus atteints, ANEVTEM I pour le premier groupe témoin, ANEVTEM II pour le deuxième et ANEVTEM III pour le troisième et dernier groupe témoin.

La reconstitution généalogique automatique de chacun des individus a été réalisée à la profondeur du Saguenay-Lac-Saint-Jean, (ce qui permet d'obtenir une reconstitution sur 5 à 6 générations) en utilisant le logiciel MEDIC 4 développé à SOREP. Ce logiciel permet également d'identifier les couples qui reviennent dans plus d'une ascendance, ou plus d'une fois dans une même ascendance. Il nous permet aussi d'identifier les fondateurs de la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean. On appelle fondateurs les personnes dont les parents n'apparaissent pas dans les généalogies de la région concernée. Il peut déterminer le nombre de générations obtenues à partir des individus des différents groupes étudiés. Le logiciel permet également de calculer les coefficients de consanguinité et d'apparentement des individus des différents groupes étudiés. Ces deux coefficients reflètent le degré d'identité des gènes par descendance.

II.3.2 Consanguinité

La consanguinité consiste, pour un individu donné, à reconnaître un ou plusieurs ancêtres communs à son père et à sa mère. Le calcul de ce coefficient nous permet de juger de la probabilité que les deux gènes qu'un individu possède en un locus soient identiques. La formule que l'on utilise pour évaluer le coefficient de consanguinité est: $F = \sum_i (1/2)^{n+p+1}$ où n = nombre de liens entre le père et un ancêtre i commun au couple et p = nombre de liens entre la mère et un ancêtre i commun au couple. La figure 3 représente une famille où il existe de la consanguinité.



On peut aussi, à partir d'un ensemble d'individus, évaluer le coefficient moyen de consanguinité pour l'ensemble de ces individus. Celui-ci se calcule de cette façon: $a = \sum p_i F_i$
où p_i = proportion de mariages ayant un coefficient de consanguinité F_i

II.3.3 Apparentement

On dit que deux individus sont apparentés si l'un est l'ancêtre de l'autre ou s'ils ont un ou plusieurs ancêtres communs. Le calcul du coefficient d'apparentement \emptyset permet de juger de la probabilité qu'un gène choisi au hasard chez un individu soit identique par descendance à un gène choisi au hasard, au même locus, chez un autre individu. La figure 4 illustre une famille où il existe de l'apparentement. La formule utilisée pour évaluer le coefficient d'apparentement est: $\emptyset = \sum_i (1/2)^{n+p+1}$
où n = nombre de liens entre P_1 (premier individu) et un ancêtre i , commun à P_1 et P_2
et p = nombre de liens entre P_2 (deuxième individu) et un ancêtre i , commun à P_1 et P_2

On peut aussi à partir d'un ensemble d'individus évaluer le coefficient moyen d'apparentement d'une population. Il se définit comme la moyenne de tous les coefficients d'apparentement (nuls ou non) de toutes les combinaisons possibles d'individus pris deux à deux.

Il est bien évident que les deux coefficients sont extrêmement reliés l'un à l'autre bien qu'ils ne signifient pas la même chose. D'ailleurs, on définit un individu consanguin comme étant issu du croisement entre géniteurs apparentés. Ces deux mesures restent relatives à l'information généalogique connue pour un individu donné. Si la profondeur généalogique est faible, il est peu probable de s'attendre à trouver des ancêtres communs.

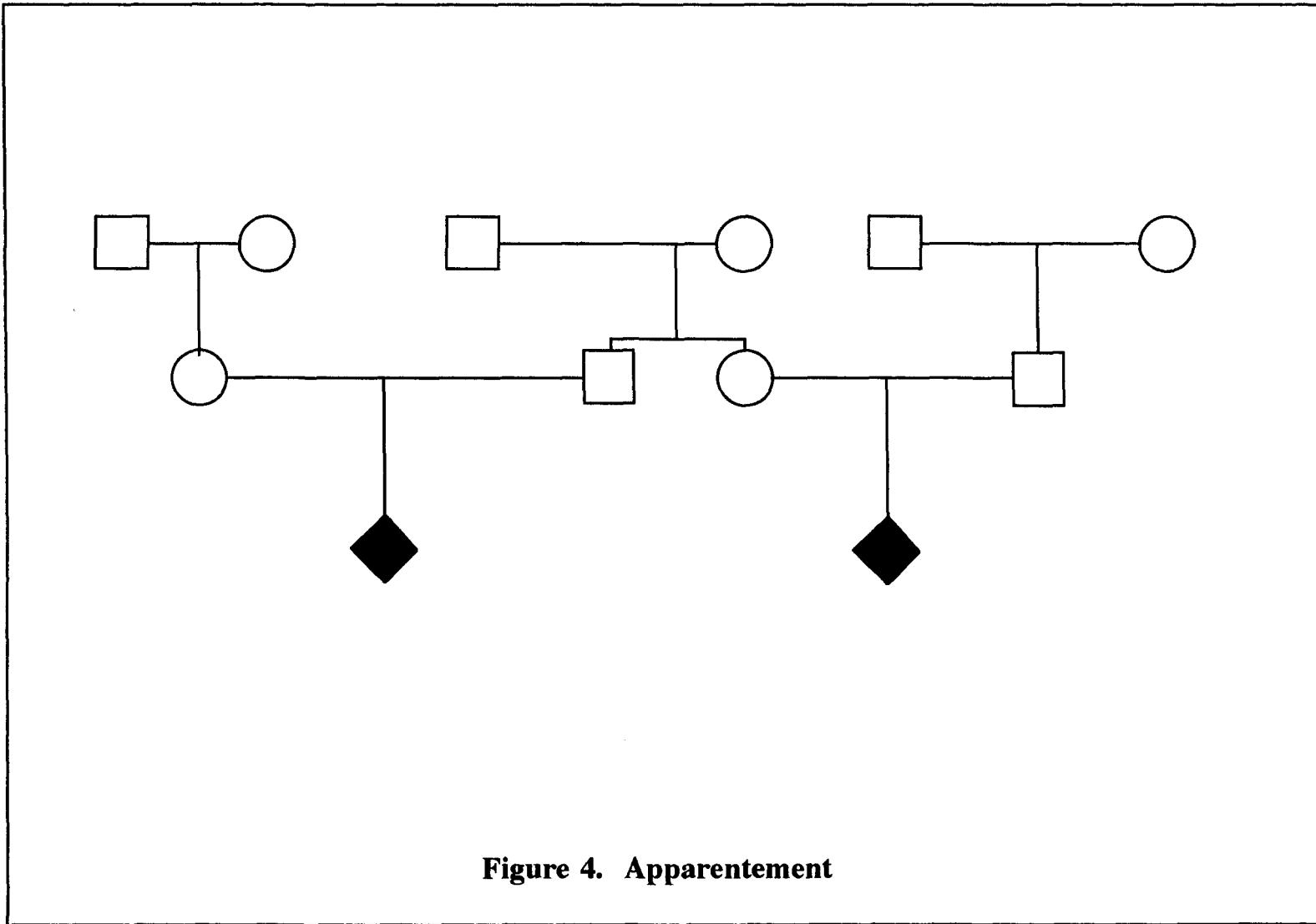


Figure 4. Apparentement

ANNEXE AU CHAPITRE 2

PROJET ANEVRYSMES SACCULAIRES FAMILIAUX

NO PATIENT _____

NOM _____ NO DOSSIER _____

ADRESSE _____ VILLE _____

CODE POSTAL _____ DATE DE NAISSANCE _____

NOM DU PERE _____ Jr _____ Ms _____ An _____

NOM DE LA MERE _____

LIEU DE NAISSANCE _____ SEXE(M/F) _____

NO TEL _____

MD TRAITANT _____

COMMENTAIRES

ANNEE D'HOSPITALISATION _____ HOP _____ AGE _____

DIAGNOSTIC (1. HSA sans anévrisme, 2. HSA par rupture d'anévrisme prouvé
3. Anévrisme non rupturé prouvé, 4. Hémorragie cérébrale
sans anévrisme, 5. Hémorragie cérébrale avec anévrisme
6. Autre) _____

ANEVRYSME(S) UNIQUE MULTIPLES NB

1. PREUVE(S): ANGIO CHIRURGIE PATHO

2. LOCALISATION: 1e _____

2e _____

3e _____

3. TAILLE: 1e _____ 2e _____ 3e _____

4. ANTECEDENTS PERSONNELS

(1. HTA, 2. Reins polykystiques, 3. Coarctation de l'aorte,
4. Ehlers-Danlos syndrome, 5. Marfan, 6. Autre pathol. du collagène
7. Dysplasie fibro-musculaire, 8. Autre) _____

Code pour taille :

1. < 1.0 cm

2. 1.0 - 2.5 cm

3. > 2.5 cm

5. HISTOIRE FAMILIALE D'ANEVRYSME (O/N) _____

DESCRIPTION _____

EVOLUTION CLINIQUE

CHIRURGIE (O/N) _____

CLIPPING ENROBAGE LIGATURE CAROTIDE

DRAINAGE HEMATOME DRAINAGE VENTRICULAIRE

AUTRE _____

GUERI DECES

SEQUELLES _____

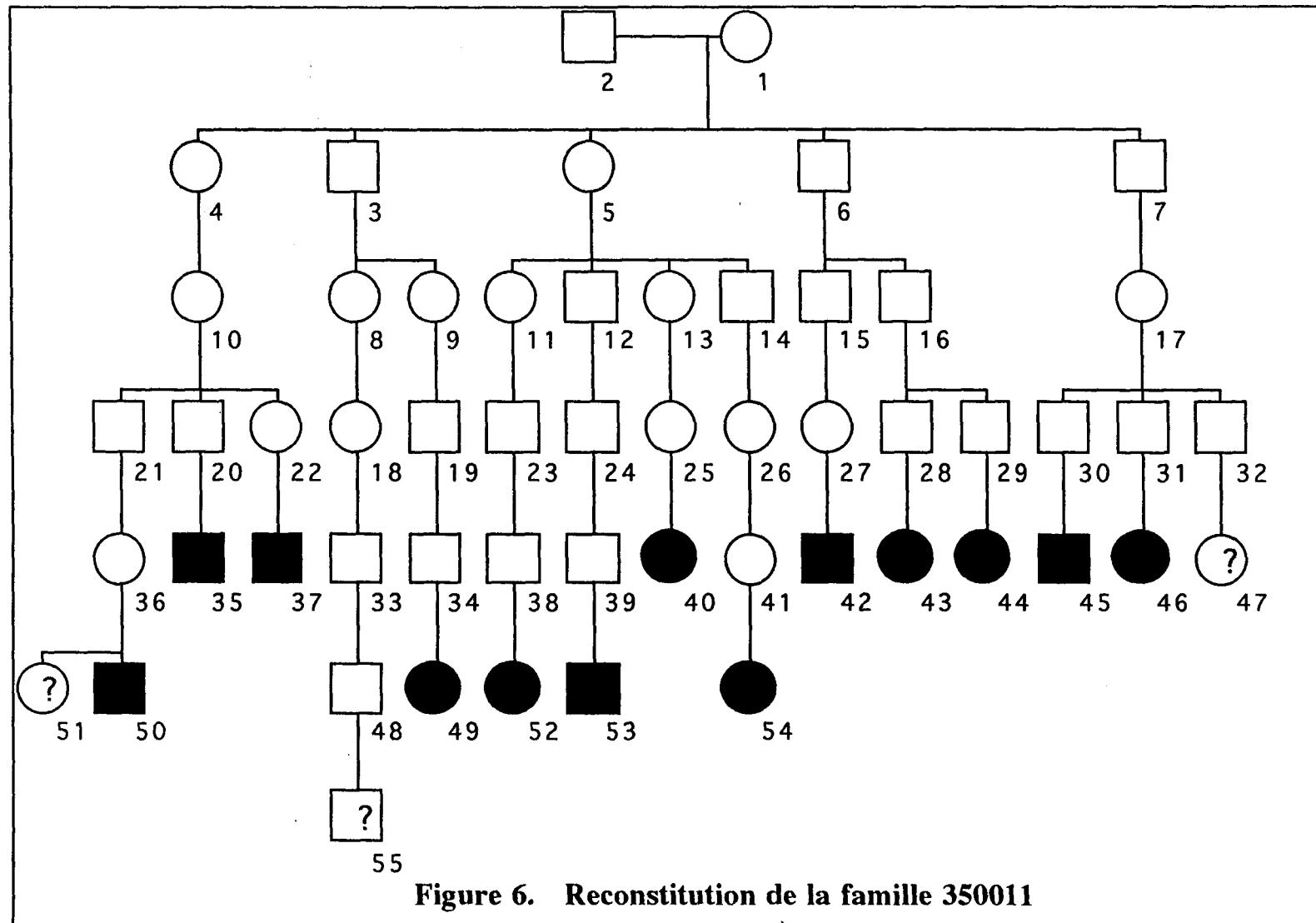
CHAPITRE III

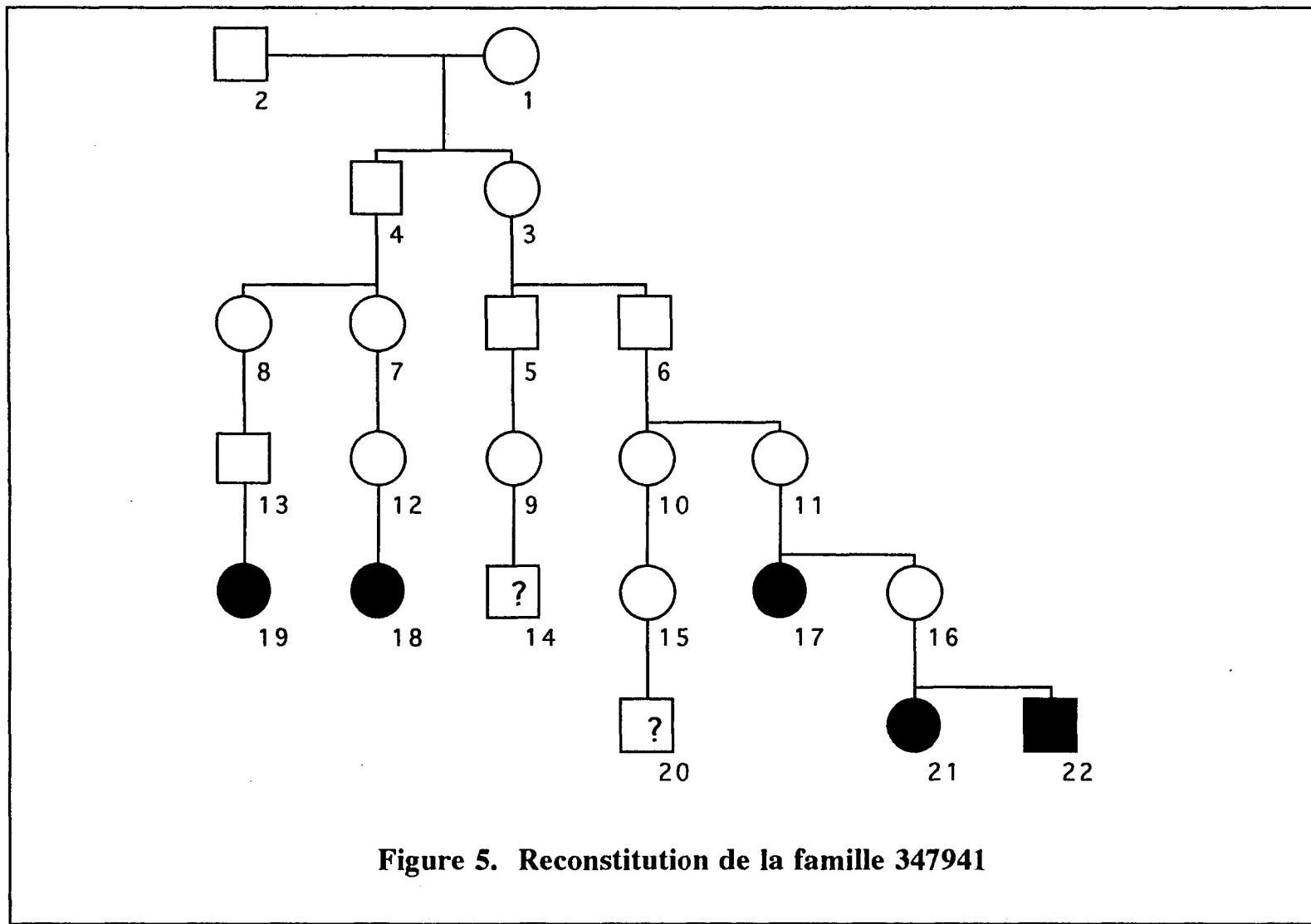
Résultats

Les résultats obtenus sont distribués dans deux sections différentes. Les résultats concernant les familles reconstituées sont présentés au début de ce chapitre. Les résultats concernant l'étude comparative avec les groupes témoins seront présentés par la suite.

III.1 Présentation des familles

Les individus appartenant au groupe d'étude sur les anévrismes intracrâniens ont été regroupés de façon à ce que l'on puisse visualiser les liens de parenté entre certains de ces individus. Cinquante-cinq familles ont été ainsi reconstituées. Elles regroupent de 5 à 16 individus qui sont tous reliés par des liens de parenté les ramenant à un couple-ancêtre commun ayant vécu au Saguenay-Lac- Saint-Jean. De petites familles comptant de 2 à 4 personnes atteintes ont aussi été reconstituées. Ces familles de petite taille présentent un intérêt particulier à cause du fort lien de parenté entre les individus atteints. Parmi ces 55 familles, 10 seulement sont présentées dans cette étude (figures 5 à 14). Elles constituent un échantillon représentatif de l'ensemble des 55 familles. L'information concernant certaines de ces familles a été recueillie en tenant compte des individus ayant subi une hémorragie sous arachnoïdienne sans que l'existence d'un anévrisme n'ait été prouvé. Les anévrismes sont identifiés dans les figures 5 à 14 par des carrés (hommes) et des cercles (femmes) noirs. Les hémorragies sous-arachnoïdiennes sans preuve d'anévrisme sont identifiées par un << ? >> dans les symboles (carrés ou cercles).





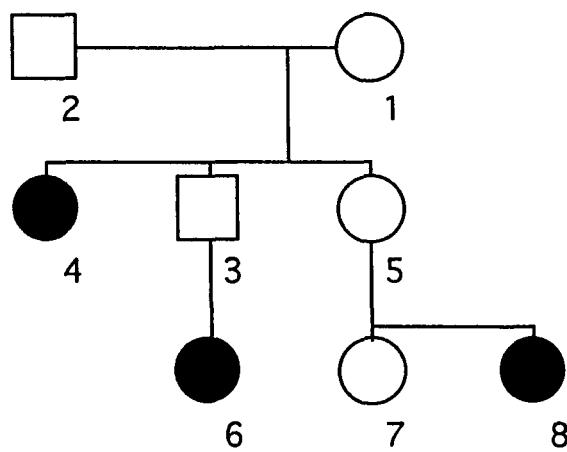
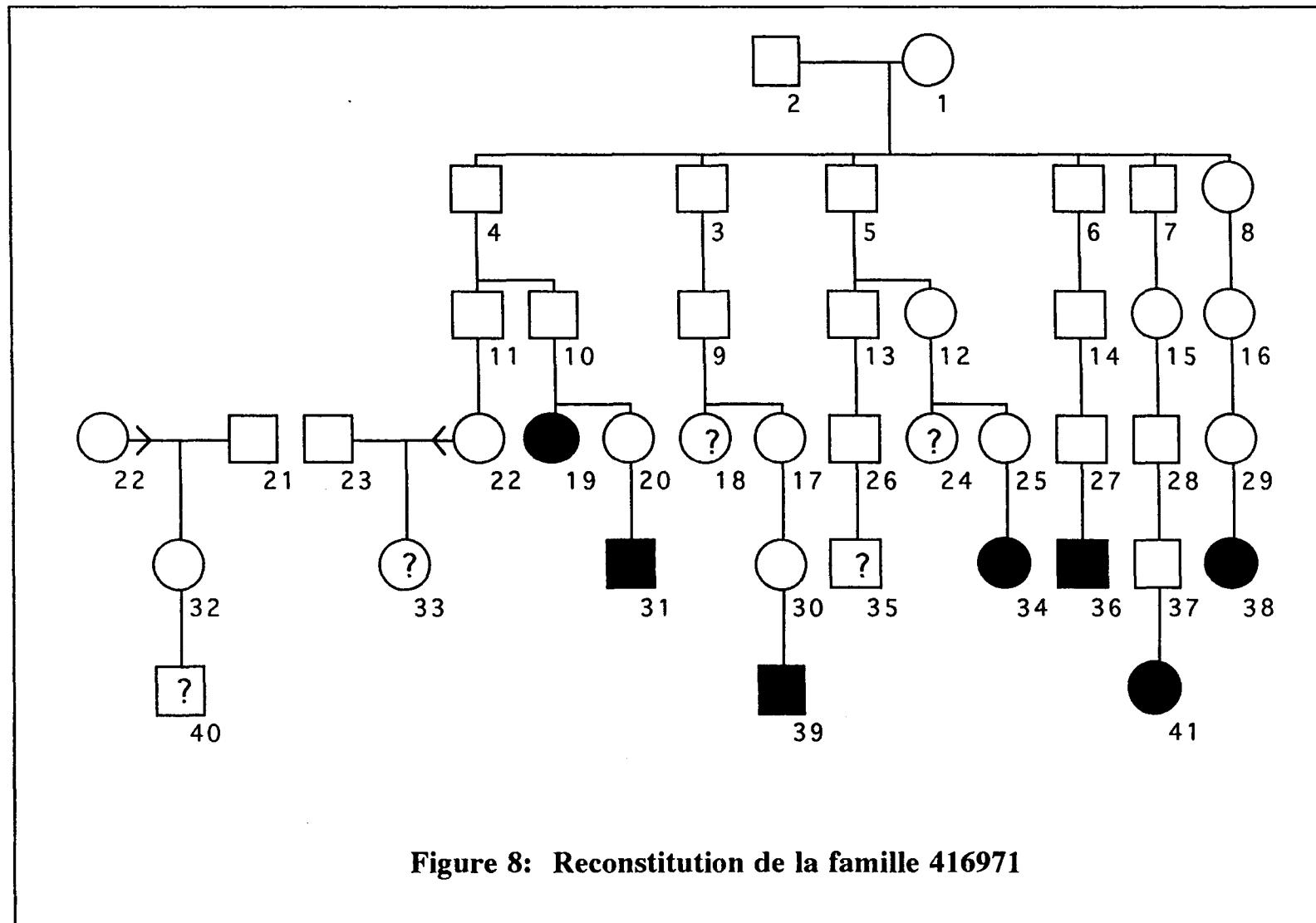
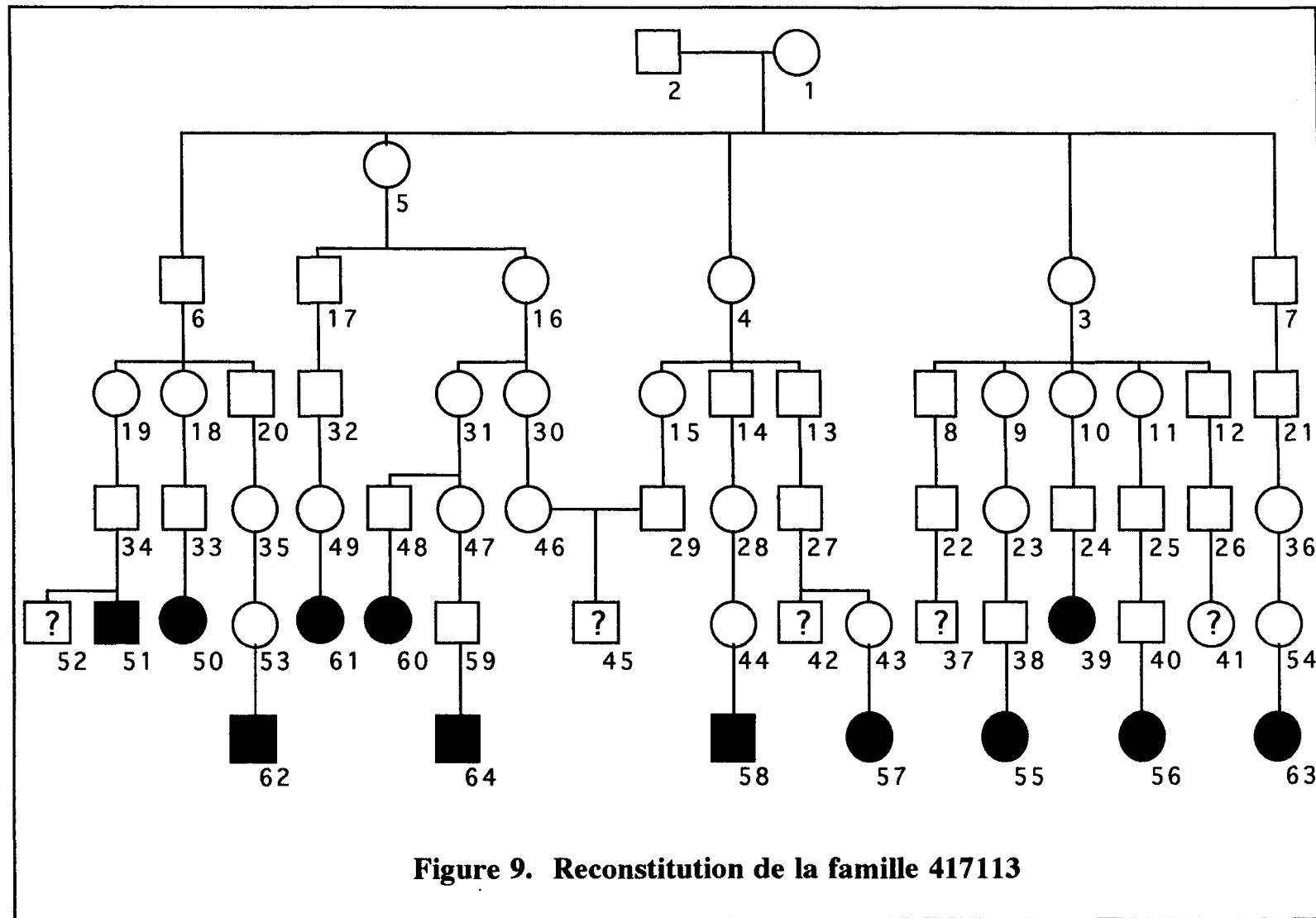
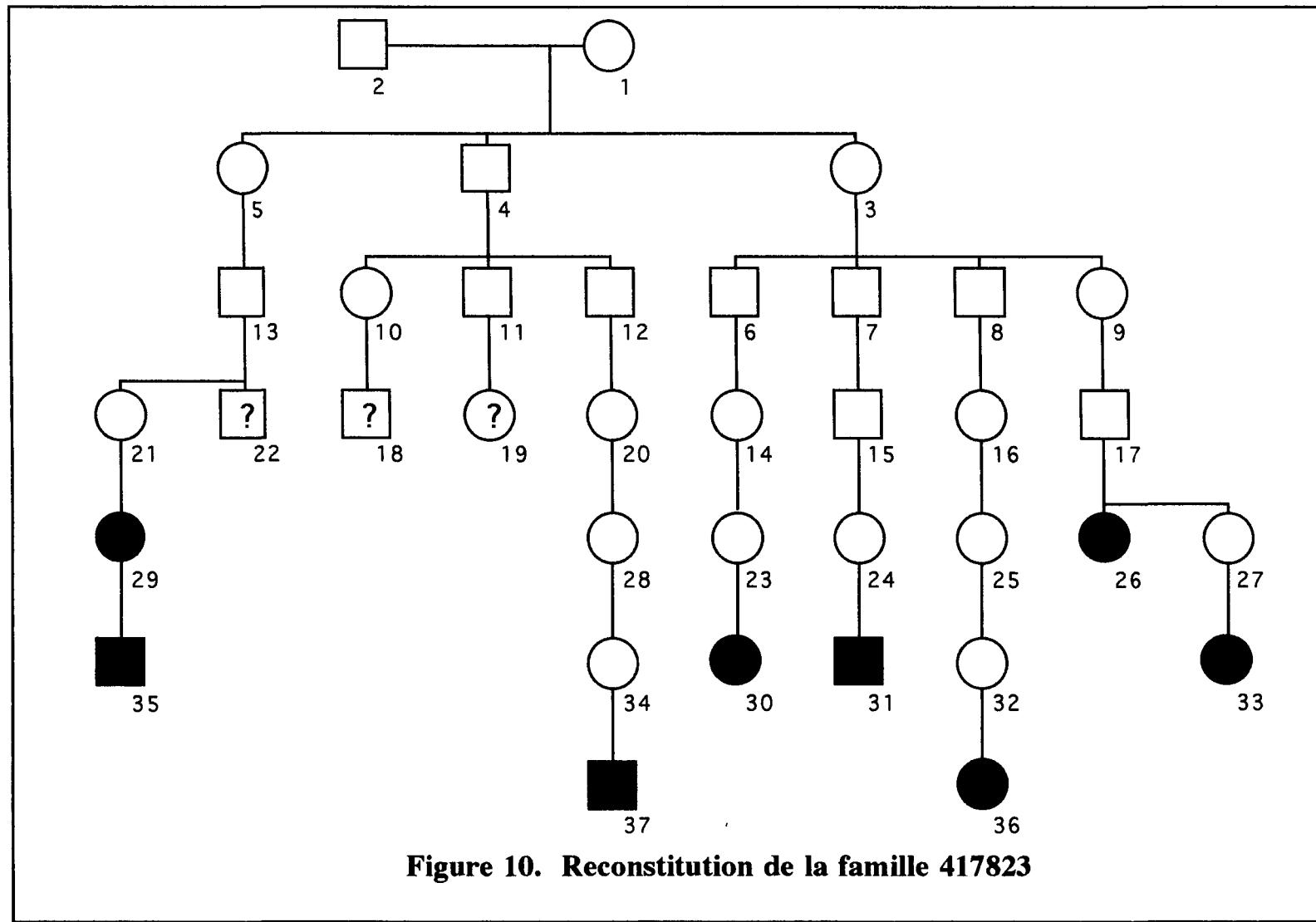


Figure 7. Reconstitution de la famille 40813551







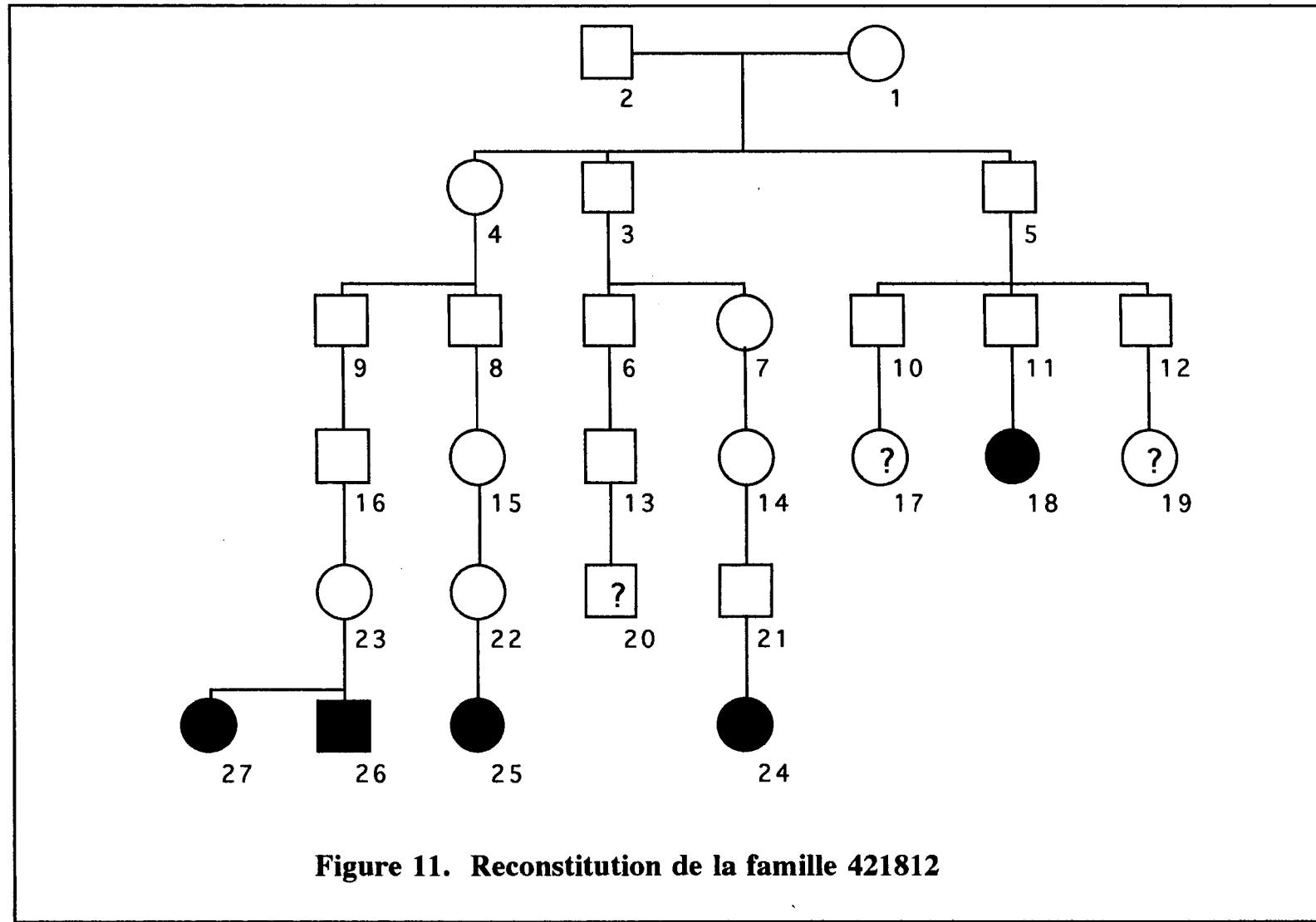
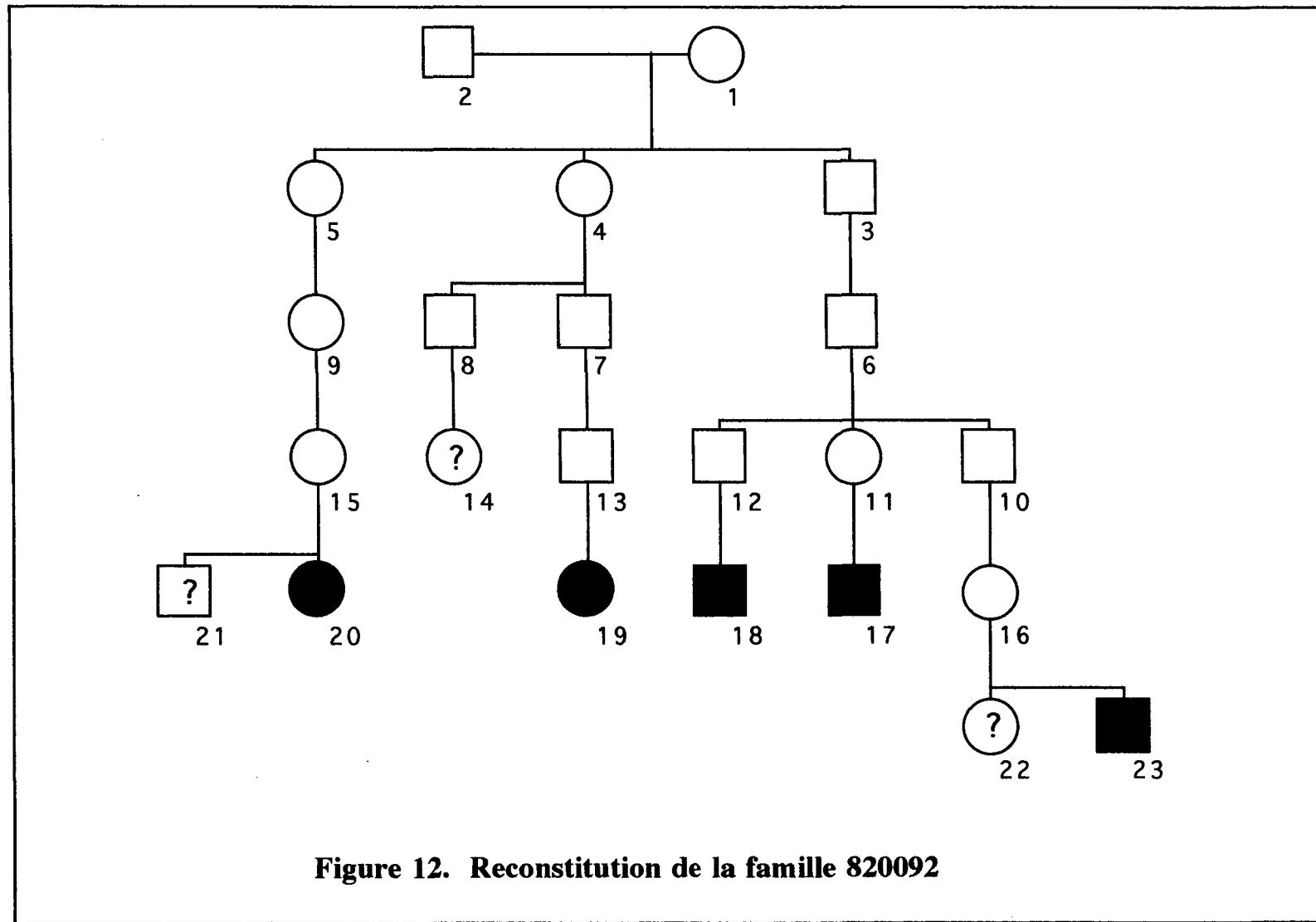
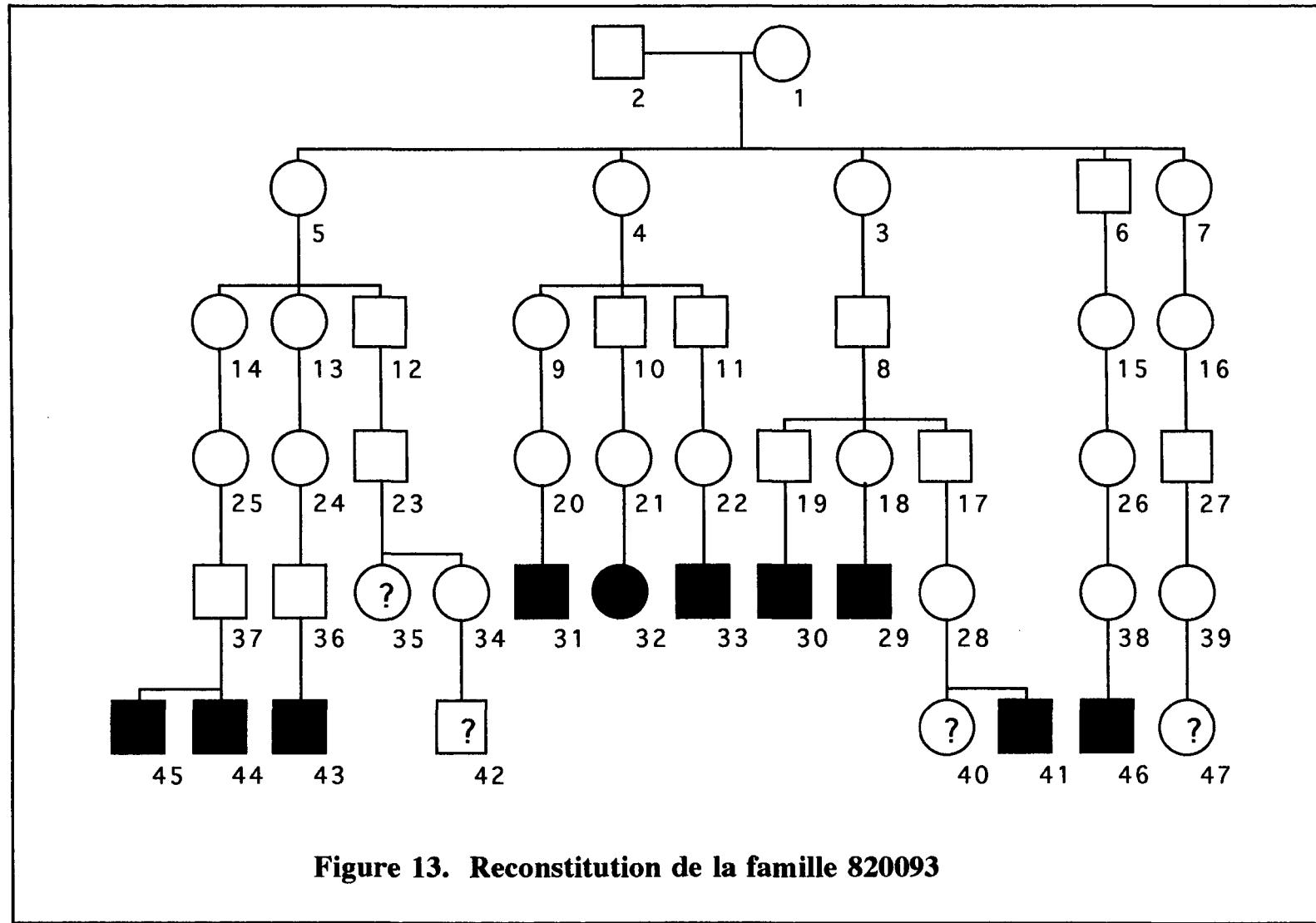
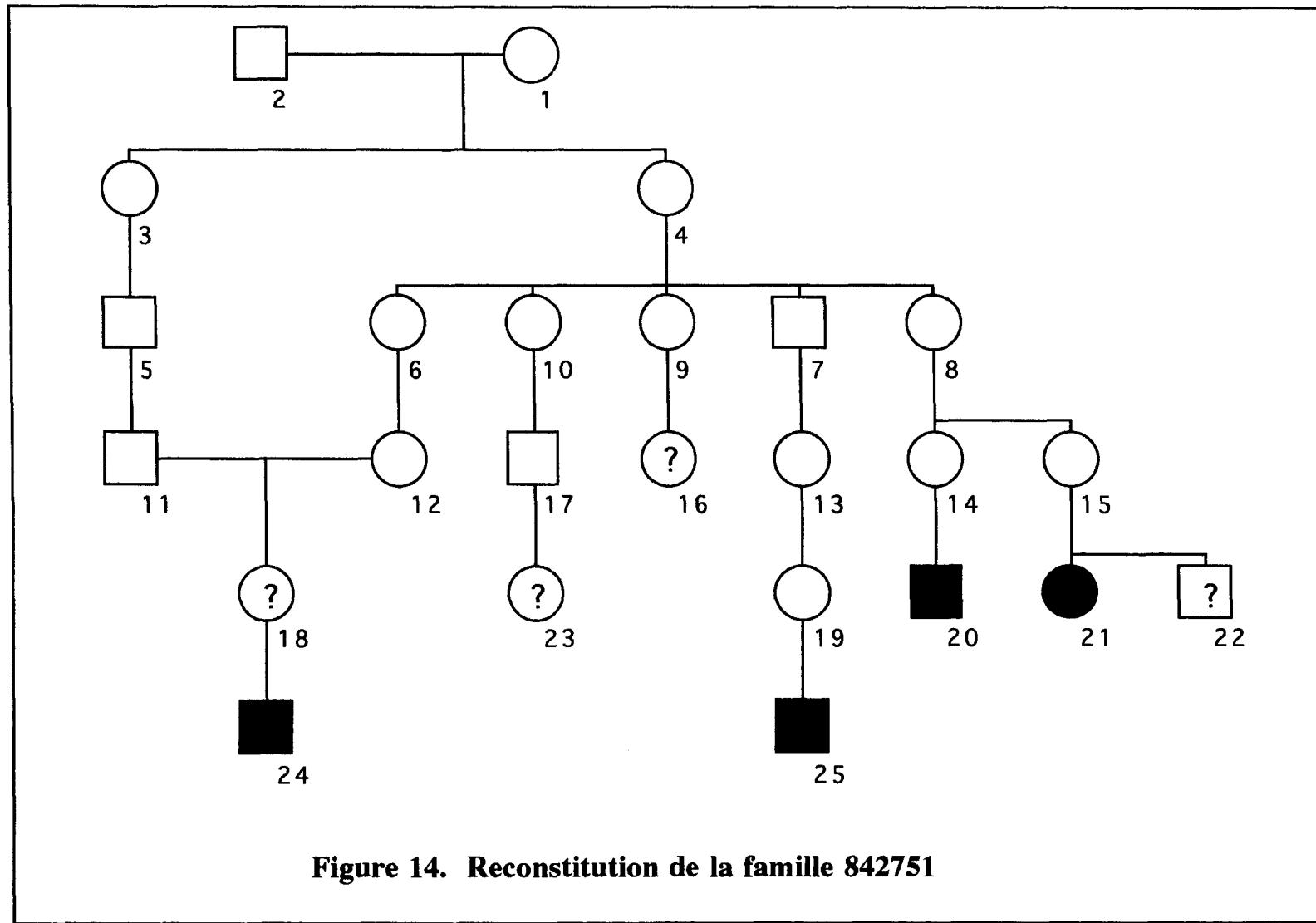


Figure 11. Reconstitution de la famille 421812







III.2 Etude comparative Anévrisme/témoins

Les coefficients moyens de consanguinité et d'apparentement ont été calculés pour les 4 groupes à l'étude. Les résultats sont présentés dans le tableau I. Les coefficients moyens de consanguinité et d'apparentement pour le groupe anévrisme sont de $7,15 \times 10^{-4}$ et de $2,21 \times 10^{-4}$ respectivement. Les trois groupes témoins présentent des valeurs qui sont dans le même ordre de grandeur que ceux du groupe anévrisme.

Le nombre et la distribution des mariages consanguins ont été évalués pour chacun des groupes à l'étude. Les résultats sont présentés dans le tableau 2. Seuls les mariages entre apparentés proches ont été retenus (cousins et petits-cousins). Seulement 12 mariages consanguins parmi les 367 mariages ont été mis en évidence. Parmi ceux-ci, il n'y avait qu'un seul mariage entre cousins (2:2). Les résultats obtenus pour les 3 groupes témoins sont du même ordre de grandeur que pour le groupe anévrisme.

Le nombre d'individus apparentés a été évalué pour chacun des groupes à l'étude. Les résultats qui sont présentés dans le tableau 3 portent sur 5 types de liens de parenté. Il s'agit des liens de parenté 1:1 (frère-soeur ou père/mère-fils/fille), 1:2 (oncle/tante-neveu/nièce), 2:2 (cousins), 2:3 (cousins-petits-cousins) et 3:3 (petits-cousins). Dans le groupe anévrisme, on retrouve 20 individus ayant des liens 1:1, 32 individus ayant des liens 1:2, 44 individus ayant des liens 2:2, 77 individus ayant des liens 2:3 et 177 individus ayant des liens 3:3. Les résultats obtenus pour les trois groupes témoins sont de même ordre de grandeur que pour le groupe anévrisme.

Le tableau 4 présente le nombre de couples avec leurs fréquences d'apparition respectives. Parmi ces couples, certains d'entre eux sont considérés comme couples fondateurs (voir chapitre 2). Le tableau 5 présente le nombre de couples fondateurs avec leurs fréquences d'apparition respectives.

TABLEAU I. COEFFICIENTS MOYENS DE CONSANGUINITÉ ET D'APPARENTEMENT POUR CHACUN DES GROUPES ÉTUDIÉS

GROUPES ÉTUDIÉS	COEFFICIENTS MOYENS DE CONSANGUINITÉ	COEFFICIENTS M O Y E N S D'APPARENTEMENT
ANÉVRISME	7.15×10^{-4}	2.21×10^{-4}
TÉMOINS ANEVTEM I	14.13×10^{-4}	3.19×10^{-4}
TÉMOINS ANEVTEM II	8.41×10^{-4}	2.47×10^{-4}
TÉMOINS ANEVTEM III	10.43×10^{-4}	1.84×10^{-4}
MOYENNE DES TÉMOINS	10.99×10^{-4}	2.5×10^{-4}

**TABLEAU 2. NOMBRE ET DISTRIBUTION DES MARIAGES CONSANGUINS
POUR CHACUN DES GROUPES ÉTUDIÉS**

GROUPES ÉTUDIÉS	LIENS DE CONSANGUINITÉ						TOTAL
	MARIAGE DOUBLE 2:2	MARIAGE 2:2	MARIAGE 2:3	MARIAGE 3:3	MARIAGE 3:4		
ANÉVRISME	—	1	2	7	2		12
TÉMOINS ANEVTEM I	—	4	5	5	2		16
TÉMOINS ANEVTEM II	1	1	3	1	—		6
TÉMOINS ANEVTEM III	1	1	4	4	1		11

TABLEAU 3. NOMBRE D'INDIVIDUS RELIÉS PAR DIFFÉRENTS LIENS DE PARENTÉ POUR CHACUN DES GROUPES ÉTUDIÉS

GROUPES ÉTUDIÉS	LIENS DE PARENTÉ				
	1:1	1:2	2:2	3:2	3:3
ANÉVRISME	20	32	44	77	177
TÉMOINS ANEVTEM I	28	34	80	97	169
TÉMOINS ANEVTEM II	26	19	74	96	183
TÉMOINS ANEVTEM III	12	11	56	72	157

**TABLEAU 4. NOMBRE DE COUPLES ET LEURS FREQUENCES
D'APPARITION RESPECTIVES**

FREQUENCE D'APPARITION	NOMBRE DE COUPLES			
	ANEVRISME	ANEVTEM I	ANEVTEM II	ANEVTEM III
1	2205	1832	1935	2015
2	564	368	388	366
3	226	122	159	149
4	87	79	86	67
5	41	26	23	32
6	26	20	16	16
7	17	13	9	4
8	12	11	6	2
9	7	1	2	3
10	5	1	1	1
11	2	0	3	1
12	1	2	0	0
13	2	0	0	0
14	0	0	0	0
15	0	0	0	1
16	0	1	0	0

TABLEAU 5. NOMBRE DE COUPLES FONDATEURS ET LEURS FREQUENCES D'APPARITION RESPECTIVES

FREQUENCE D'APPARITION	NOMBRE DE COUPLES FONDATEURS			
	ANEVRISME	ANEVTEM I	ANEVTEM II	ANEVTEM III
1	760	718	720	791
2	296	209	221	207
3	161	89	114	115
4	66	58	68	54
5	31	21	20	27
6	23	16	15	15
7	17	11	8	4
8	11	8	6	2
9	6	1	2	3
10	5	1	1	1
11	2	0	3	1
12	1	2	0	0
13	2	0	0	0
14	0	0	0	0
15	0	0	0	1
16	0	1	0	0

Les tableaux 4 et 5 montrent qu'il n'existe que deux couples ayant une fréquence d'apparition de 13 et qu'un seul couple ayant une fréquence d'apparition de 12 dans le groupe anévrisme.

Le groupe témoin anevtem-I et anevtem-III présentent chacun un couple ayant une fréquence d'apparition de 16 pour le groupe anevtem-I et de 15 pour le groupe anevtem-III. Un plus grand nombre de couples (certains d'entre eux étant des fondateurs) apparaissant dans deux ou trois ascendances distinctes se retrouvent dans le groupe anévrisme par rapport aux groupes témoins. Cependant, dans l'ensemble, on constate une grande similitude dans les différentes distributions.

Deux tableaux ont été construits afin de montrer la fréquence d'apparition des différents couples dans des ascendances distinctes. Les tableaux 6A et 6B présentent ces résultats. Seuls les couples qui revenaient dans cinq ascendances ou plus ont été retenus. Il est à noter que ces calculs sont basés exclusivement sur la fréquence d'apparition dans des ascendances distinctes, c'est-à-dire que si un même couple a été retrouvé deux fois dans une même ascendance, il n'a été comptabilisé qu'une seule fois. Le tableau 6A expose le nombre de couples qui sont présents dans 5 à 10 ascendances distinctes. Le groupe anévrisme totalise 55 couples représentés dans 5 à 10 ascendances. On y retrouve 21 couples ayant 5 ascendances, 16 couples ayant 6 ascendances, 6 couples ayant 7 ascendances, 5 couples ayant 8 ascendances, 2 couples ayant 9 ascendances et 5 couples qui en possèdent 5. Les trois groupes témoins, démontrent des résultats qui sont du même ordre de grandeur que celui du groupe anévrisme.

Le tableau 6B présente les résultats obtenus suite à l'étude du nombre de couples qui reviennent dans 11 à 16 ascendances distinctes. Le groupe anévrisme totalise 4 couples représentés dans 11 à 16 ascendances. On y retrouve 2 couples ayant 11 ascendances, un couple ayant 12 ascendances et 2 couples ayant 13 ascendances. Aucun couple n'a été retrouvé dans 14, 15 ou 16

TABLEAU 6A. FREQUENCE D'APPARITION DES COUPLES DANS DES ASCENDANCES DISTINCTES (5 À 10 ASCENDANCES)

GROUPES ETUDES	NOMBRE D'ASCENDANCES DISTINCTES					
	5 ASCEN-DANCES	6 ASCEN-DANCES	7 ASCEN-DANCES	8 ASCEN-DANCES	9 ASCEN-DANCES	10 ASCEN-DANCES
ANEVRISME	21	16	6	5	2	5
TEMOINS ANEVTEM I	26	22	6	10	1	1
TEMOINS ANEVTEM II	22	16	9	4	2	1
TEMOINS ANEVTEM III	33	13	4	3	2	1

TABLEAU 6B. FREQUENCES D'APPARITION DES COUPLES DANS DES ASCENDANCES DISTINCTES (11 À 16 ASCENDANCES)

GROUPES ETUDES	NOMBRE D'ASCENDANCES DISTINCTES					
	11 ASCEN- DANCES	12 ASCEN- DANCES	13 ASCEN- DANCES	14 ASCEN- DANCES	15 ASCEN- DANCES	16 ASCEN- DANCES
ANEVRISME	2	1	2	0		0
TEMOINS ANEVTEM I	0	1	0	0	0	1
TEMOINS ANEVTEM II	3	0	0	0	0	0
TEMOINS ANEVTEM III	1	0	0	0	1	0

ascendances. Les groupes témoins présentent eux aussi un très petit nombre de couples qui se retrouvent dans 11 ascendances et plus.

Le tableau 7 présente la fréquence d'apparition des couples communs à au moins 10 descendants dans un des quatre groupes à l'étude. Il est à noter que chaque couple a été identifié dans ce tableau par son numéro de couple. Bien que la fréquence d'apparition des couples ne soit pas différente dans les groupes témoins, le tableau montre cependant que ces couples sont différents. Pour 8 couples dans le groupe anévrisme présents dans au moins 10 ascendances, on obtient une valeur moyenne pour les groupes témoins de près de la moitié de la fréquence d'apparition obtenue pour le groupe anévrisme. Les différences sont particulièrement importantes pour 3 couples (687651, 688491 et 694231). A l'inverse, 3 couples apparaissant dans au moins 10 ascendances dans l'un ou l'autre des groupes témoins sont nettement sous représentés dans le groupe anévrisme. Un test de permutation a été effectué sur l'ensemble des données du tableau 7 afin de déterminer la signification des différences observées dans la fréquence d'apparition des couples communs à au moins dix descendants pour les quatre groupes à l'étude. On obtient une valeur de probabilité de 0,0758. Cette valeur est à la limite de la signification, ce qui indique qu'il y a une tendance à ce que les couples communs ne soient pas les mêmes.

L'entropie et sa variance ont été calculées pour chacun des groupes à l'étude. L'entropie consiste à évaluer le nombre moyen de générations reconstituées dans une généalogie. Le tableau 8 présente les résultats obtenus. Le groupe anévrisme a une entropie de 4,13 et une variance de 0,68. Les groupes témoins montrent des valeurs d'entropie et de variance de même ordre de grandeur que le groupe cible, bien que moins élevées.

Une figure a été construite afin de présenter le pourcentage d'ancêtres identifiés à chaque génération du côté maternel et du côté paternel. La figure 15 illustre les résultats obtenus. Dans l'ensemble, les résultats sont très

**TABLEAU 7. FREQUENCES D'APPARITION DES COUPLES COMMUNS
À AU MOINS 10 ASCENDANTS DANS UN DES QUATRE
GROUPES À L'ETUDE**

NUMERO DE COUPLE	FREQUENCE D'APPARITION				
	ANEVRISME	ANEVTEM I	ANEVTEM II	ANEVTEM III	MOYENNE DES TEMOINS
350011	13	6	4	7	6
362151	11	4	5	5	5
417112	13	4	11	5	7
417113	12	5	11	9	8
417192	10	8	10	4	7
687651	10	3	0	2	2
688491	10	3	3	5	4
694231	11	0	0	3	1
820093	10	4	5	8	6
348591	7	10	6	3	6
348811	5	12	9	10	10
355351	8	16	10	7	11
417153	3	12	5	5	7
348131	6	3	4	15	7
417032	7	7	5	11	8

TABLEAU 8. ENTROPIE ET VARIANCE POUR CHACUN DES GROUPES ETUDES

GROUPE ETUDES	ENTROPIE	VARIANCE
ANEVRISME	4,13	0,68
TEMOINS ANEVTEM I	3,84	0,57
TEMOINS ANEVTEM II	4,00	0,63
TEMOINS ANEVTEM III	3,87	0,60
MOYENNE DES TEMOINS	3,90	0,60

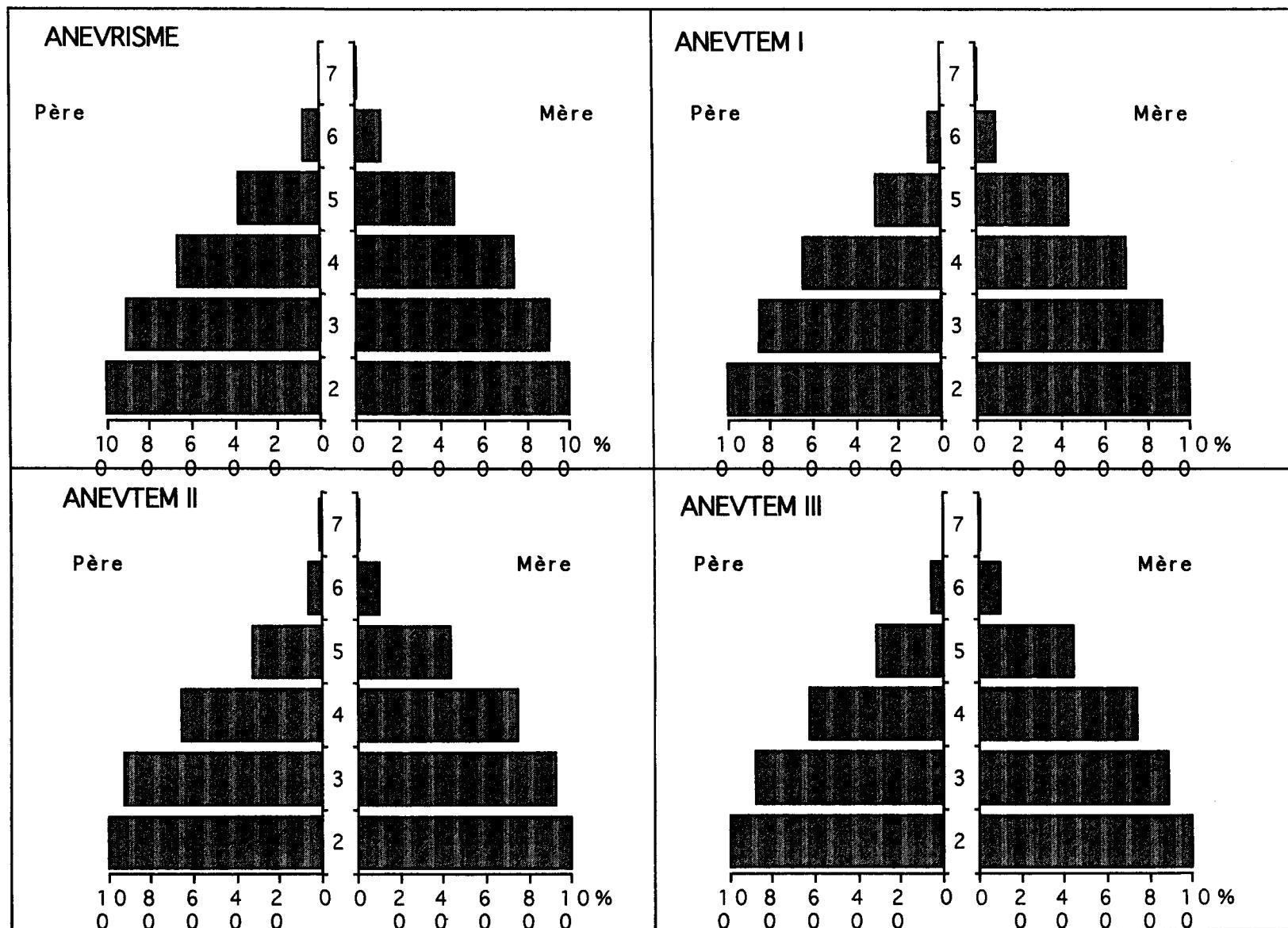


Figure 15. Pourcentage d'ancêtres identifiés

comparables d'un groupe à l'autre. Il faut cependant noter que dans les quatre groupes on constate une diminution rapide du nombre d'ancêtres identifiés à chaque génération.

CHAPITRE IV

Discussion

IV.1 Population étudiée.

Il est extrêmement important de rappeler que chaque individu constituant la population étudiée n'a été retenu qu'à la condition que son dossier montre un anévrisme intracrânien prouvé. Cette condition implique que certains individus ayant possiblement eu un anévrisme ont été rejetés puisque la présence de cet anévrisme n'a pu être prouvée. L'individu qui s'est présenté d'urgence en milieu hospitalier et chez qui un épanchement de sang dans l'espace sous-arachnoïdien a été décelé lors de la ponction lombaire, mais sans qu'aucune angiographie et/ou autopsie n'ait été effectuée, fut automatiquement écarté de l'étude. De plus, ce critère de sélection a eu pour effet de rejeter la majorité des personnes ayant un ou des anévrismes non rupturés. L'individu dans ce cas ne présente souvent aucun symptôme et ne se réfère donc pas au milieu médical.

Parmi l'ensemble des individus porteurs d'anévrismes, plusieurs décéderont pour d'autres causes que celles reliées à leur anévrisme et ne pourront jamais être comptabilisés dans ce genre d'étude. D'autres individus peuvent subir une rupture de leur anévrisme et présenter malgré cela une angiographie négative sans qu'on puisse déceler la présence de cet anévrisme car ce dernier se trouve perdu dans la masse hémorragique. Ce cas est alors rejeté de l'enquête car l'anévrisme n'a pu être prouvé.

De plus, si une personne décède à l'extérieur de la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean de la rupture d'un anévrisme, son dossier devient alors inaccessible et ne peut être incorporé à l'enquête.

Etant donné le risque de sous-diagnostic des anévrismes intracrâniens dû à l'impossibilité de détecter de nombreux individus atteints, la population réelle porteuse d'anévrisme doit être nettement plus grande que la population de départ de cette étude. C'est d'ailleurs ce que démontre la littérature basée sur les grandes séries d'autopsies (Chason et al. 1958; Bannerman et al. 1970; Mc Cormick et Shorched 1976; Rosenorn et al. 1988).

IV.2 Fiabilité des généalogies

La fiabilité du fichier de population dépend de la capacité d'inscrire dans ce fichier des données conformes à la réalité. Ces données sont basées sur des actes civils et sur les liens sociaux entre les individus. Ceux-ci ne reflètent pas nécessairement les liens biologiques réels entre les individus. Quelques cas d'adoption non dévoilés peuvent passer inaperçus dans les registres civils; les cas de non paternité entraînent aussi l'incapacité de faire le lien biologique entre les ancêtres paternels et l'enfant. On peut toujours penser que la technique d'insémination artificielle entraîne elle aussi une faiblesse dans la fiabilité des reconstitutions familiales mais la technique étant très récente, elle ne peut affecter la population étudiée. De plus, le fichier n'est pas à l'abri des erreurs de transcription soit de la part du prêtre, du dépouilleur des actes ou encore des personnes chargées d'informatiser les données.

La fiabilité des généalogies dépend également de la capacité ou non de les reconstituer de façon identique et complète des côtés paternel et maternel. La profondeur des généalogies n'est pas toujours la même. Certaines ont pu être reconstituées sur 6 ou 7 générations, tandis que d'autres n'ont pu être remontées que sur deux ou trois générations. De plus, si l'information est

incomplète du côté maternel ou paternel, cela limite la possibilité de retrouver un ancêtre commun au père et à la mère de cet individu.

Rappelons ici que les coefficients de consanguinité et d'apparentement sont dépendant de la quantité d'information généalogique obtenue. Les figures 16 et 17 montrent les deux problèmes reliés à la reconstitution généalogique les plus fréquemment rencontrés. La figure 16 représente une famille dans laquelle l'information du côté maternel est réduite de telle sorte que les chances de trouver un ancêtre commun au père et à la mère sont limitées, puisque la profondeur du côté maternel est de 5 générations, comparativement à 8 générations du côté paternel. Un problème semblable se pose pour la famille de la figure 17 puisque dans ce cas, bien que la reconstitution généalogique se fasse sur des profondeurs identiques des deux côtés parentaux, une quantité d'information importante nous échappe du côté maternel. Ceci réduit encore les chances de retrouver un ancêtre commun.

La répartition de la fréquence des ancêtres trouvée pour chacun des groupes étudiés montre que pour chacun de ceux-ci on perd un nombre d'ancêtres de plus en plus grand en fonction de la profondeur de la généalogie. De plus cette perte d'ancêtres n'est pas toujours la même du côté paternel et du côté maternel (figure 15). Enfin, le tableau 8 illustre que l'entropie n'est pas toujours la même d'un groupe à l'autre et que celle-ci est plus élevée dans le groupe anévrisme comparativement à chacun des groupes témoins. Cela indique que pour le groupe cible, l'entropie plus élevée augmente les chances de trouver de la consanguinité et de l'apparentement entre les individus de ce groupe.

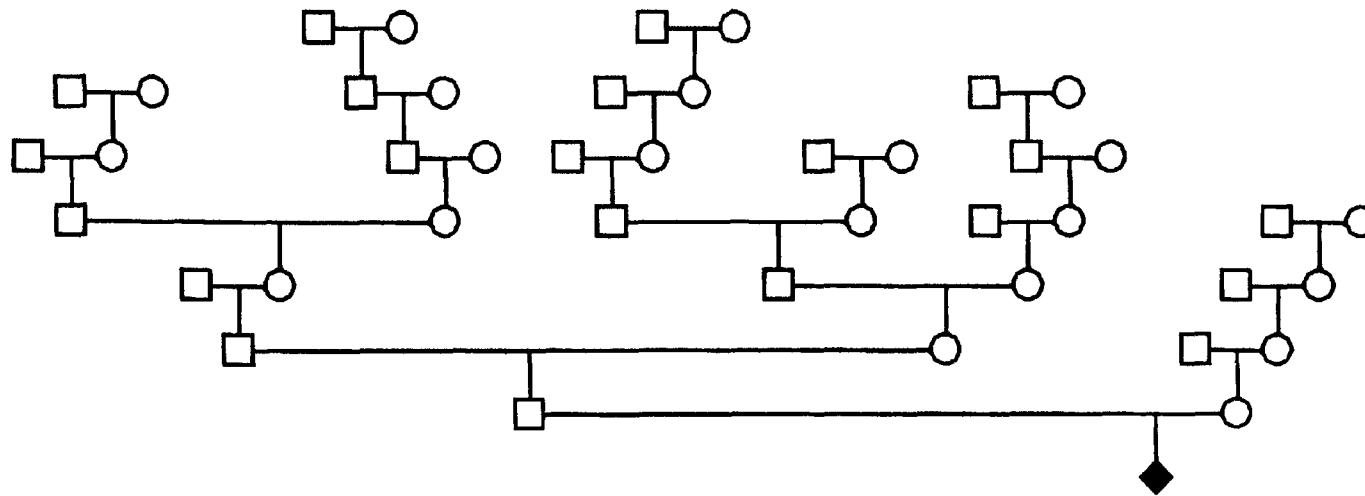
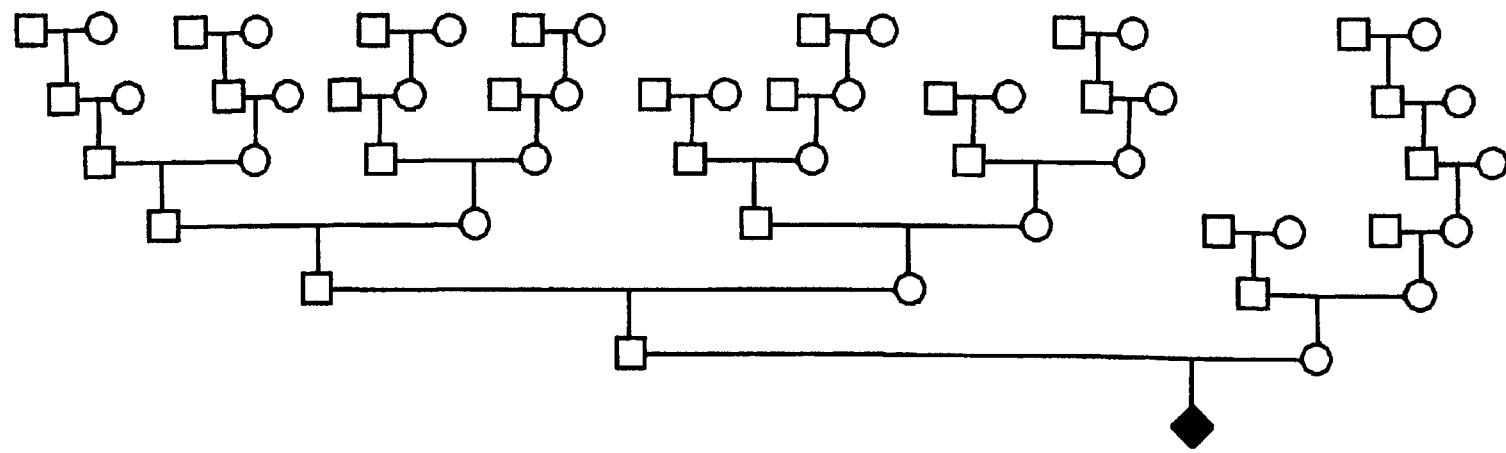


Figure 16. Problème relié à la reconstitution généalogique (profondeur maternelle réduite)



**Figure 17. Problème relié à la reconstitution généalogique
(perte d'information maternelle)**

IV.3 Consanguinité

Rappelons que la consanguinité consiste à trouver chez un individu donné un ou plusieurs ancêtres communs à ses père et mère. Le tableau 1 montrait qu'on n'a pas observé de consanguinité plus élevée dans le groupe cible comparativement aux groupes témoins. De plus, le tableau 2 montrait que très peu de mariages consanguins ont été contractés dans le groupe cible. Les douze mariages consanguins retrouvés parmi un total de 367 mariages ne représentent qu'une très faible proportion, soit 3.27% de la population à l'étude. Cette valeur est très semblable à celle obtenue pour l'ensemble de la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean (De Braekeleer et Ross 1991; De Braekeleer 1992).

Une valeur élevée du coefficient moyen de consanguinité dans une population a une incidence directe sur la fréquence d'apparition des maladies héréditaires récessives. L'individu ne sera atteint d'une maladie héréditaire récessive qu'à la condition qu'il ait reçu le même allèle récessif à la fois de son père et de sa mère. Ces deux allèles ont beaucoup plus de chances d'apparaître chez un individu si son coefficient de consanguinité est élevé, puisque ce dernier détermine la probabilité que les deux allèles qu'un individu possède en un locus soient identiques. Cependant, plusieurs études sur les maladies héréditaires récessives au Saguenay-Lac-Saint-Jean montrent des valeurs de coefficients moyens de consanguinité dans les populations atteintes de maladies héréditaires proche de celle de la population entière (De Braekeleer 1991). Cela s'explique par la présence très élevée d'allèles responsables de maladies récessives dans la population. Dans ce cas, même un mariage non consanguin risque d'engendrer un individu atteint d'une maladie héréditaire récessive.

Bien que le coefficient moyen de consanguinité ne soit pas élevé dans la population atteinte d'anévrisme au Saguenay-Lac-Saint-Jean, on ne peut cependant pas exclure l'hypothèse d'un allèle récessif. Ceci implique que

cet allèle serait très répandu dans la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean. De plus, comme cette maladie est rarement mortelle avant l'âge de reproduction cela pourrait expliquer les transmissions verticales observées dans certaines familles qui elles sont plus représentatives d'une transmission héréditaire de type dominant.

IV.4 Apparentement

Rappelons que l'apparentement signifie qu'un individu est l'ancêtre d'un autre ou qu'ils ont tous les deux un ou plusieurs ancêtres communs. Le tableau I montrait qu'on n'a pas trouvé d'apparentement plus élevé dans le groupe cible comparativement aux groupes témoins. Contrairement à ce qui était observé concernant le coefficient moyen de consanguinité, les études portant sur les maladies héréditaires récessives montrent des valeurs de coefficients moyens d'apparentement nettement plus élevés dans les groupes de population atteintes que dans l'ensemble de la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean (De Braekeler 1991). Cela laisse un doute quant à la nature de la transmission héréditaire des anévrismes intracrâniens. En effet, si on avait un gène récessif dont la fréquence dans la population était très élevée on devrait y observer un coefficient moyen d'apparentement élevé.

Le tableau 3 montrait d'ailleurs que le nombre d'individus reliés par des liens de parenté proches n'est pas plus élevé dans le groupe anévrisme que dans les groupes témoins.

IV.5 Hypothèse: anévrismes familiaux ou sporadiques ?

Bien que le nombre de couples entretenant des relations étroites dans le groupe anévrisme ne soit pas très différent de celui des témoins, on peut se demander si l'étiologie des anévrismes intracrâniens n'aurait cependant pas un caractère familial.

On peut d'abord comparer la proportion des cas familiaux obtenus dans cette étude à celle obtenue ailleurs dans le monde. Le tableau 9 illustre la proportion des individus ayant des liens de parenté étroits dans les groupes atteints et ce, dans plusieurs grandes études mondiales. En ce qui concerne les 20 couples apparentés au 1^{er} degré de cette étude, ceux-ci représentent 5,4% du nombre total d'individus; cela signifie que 20 individus sur 367 ont un lien d'apparentement étroit avec un autre individu de l'étude. Cette proportion dépasse largement (jusqu'à 3,9 fois plus élevée) la moyenne obtenue pour les grands groupes d'études (Chakravorty et Gleadhill 1966; Kak et Gleadhill 1970; Toglia 1972; Norrgard et al. 1987).

Si on compare maintenant la présente étude à l'étude suédoise (Norrgard et al. 1987) qui porte sur les liens de parenté jusqu'au 3^{ème} degré, cela nous amène également à une valeur qui est de 3,9 fois plus élevée (26,2% des individus entretiennent des relations 1:1 ou 1:2 ou 2:2). Il semble donc que le Saguenay-Lac-Saint-Jean pourrait être le siège d'une des plus importantes concentrations de cas familiaux d'anévrismes intracrâniens rapportés jusqu'à maintenant. Cependant, la structure démographique particulière de la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean, notamment son taux d'apparentement élevé, pourrait expliquer en partie cette aggrégation familiale importante parmi les patients porteurs d'anévrismes intracrâniens. De plus, un apparentement élevé n'est pas une preuve formelle d'une génopathie sous-jacente.

L'analyse de la fréquence d'apparition des couples dans des ascendances distinctes (tableaux 6A et 6B) nous permet de constater qu'aucun couple dans le groupe anévrisme ne revient dans plus de 13 ascendances distinctes; les résultats obtenus pour les nombres d'ascendances moins élevés sont comparables à ceux des groupes témoins. On peut alors se demander si les couples apparaissant dans un grand nombre d'ascendances distinctes sont les mêmes dans les quatre groupes étudiés. Si on part du principe que ce qui fait la

TABLEAU 9. PROPORTION DES CAS FAMILIAUX OBTENUS DANS PLUSIEURS ETUDES MONDIALES

AUTEUR	ANNEE	PAYS	NOMBRE D'ANEVRISMES INTRACRANIENS	PROPORTION DES CAS FAMILIAUX	
NORRGARD	1987	SUEDE	485	6,7%	*
GAUTHIER	1992	CANADA	367	26,2%	*
CHAKRAVORTY	1966	IRLANDE	337	1,7%	**
KAK	1970	IRLANDE	204	1,8%	**
TOGLIA	1972	ALLEMAGNE	276	0,7%	**
GAUTHIER	1992	CANADA	367	5,4%	**

* ETUDE PORTANT SUR LES INDIVIDUS APPARENTES AU 1^{er} 2^{ième} et 3^{ième} DEGRE

** ETUDE PORTANT SUR LES INDIVIDUS APPARENTES AU 1^{er} DEGRE

différence entre le groupe anévrisme et les groupes témoins, c'est la présence d'un gène chez les individus atteints d'un anévrisme, il se peut que les couples qui apparaissent dans de nombreuses ascendances dans le groupe cible soient différents de ceux que l'on retrouve dans de nombreuses ascendances distinctes des groupes témoins.

Le tableau 7 permettait de constater qu'effectivement certains couples reviennent préférentiellement dans le groupe anévrisme et que d'autres couples reviennent de façon préférentielle dans les groupes témoins. Quelques couples se retrouvent aussi bien dans les groupes témoins que dans le groupe anévrisme. Cela laisse présumer de la possibilité qu'un gène soit à l'origine de l'aggrégation familiale observée au Saguenay-Lac-Saint-Jean. On ne peut cependant pas exclure que le phénomène observé soit relié à la constitution des groupes témoins.

Une autre observation intéressante vient ajouter du poids à l'hypothèse de la transmission héréditaire des anévrismes intracrâniens. Celle-ci fait suite aux observations de Lozano et Leblanc (1987) qui se sont particulièrement attardés à comparer différents paramètres observés chez les personnes porteuses d'un anévrisme dit familial, avec ceux rencontrés chez les personnes porteuses d'un anévrisme dit sporadique (Lozano et Leblanc 1987). Ceux-ci notèrent plusieurs différences importantes entre les deux groupes. L'anévrisme avait tendance à avoir une taille plus grande chez les cas familiaux que chez les cas sporadiques. La localisation de l'anévrisme n'était pas la même dans les deux groupes, l'anévrisme se présentant beaucoup plus fréquemment sur l'artère communicante antérieure dans le groupe familial. Lozano et Leblanc (1987) montrent aussi que la moyenne d'âge au moment de la rupture de l'anévrisme est plus faible dans le groupe familial que dans le groupe sporadique.

L'histogramme d'âge de rupture des anévrismes au Saguenay-Lac-Saint-Jean (figure 18) montre un nombre d'individus plus élevé dans le groupe d'âge de 40 à 49 ans par rapport aux autres groupes d'âge. La courbe d'âge à la rupture des 417 cas d'anévrismes a été tracée pour le Saguenay-Lac-Saint-Jean et elle a été comparée aux deux courbes publiées par Lozano et Leblanc. L'une de ces courbes porte sur les anévrismes sporadiques et l'autre porte sur les anévrismes familiaux (figure 19) (Mathieu, Cantin et De Braekeleer, communication personnelle 1991). On constate que la courbe d'âge à la rupture de l'anévrisme pour le Saguenay-Lac-Saint-Jean est intermédiaire entre celle obtenue chez le groupe sporadique et celle obtenue chez le groupe familial.

Ces dernières observations nous amènent donc à douter de l'homogénéité de notre groupe cible. Le groupe du Saguenay-Lac-Saint-Jean serait vraisemblablement constitué d'individus qui développent un anévrisme sans aucune prédisposition génétique et d'autres individus qui posséderaient un gène de susceptibilité à développer un anévrisme intracrânien, ces derniers étant possiblement ceux qui se retrouvent dans des aggrégations familiales. Cette hétérogénéité étiologique aurait eu comme conséquence de faire diminuer le coefficient moyen d'apparentement du groupe atteint d'anévrisme.

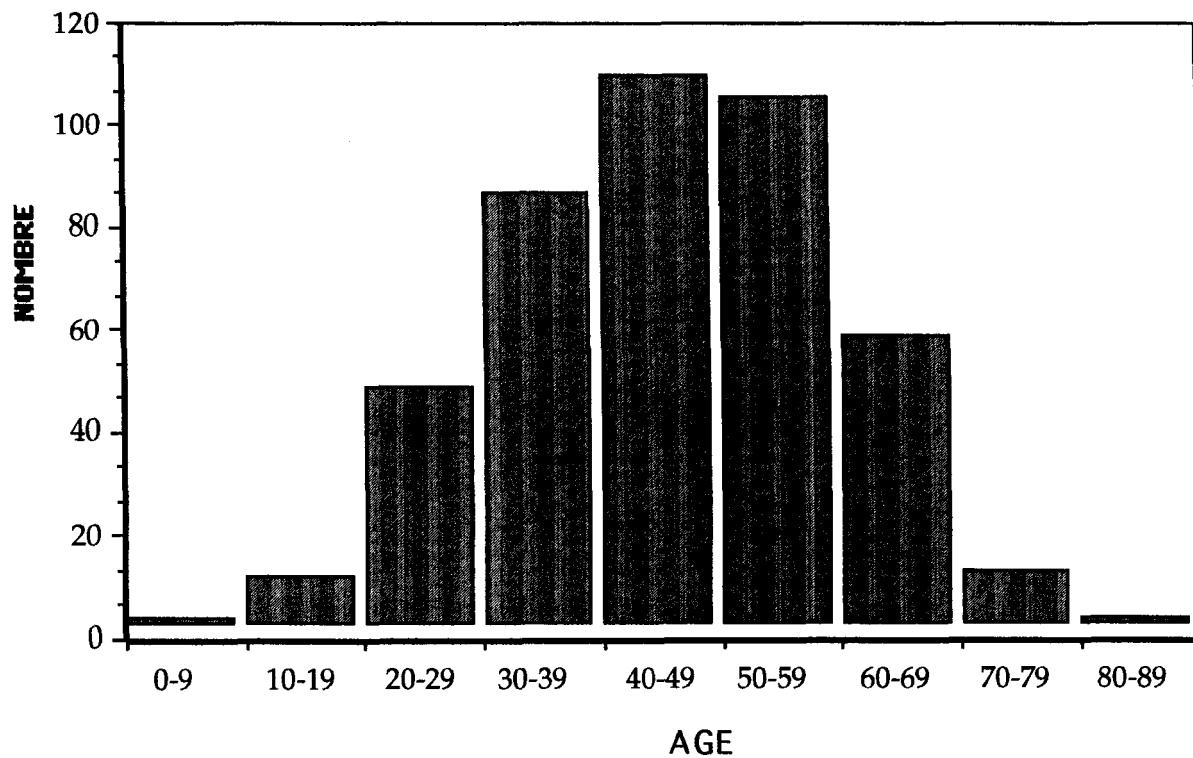


Figure 18. Histogramme d'âge de rupture

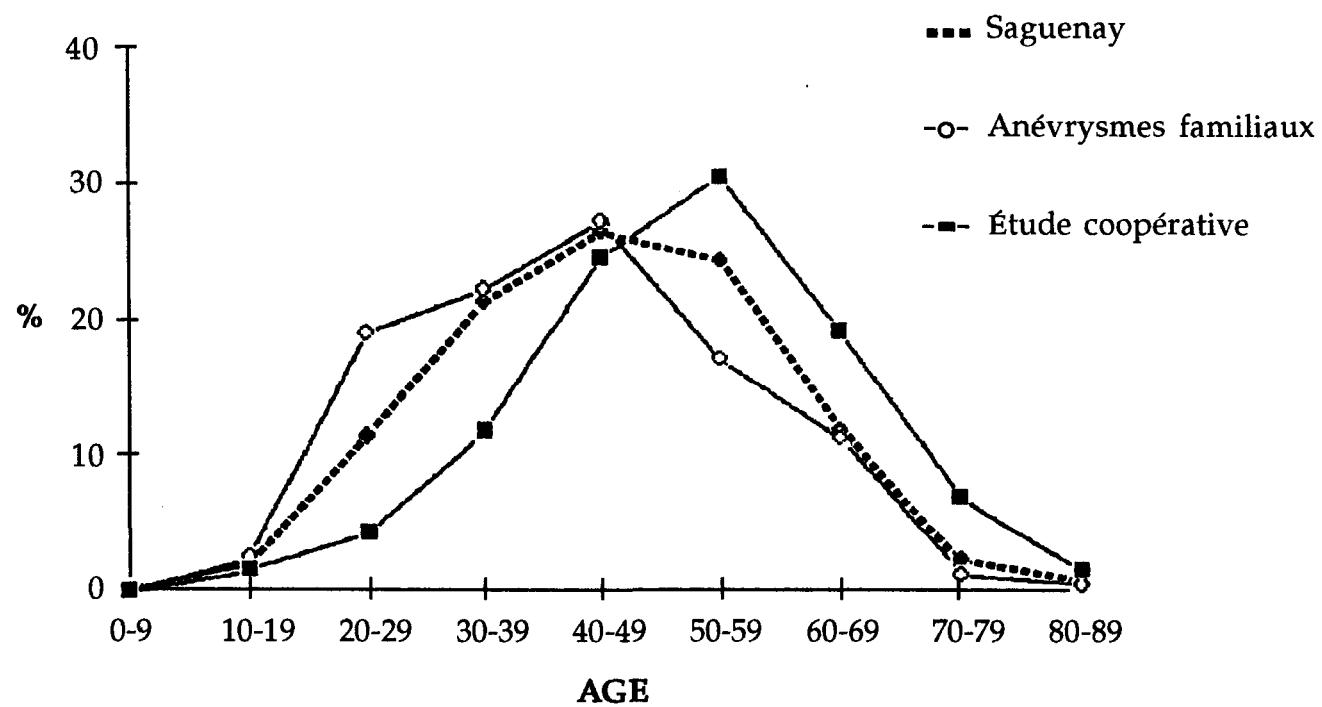


Figure 19. Courbe du nombre d'individus obtenus en fonction des âges à la rupture

CONCLUSION GÉNÉRALE

Rappelons maintenant au lecteur les résultats les plus importants obtenus dans la présente étude. Les coefficients moyens de consanguinité et d'apparentement pour le groupe anévrisme sont semblables à ceux observés dans les groupes témoins. En effet, le nombre et la distribution des mariages consanguins sont tout à fait semblables dans tous les groupes étudiés et le nombre d'individus reliés par différents liens de parenté est du même ordre de grandeur dans tous les groupes à l'étude.

Il existe également une grande similitude dans le nombre de couples observés dans des ascendances distinctes ou non et leurs fréquences d'apparition respectives pour les quatre groupes étudiés. Il ressort cependant de l'étude que les couples ayant des fréquences d'apparition élevées dans le groupe anévrisme ne sont pas les mêmes que ceux trouvés dans les groupes témoins.

Ces résultats sont probablement dus au fait que la population étudiée comprend des anévrismes familiaux et des anévrismes sporadiques. Cela semble démontré, d'une part par le fait que les chemins de diffusion du(des) gène(s) impliqué(s) dans le développement des anévrismes puissent être passés par certaines familles, et d'autre part par le fait que la courbe de rupture des anévrismes chez les individus du Saguenay-Lac-Saint-Jean soit intermédiaire entre celle des cas familiaux et celle des cas sporadiques.

L'étude semble montrer que la proportion d'anévrismes <<familiaux>> est élevée au Saguenay-Lac-Saint-Jean. De plus, l'incidence des

anévrismes intracrâniens familiaux au Saguenay-Lac-Saint-Jean semble être plus élevée que dans d'autres populations. Cependant cette observation pourrait être le reflet du fort taux d'apparentement de la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Bien qu'aucune analyse de ségrégation n'ait été réalisée, il apparaît que nous n'avons pas affaire à un mode de transmission strictement mendélien. Dès lors, on peut soupçonner qu'il existerait un gène majeur d'anévrisme intracrânien qui prédisposerait les individus porteurs à développer un anévrisme qui éventuellement pourrait se rompre.

Les recherches en cours essaient maintenant de déterminer la prévalence des anévrismes familiaux et sporadiques au Saguenay-Lac-Saint-Jean. Une analyse de ségrégation est envisagée afin de déterminer le mode de transmission. Cette connaissance pourrait s'avérer extrêmement utile pour conseiller les familles dans lesquelles un anévrisme a été mis en évidence.

BIBLIOGRAPHIE

- Acosta-Rua G.J. Familial incidence of ruptured intracranial aneurysms: report of 12 cases. *Arch Neurol* 35: 675-677, 1978.
- Andrews R.J. Intracranial aneurysms: characteristics of aneurysms in siblings. *N Engl J Med* 297: 115, 1977.
- Bannerman R.M., G.B. Ingall et C.J. Graf. The familial occurrence of intracranial aneurysms. *Neurology* 20: 283-292, 1970.
- Beumont P.J.V. The familial occurrence of berry aneurysms. *J Neurol Psychiat* 31: 399-402, 1968.
- Brisman R., K. Abbasioun. Familial intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 34: 678-681, 1971.
- Chakravorty B.G., C.A. Gleadhill. Familial incidence of cerebral aneurysms. *Br Med J* 1: 147-148, 1966.
- Chason J.L., W.M. Hindman. Berry aneurysms of the Circle of Willis: results of a planned autopsy study. *Neurology* 8: 41-44, 1958.
- Crawford M.D., M. Sarner. Ruptured intracranial aneurysms: Community Study. *Lancet* 2: 1254-1257, 1965.
- De Braekeleer M. Les maladies autosomales récessives. Dans: Bouchard G., De Braekeleer M. (eds.) *Histoire d'un génome*. Sillery: Presses de l'Université du Québec. 427-460, 1991.

De Braekeleer M., M. Ross Inbreeding in Saguenay-Lac-Saint-Jean (Québec, Canada): A study of Catholic Church dispensations, 1842-1971. *Human Hered* 41: 379-384, 1991.

De Braekeleer M. Inbreeding and Kinship in Saguenay-Lac-Saint-Jean: a study of newborn samples 1956-1971. *Ann Hum Biol* 19: 115-124, 1992.

Edeslohn L., L. Caplan et A.E. Rosenbaum Familial aneurysms and infundibular widening. *Neurology* 22: 1056-1060, 1972.

Fox J.L. Familial intracranial aneurysms: Case report. *J Neurosurg* 57: 416-417, 1982.

Fox J.L., J.P. Ko. Familial intracranial aneurysms: Six cases among 13 siblings. *J Neurosurg* 52: 501-503, 1980.

Graf C.J. Familial intracranial aneurysms: Report of four cases. *J Neurosurg* 25: 304-308, 1966.

Halal F., G. Mohr, T. Toussi, N. Martinez. Intracranial aneurysms: A report of large pedigree. *Am J Med Gen* 15: 89-95, 1983.

Hashimoto I. Familial intracranial aneurysms and cerebral vascular anomalies. *J Neurosurg* 46: 419-427, 1977.

Jetté R, D. Gauvreau, M. Guérin. Aux origines d'une région: Le peuplement fondateur de Charlevoix avant 1850. Dans : Bouchard G., De Braekeleer M. (eds.) *Histoire d'un génome*. Sillery: Presses de l'Université du Québec. 76-106, 1991.

Kak V.K., C.A. Gleadhill, I.C. Bailey. The familial incidence of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 33: 29-33, 1970.

Labauge R., M. Pagès, P. Roelens, J.M. Blard, F. Issautier, C. Campello. Les hémorragies méningées dans un service de réanimation neurologique. *Rev Neurol (Paris)* 144, Suppl. 12: 796-804, 1988.

Lozano A.M., R. Leblanc. Familial intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 66: 522-528, 1987.

Mathieu J., L. Cantin, M. De Braekeleer, C. Prévost, A. Vigneault. Anévrismes intracraniens familiaux: étude de 9 familles saguenéennes. *Can J Neurol Sci* 15: 194, 1988.

Mc Cormick W.F., J.D. Nofzinger. Saccular intracranial aneurysms. An autopsy study. *J Neurosurg* 22: 155-159, 1965.

Mc Cormick W.F., S.S. Schochet. *Aneurysms and angiomas: Atlas of cerebrovascular disease*. W.B. Saunders company London Ontario: 49-66, 1976.

Meslé F., J. Vallin. Les composantes de la mortalité cardiovasculaire en France depuis 1925: résultats d'une reconstitution historique. *Population* 2: 391-425, 1988.

Mohr J.P., J.P. Kistler, J.M. Zabramski et al. Intracranial aneurysms. Dans: Barnett, Mohr, Stein, Yatsu (eds.), *Stroke*, Churchill Livingstone, New York, p. 643, 1986.

Nagae K., I. Goto, K. Ueda, Y. Morotomi. Familial occurrence of multiple intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 37: 364-367, 1972.

Norrgard O., K.A. Angquist, H. Fodstad et al. Intracranial Aneurysms and Heredity. *Neurosurgery* 20 : 236-239, 1987.

Pakarien S. Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 43 (suppl 29): 1-128, 1967.

Pampalon R. Géographie de la santé au Québec. Québec: Éditeur officiel du Québec, 392 pages, 1985.

Pope F.M., A.C. Nicholls, P. Narcisi , J. Bartlett, G. Neil-Dwyer, B. Doshi. Some patients with cerebral aneurysms are deficient in type III collagen. *Lancet* 1: 973-975, 1981.

Pouyez C., Y. Lavoie et collaborateurs. Les Saguenayens, introduction à l'histoire des populations du Saguenay, XVIe-XXe siècles. Sillery: Presses de l'Université du Québec, 386 pages, 1983.

Rosenorn J., V. Eskesen, K. Schimdt. Unrupture intracranial aneurysms: an assessment of the annual risk of rupture based on epidemiological and clinical data. *Brit J Neurosurg* 2: 369-378, 1988.

Sahs A.L. Subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 3: 352 - 358, 1983.

Shuaib A., M.A. Lee, R.D. Johns, H.A. Swansson. Subarachnoid hemorrhage and normal angiography: should the angiogram be reviewed by a second Neuroradiologist ? *Can J Neurol Sci* 15 : 413-416, 1988.

ter Berg H.W.M., J.B. Bijlsma, J. Willemse. Familial occurrence of intracranial aneurysms in childhood: A case report and review of the literature. *Neuropediatrics* 18: 227-230, 1987.

Toglia J.U., A.R. Samh. Familial intracranial aneurysms. *Dis Nerv Syst*
33: 611-613, 1972.

Ullrich D.P., O. Sugar. Familial cerebral aneurysms including one extra-cranial internal carotid aneurysm. *Neurology* 10: 288-294, 1960.

Van Crevel H., J.D.F. Habbema , R. Braakman. Decision analysis of the management of incidental intracranial saccula aneurysms. *Neurology* 36: 1335 - 1339,1986.

Weir B. Aneurysms affecting the nervous system. Williams and Wilkins, Baltimore: p. 20, 1987.