

FACULTE DE MEDECINE

EPIDEMIOLOGIE GENETIQUE DE L'ATAXIE  
SPASTIQUE DE CHARLEVOIX-SAGUENAY  
DANS LE NORD-EST DU QUEBEC

FRANCINE GIASSON

Mémoire  
présenté  
pour l'obtention  
du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

ECOLE DES GRADUES  
UNIVERSITE LAVAL

AVRIL 1992

© droits réservés de Francine Giasson 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 MEMOIRE A ETE REALISE  
A L'UNIVERSITE DU QUEBEC A CHICOUTIMI  
DANS LE CADRE DU PROGRAMME  
DE MAITRISE EN MEDECINE EXPERIMENTALE  
DE L'UNIVERSITE LAVAL  
EXTENSIONNE A L'UNIVERSITE DU QUEBEC A CHICOUTIMI

## RESUME

L'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay est une maladie héréditaire autosomale récessive qui se rencontre presqu'exclusivement au Saguenay-Lac-St-Jean et dans Charlevoix. Cette recherche étudie l'épidémiologie génétique de la maladie dans le nord-est du Québec et plus particulièrement au Saguenay-Lac-St-Jean. A partir de 234 proposants issus de 140 couples à forte majorité du Saguenay-Lac-St-Jean, l'étude révèle pour cette région, une incidence de 1/1932, un taux de porteurs de 1/22, un coefficient moyen de consanguinité deux fois plus élevé que celui des groupes témoins et un coefficient moyen de parenté trois fois plus élevé que celui des trois groupes témoins, ce qui confirme un fort apparentement dans le groupe ataxique. L'endogamie et l'exogamie sont similaires aux groupes contrôles. La distribution spatiale des porteurs montre que St-Fulgence est une zone à forte concentration de porteurs. Sur un ensemble de 266 ascendances, une recherche d'un effet fondateur précise 13 fondateurs communs à la grande majorité des porteurs.

Francine Giasson

Francine Giasson

Marc De Braekeleer

## AVANT-PROPOS

Le présent mémoire s'inscrit dans le cadre de la maîtrise en médecine expérimentale (volet génétique). Le travail a pu être réalisé grâce au support matériel et informatique de SOREP à Chicoutimi. Pour cet important soutien, je remercie son directeur M. Gérard Bouchard ainsi que tout le personnel du centre.

Je tiens spécialement à remercier mon directeur de recherche le Dr Marc De Braekeleer. Sans lui, ce projet n'aurait probablement pas vu le jour. En servant de guide, étape par étape, il a suivi l'évolution de cette recherche. Ses suggestions et ses corrections m'ont aidée à mener à terme ce projet.

Je veux également souligner la part de stimulation apportée par mes collègues de maîtrise, et plus particulièrement Anne Vigneault qui fut, pour une période, l'assistante de mon directeur de recherche.

En terminant, merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à cette recherche qui, je l'espère, sera dans sa modeste part une contribution à l'avancement des connaissances en épidémiologie génétique.

Les fonds financiers proviennent d'une subvention du FCAR. Je suis reconnaissante d'avoir bénéficié de cette aide.

## Table des matières

Résumé	III
Avant-propos	IV
Table des matières	VI
Liste des tableaux	X
Liste des figures	XI
Introduction	XII
Chapitre 1        Revue de la littérature et objectifs	1
1.1 La maladie ARSCS	1
1.2 Objectifs	6
Chapitre 2        Matériel et méthodes	8
2.1 La population étudiée	8
2.2 La région étudiée	9
2.3 Méthodologie	13

2.3.1 Le fichier réseau du Saguenay	13
2.3.2 Les groupes témoins	14
2.3.3 La reconstitution généalogique (effet fondateur)	15
2.3.4 L'incidence	17
2.3.5 Endogamie	18
2.3.6 Distribution spatiale	19
2.3.7 Consanguinité	20
2.3.8 Parenté	21
Chapitre 3                   Résultats	23
3.1 Incidence, taux de porteurs au SLSJ	23
3.2 Distribution spatiale des patients	25
3.2.1 Distribution spatiale des patients au Québec	25
3.2.2 Distribution spatiale des patients dans la région SLSJ	25
3.3 Distribution spatiale des parents	28
3.3.1 Distribution spatiale des parents au Québec	28
3.3.2 Distribution spatiale des parents	

dans la région SLSJ	30
3.4 Exogamie, endogamie	32
3.4.1 Exogamie	32
3.4.2 Endogamie	34
3.5 Consanguinité	34
3.6 Parenté	36
3.7 Recherche d'un effet fondateur	39
Chapitre 4 Discussion	43
4.1 Incidence et taux de porteurs	43
4.2 Distribution spatiale	44
4.2.1 Distribution spatiale des patients	44
4.2.2 Distribution spatiale des parents	46
4.3 Endogamie et exogamie au SLSJ	47
4.4 Consanguinité	49
4.5 Parenté	50
4.6 Effet fondateur	51
4.6.1 Critique des sources utilisées	51
4.6.2 Effet fondateur	51

<b>Conclusion</b>	<b>58</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>61</b>

## Liste des tableaux

Tableau	Contenu	Page
1	Symptômes cliniques de l'ARSCS et de l'ataxie de Friedreich	5
2	Incidence et taux de porteurs au SLSJ entre 1941 et 1986	24
3	Exogamie pour les 116 couples de parents d'enfants ARSCS mariés au SLSJ et pour trois groupes témoins	33
4	Endogamie à partir de 100 couples natifs du SLSJ et de trois groupes témoins	35
5	Coefficient de consanguinité et de parenté chez 116 proposants ataxiques et trois groupes témoins à l'échelle du Saguenay	37
6	Degrés de relation dans les mariages consanguins ataxiques et ceux des trois groupes témoins	38
7	Degrés de relation dans l'étude du coefficient de parenté dans 116 ascendances d'ataxiques et trois groupes témoins	40
8	Liste des individus et fondateurs communs à 264 ascendances de porteurs du gène d'ARSCS	42

## **Liste des figures**

	<b>Page</b>
<b>Figure 1 Localisation des régions du Saguenay-Lac-St-Jean, de Charlevoix, et de la Haute-Côte-Nord</b>	<b>10</b>
<b>Figure 2 Subdivision de la région du Saguenay-Lac-St-Jean en trois sous-régions</b>	<b>11</b>
<b>Figure 3 Unités résidentielles de base au Saguenay-Lac-St-Jean (URB)</b>	<b>12</b>
<b>Figure 4 Distribution spatiale au Québec des personnes atteintes d'ARSCS</b>	<b>26</b>
<b>Figure 5 Distribution spatiale des 200 patients de l'ARSCS par URB dans la région du SLSJ</b>	<b>27</b>
<b>Figure 6 Distribution spatiale des parents porteurs obligatoires du gène de l'ARSCS pour le Québec</b>	<b>29</b>
<b>Figure 7 Distribution spatiale au SLSJ des 215 parents natifs du SLSJ</b>	<b>31</b>

## INTRODUCTION

La région du Saguenay-Lac-St-Jean (SLSJ) se distingue des autres régions du Québec par l'incidence élevée de certaines maladies héréditaires et par la fréquence élevée de porteurs d'allèles mutants (De Braekeleer 1991a). Quelques unes de ces maladies sont "spécifiques" à la région, telles que la tyrosinémie, l'ataxie de Charlevoix-Saguenay et la polyneuropathie avec ou sans agénésie du corps calleux.

Le phénomène observé n'est pas unique au monde. Un même modèle se retrouve dans d'autres pays comme la Finlande (Norio et al 1973) et dans certaines communautés comme les Amish (Mc Kusick et al 1978), les Huttérites (Morgan et Holmes 1982) et la population juive notamment les juifs Ashkénazes de l'Europe de l'est (Goodman 1980).

Depuis une vingtaine d'années, les recherches en génétique de populations et en épidémiologie génétique ont considérablement progressé au Québec. Les études pionnières de Laberge (1967, 1969) et de Larochelle et al (1965, 1967) ouvrirent la voie à d'autres recherches impliquant une variété de chercheurs aussi bien en médecine qu'en génétique, démographie, histoire, statistique et informatique. SOREP, centre interuniversitaire de recherches sur les populations, situé à Chicoutimi, a contribué, en collaboration

avec des chercheurs d'autres régions, à l'avancement de la recherche en ce domaine. Un intérêt fut porté à la distribution des gènes délétères afin de localiser les populations à risque.

Parmi les maladies héréditaires "spécifiques" à la région du SLSJ, l'une d'entre elles est retenue comme objet d'étude pour la présente recherche. Il s'agit de l'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay (ARSCS). Elle porte conjointement les noms de Charlevoix-Saguenay parce qu'elle se retrouve surtout dans ces deux régions.

## CHAPITRE 1

### Revue de la littérature et objectifs

#### 1.1 La maladie ARSCS (ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay)

Ce n'est qu'en 1978 qu'une première description clinique est publiée par Bouchard et ses collaborateurs. L'ARSCS est une maladie autosomale récessive caractérisée par une dégénérescence de la moelle épinière et une atteinte progressive des nerfs périphériques. Le nombre des personnes atteintes diagnostiquées se chiffre actuellement à 200 personnes dans la région du SLSJ (Pineault 1990). Cependant un dépistage complet n'est pas terminé. La fréquence des porteurs se situerait entre 1/15 et 1/25 (Bouchard 1988a) et la maladie atteindrait autant les hommes que les femmes. La fréquence s'élèverait à 1/1,519 (De Braekeleer 1991a).

Même si au cours de la première année de vie, il n'y a pas de retard moteur apparent, la maladie débute plus tôt puisque c'est lors de l'apprentissage de la marche que la première manifestation de la maladie se révèle: l'ataxie. La dégénérescence de la moelle épinière provoque cette ataxie du tronc qui se traduit par

un manque de coordination dans les mouvements volontaires et un manque d'équilibre. Les parents constatent, chez leur enfant, des chutes fréquentes dues à ce déficit de coordination et d'équilibre. L'inquiétude des parents les amène à consulter un médecin. Toutefois, le diagnostic n'est pas toujours fait dans l'enfance (Bouchard et al 1978).

La progression de la maladie se fait lentement et d'autres symptômes se greffent progressivement aux premiers symptômes. Déjà avant l'âge scolaire, l'incoordination des membres supérieurs entraîne une maladresse dans l'exécution des mouvements fins, ce qui demande au moment de l'entrée à l'école, des ajustements d'ordre pratique de la part des intervenants. Les troubles de l'équilibre peuvent cependant demeurer stables pendant plusieurs années et dans certains cas, il y a peu d'évolution dépassé l'âge de 20 ans. La dysarthrie (difficulté à prononcer les mots) peut aussi se manifester en bas âge. La mollesse de l'articulation se reflète dans un langage ralenti, pâteux, plus difficile à saisir pour l'écouteur (Pineault 1990).

La spasticité s'installe petit à petit et l'enfant ressent des raideurs et des spasmes musculaires au niveau des jambes. Une atteinte lente mais progressive des nerfs périphériques donne une faiblesse et une atrophie musculaire aux membres inférieurs, puis aux membres supérieurs. Il existe une absence de sensibilité au potentiel évoqué dans les muscles des membres inférieurs. A l'é-

lectromyographie, des signes de dénervation et une conduction nerveuse plus lente peuvent être établis (Bouchard et al 1978, 1979).

En général, ce n'est qu'à l'adolescence qu'apparaît la déformation au niveau des pieds (pieds creux). La déformation des mains (griffe cubitale) devient visible plus tard dans le cheminement de la maladie. Il est rare qu'avant la vingtaine, l'individu utilise une canne pour se déplacer. Vers 35-40 ans, ou parfois plus tard, les difficultés de déplacement vont obliger la personne atteinte à utiliser un fauteuil roulant pour les longues distances. Avec les années, ce moyen de transport servira de façon permanente (Mathieu 1984).

Au niveau ophtalmique, il y a présence de nystagmus lors de la poursuite conjuguée des mouvements oculaires (Dionne et al 1979). Il y a présence de striations au niveau de la rétine centrale, provenant d'une visibilité accrue des fibres nerveuses rétiennes (Bouchard et al 1978). Quant au système urinaire, une incontinence peut être un problème important surtout si elle s'ajoute à une incontinence fécale (Bouchard et al 1978).

Bouchard et al (1979) montrèrent un accroissement de l'incidence des changements dans l'électroencéphalogramme et un quotient intellectuel plus bas dans l'ARSCS que dans l'ataxie de Friedreich. Dans une étude utilisant un scanner et/ou la pneumoencéphalographie, Langelier et al (1979) trouvèrent dans les neuf cas étudiés une atrophie cérébelleuse limitée à la partie principale et

antérieure du vermis et des lobes antérieurs. Par contre, selon la Clinique des maladies neuro-musculaires de Chicoutimi, l'ARSCS n'atteint pas les fonctions intellectuelles bien qu'une diminution des habilités non verbales (assemblage d'objets, symbolique digitale) a été observée (Mathieu 1984, Babin 1990, Pineault 1990).

Devant l'absence de marqueurs génétiques pour l'ARSCS, le diagnostic se fait par un examen neurologique complet. L'électromyographie confirme la polyneuropathie. Un échocardiogramme précise la présence ou l'absence d'un prolapsus de la valve mitrale.

Le traitement, jusqu'à nos jours, n'est que symptomatique. Aucun traitement curatif n'est encore accessible. Des programmes d'exercices en physiothérapie et en ergothérapie s'avèrent utiles pour favoriser les chances de développement et par conséquent, contribuer à la conservation maximale de l'autonomie. L'espérance de vie des sujets atteints est équivalente à celle de la population environnante.

Depuis la première description de l'ARSCS (Bouchard et al 1978) jusqu'à récemment, cette maladie était considérée comme une variante de l'ataxie de Friedreich. Cette dernière, elle-même une maladie neuromusculaire, se démarque par une dégénérescence spino-cérébelleuse progressive. Même si l'ARSCS et l'ataxie de Friedreich partagent quelques symptômes cliniques (Tableau 1), il a été clairement démontré que l'ARSCS et l'ataxie de Friedreich sont deux maladies bien distinctes. Le gène de l'ataxie de Friedreich a été

Symptômes et caractéristiques	AF	ARSCS
Ataxie lors de la marche	+	+
Dysarthrie	+	+
Faiblesse musculaire	+	+
Nystagmus	+/-	+
Spasticité	-	+
Réflexe patellaire	-	+
Cypho-scoliose	+	-
Pieds creux	+	+
Striations rétiniennes	-	+
Diminution de l'acuité visuelle	+/-	-
Cardiopathie hypertrophique	+	-
Début de la maladie	7-15 ans	2-5 ans
Evolution de la maladie	rapide	lente

Tableau 1

Symptômes cliniques de l'ARSCS  
et de l'ataxie de Friedreich (AF)

localisé sur le chromosome 9p22-cen (Chamberlain et al 1988, Fujita et al 1989) alors que la possibilité d'un proche linkage de l'ARSCS à la région péricentrique du chromosome 9 fut rejetée (Richter et al 1989). A l'heure actuelle, le gène de l'ARSCS n'est pas encore localisé.

Le tableau comparatif des symptômes cliniques de l'ARSCS et de l'ataxie de Friedreich permettra de visualiser rapidement les principales ressemblances et différences entre ces deux maladies (Bouchard 1978).

## 1.2 Objectifs

La présente recherche se fixe deux objectifs principaux. Le premier se veut une meilleure connaissance de l'épidémiologie génétique de l'ARSCS dans le nord-est du Québec et plus spécifiquement dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean. Afin d'atteindre cet objectif, l'incidence, l'endogamie, la fréquence du gène et le taux de porteurs seront déterminés. Les coefficients de consanguinité et d'apparentement seront aussi calculés. La distribution spatiale sera établie pour cerner s'il existe des localités à risque plus élevé pour l'ARSCS.

Le deuxième objectif vise la recherche d'un effet fondateur dans l'ARSCS. Bouchard et al (1978) suggérait qu'un effet

fondateur puisse être le même dans l'ARSCS et l'ataxie de Friedreich. Depuis la localisation du gène de l'ataxie de Friedreich et l'identification de ces deux maladies comme distinctes, l'hypothèse de Bouchard et al (1978) s'infirme par les nouvelles connaissances. Toutefois, la présence ou l'absence d'un effet fondateur propre à l'ARSCS et à l'échelle de la Nouvelle-France ne fut jamais démontré. Pour la réalisation de cet objectif, il est envisagé d'identifier, par reconstitution généalogique, les fondateurs présumés porteurs de l'ARSCS et, à l'aide des données obtenues, de déterminer les lieux d'origine de ces porteurs du gène mutant de la maladie étudiée.

## CHAPITRE 2

### Matériel et méthodes

#### 2.1 La population étudiée

La population étudiée est constituée de 234 personnes atteintes d'ARSCS issues de 140 couples ayant eu au moins un enfant atteint. Sur les 234 patients atteints, la majorité provient du SLSJ (N=200) avec une plus faible représentation de Charlevoix (N=21) et de la Haute-Côte-Nord (N=3). Les autres sujets (N=10) sont natifs d'autres régions que celles mentionnées. Compte tenu de la forte représentation de la région du SLSJ, celle-ci sera retenue comme unité d'étude pour les calculs d'incidence, d'endogamie, de distribution spatiale, des coefficients de consanguinité et d'apparentement. Par contre, pour l'étude de l'effet fondateur, la recherche englobe la totalité des trois régions citées ainsi que les familles provenant de l'extérieur.

Seulement les enfants ayant eu un diagnostic dûment établi ont été sélectionnés. Les noms des 234 sujets proviennent de

trois sources différentes. La Clinique des maladies neuromusculaires, par l'intermédiaire du Dr Jean Mathieu, a fourni la grande majorité des noms tandis que le docteur Jean-Pierre Bouchard de l'hôpital Enfant-Jésus (Québec) et Mme Madeleine Roy de l'Institut de recherches cliniques de Montréal ont identifié les autres sujets. Certains des sujets inclus dans cette étude avaient été diagnostiqués par le docteur André Barbeau. Des renseignements précis accompagnaient ces données nominatives: la date et le lieu de naissance de l'enfant ainsi que le nom des parents.

## 2.2 La région étudiée

La région étudiée dans cette recherche s'identifie au Nord-Est du Québec plus spécifiquement la région du SLSJ, la région de Charlevoix et celle de la Haute-Côte-Nord (Figure 1).

A 200 km au nord-est de la ville de Québec, depuis le lac St-Jean à l'ouest, jusqu'aux limites de l'embouchure du Saguenay, s'étend la région du SLSJ isolée géographiquement par un parc provincial, des forêts et des terres inhabitées (Gradie et Gauvreau 1987) (Figure 1). Cette région se subdivise en trois grandes sous-régions: le Bas-Saguenay, le Haut-Saguenay et le Lac-St-Jean (Figure 2). Les unités de résidence de base (URB), au nombre de 66, découpent le territoire dans son entier (Figure 3). La population actuelle est de 285,000 habitants, dont 98% sont de langue française et de religion catholique.

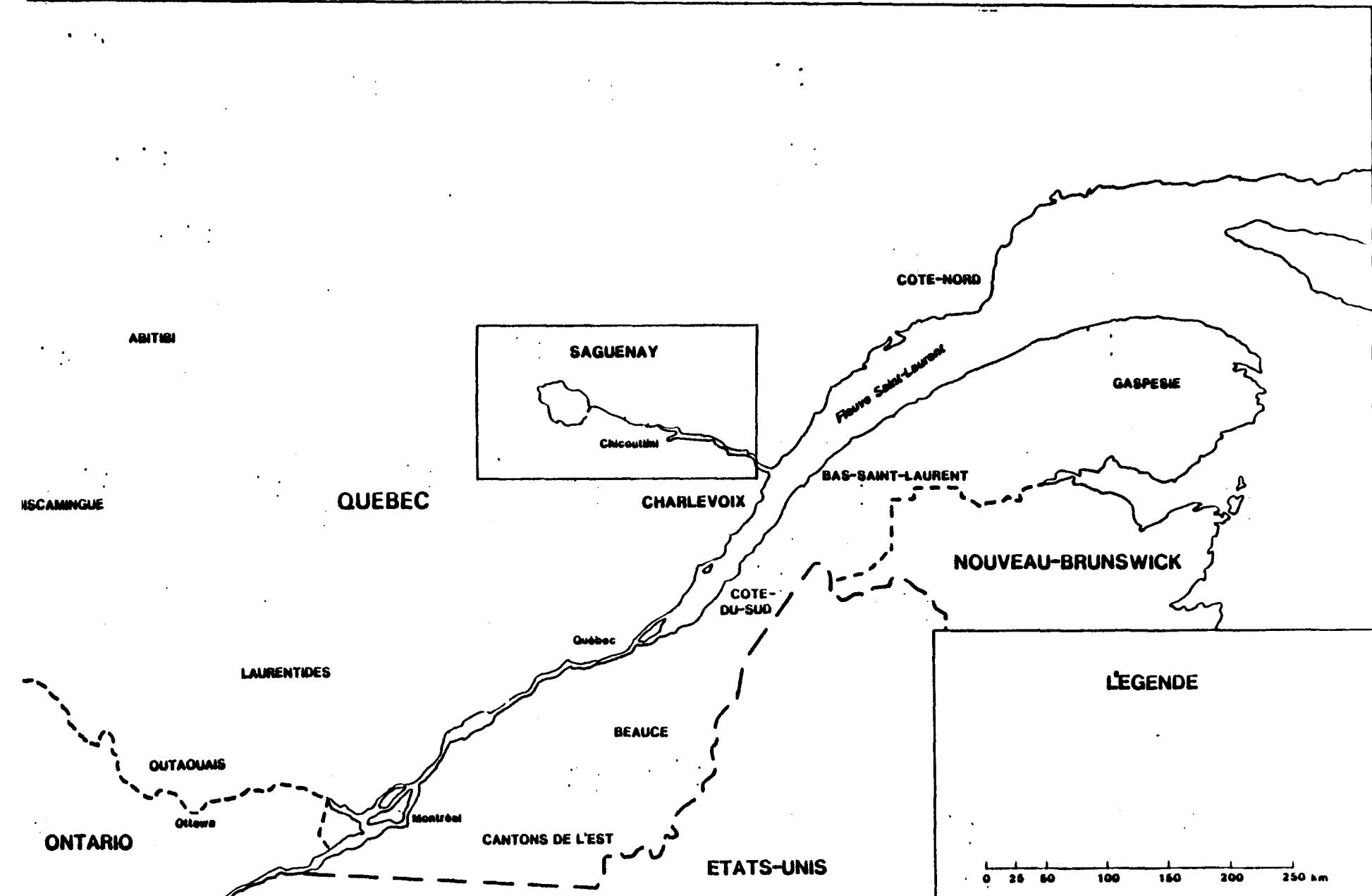


Figure 1

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

## LA RÉGION DU SAGUENAY ET SES SOUS-RÉGIONS

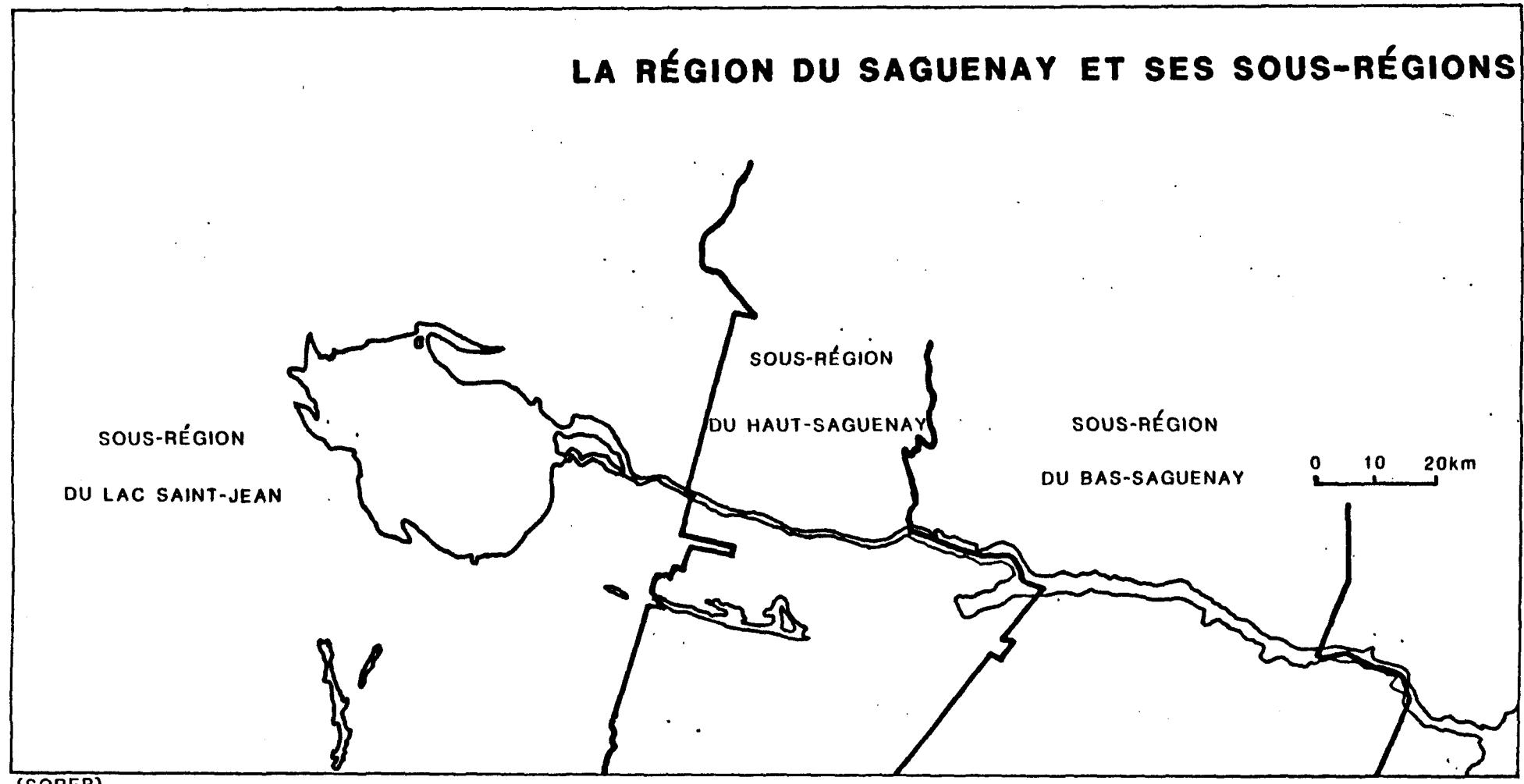


Figure 2

Subdivision de la région du Saguenay-Lac-St-Jean  
en trois sous-régions

## LA RÉGION DU SAGUENAY

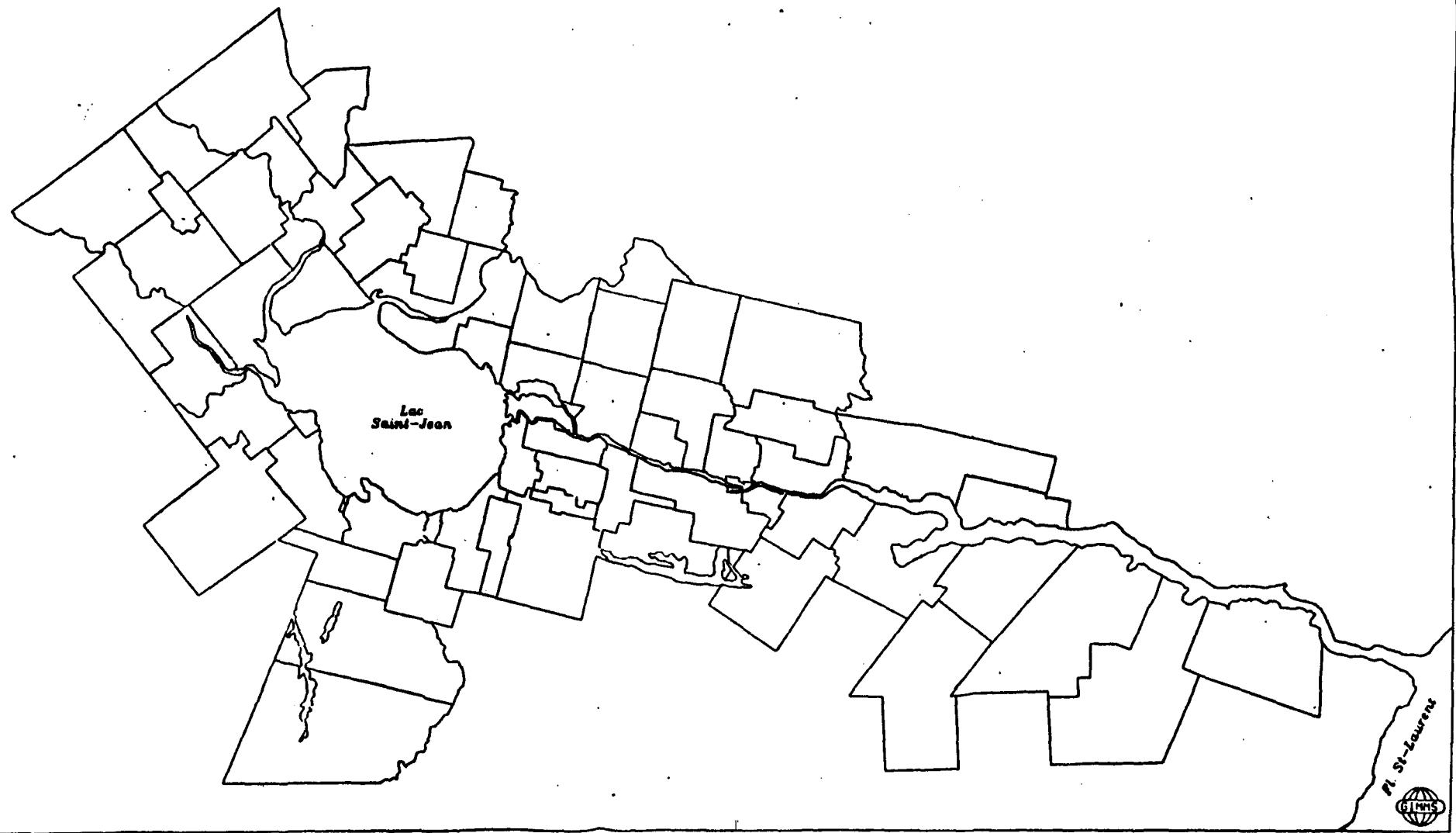


Figure 3

Unités résidentielles de base au Saguenay-Lac-St-Jean (URB)

La région de Charlevoix (Figure 1), contiguë à celle du SLSJ par sa face nord-ouest, se trouve sur la rive nord du fleuve St-Laurent, éloignée de la ville de Québec au nord-est par quelque 100 km. Charlevoix présente aussi un isolement géographique dû aux barres naturelles du plateau laurentien et du fleuve St-Laurent (Jetté et al 1991). Charlevoix offre un amalgame de hautes terres et de basses terres. Ces dernières couvrent la zone du littoral et les côtés du massif central de hautes terres (Jetté et al 1991).

La Haute-Côte-Nord longe la rive nord du fleuve St-Laurent depuis Sacré-Coeur et Tadoussac jusqu'à Baie-Comeau (Figure 1). La rivière Saguenay crée une division naturelle entre la Haute-Côte-Nord et les régions Saguenay-Charlevoix. Une très petite portion de la Haute-Côte-Nord demeure connexe au Saguenay par sa partie nord-est du Bas-Saguenay. Tout le long du littoral, s'échelonnent des localités plus ou moins grandes (Bergeronnes, Les Escoumins, Mille-Vaches, Forestville, Chute-aux-Ourardes, Hauteville et Baie-Comeau).

## 2.3 Méthodologie

### 2.3.1 Le fichier réseau du Saguenay

Le fichier-réseau de la population du Saguenay (fichier BALSAC), construit et utilisé à SOREP, constitue un outil de choix

dans cette recherche. Il a servi à la construction du fichier des gens atteints (région SLSJ) comme celui des groupes témoins. Il a servi également pour l'étude des coefficients de consanguinité et d'apparentement et l'étude de l'endogamie.

Depuis 1972, le fichier BALSAC s'est continuellement développé. Pour la période 1838 à 1986, il contient maintenant 900,000 actes de baptême, mariage et sépulture, incluant date et lieu de l'événement ainsi que la profession du père. Ces données sont toutes informatisées (Bouchard et al 1988a). Le principe de base du système consiste à rapprocher les actes qui concernent les mêmes individus et de procéder au jumelage par mention de couple pour élaborer la biographie familiale et individuelle (Casgrain et al 1991, Bouchard et al 1991). La reconstruction automatique des familles devient accessible. Le fichier-réseau permet, par questionnement de l'ordinateur, de retracer pour un individu la date et le lieu d'un événement ainsi que sa généalogie ascendante et descendante.

### **2.3.2 Les groupes témoins**

Pour les couples des parents mariés au SLSJ, ayant eu au moins un enfant ataxique, trois groupes témoins furent sélectionnés sur les critères d'appariement suivants: la date et le lieu de mariage, l'origine canadienne-française de religion catholique et

le statut socio-économique. Une sélection par ordinateur, à l'intérieur du fichier sectoriel Mariage, permet de choisir ces couples en respectant les critères d'appariement cités.

### 2.3.3 La reconstitution généalogique (effet fondateur)

Le but ultime de la reconstitution généalogique est de vérifier la présence d'un effet fondateur lequel se définit comme la formation d'une nouvelle population par quelques pionniers porteurs d'un échantillon de gènes du groupe initial ou population-mère (Jacquard 1978). Un effet fondateur peut être recherché en se référant à l'étude de la diffusion d'un gène mutant (Bouchard et De Braekeleer 1991).

La reconstitution généalogique de l'ARSCS, jusqu'à la profondeur de la Nouvelle-France, a nécessité deux programmes informatisés (MEDIC 4 et BELGE) et une part de reconstitution manuelle.

Le programme MEDIC 4, développé à SOREP à partir du fichier-réseau de la population, permet la reconstitution automatique des généalogies des 200 sujets natifs du SLSJ. Les ascendances parentales sont données, dans MEDIC 4, jusqu'aux fondateurs du Saguenay (Simard et al 1986), c'est-à-dire jusqu'à l'ancêtre le

plus lointain, au-delà duquel l'information généalogique s'arrête (Bouchard 1988).

Depuis quelques années, un programme de reconstitution généalogique non spécifique au Saguenay a été créé et utilisé à SOREP. Il s'agit du programme BELGE (De Braekeleer 1991b) qui comprend trois sous-ensembles: l'entrée de données, la validation des données et l'analyse des données. Le jumelage interactif se fait sur la base d'éléments nominatifs de couple (De Braekeleer 1991b). L'utilisation de BELGE évite la duplication de reconstitutions manuelles puisqu'il n'est besoin que d'interroger l'ordinateur pour savoir si le couple recherché est inscrit dans la banque de données et de vérifier si sa généalogie ascendante a été reconstituée entièrement. Si non la reconstitution se fait manuellement et les données nouvellement obtenues sont ajoutées à la base de données.

La validation des données, par quatre programmes différents, consiste à rechercher les erreurs et oubli d'entrée de données ainsi que les sous-jumelages. La reconstitution généalogique de l'ARSCS a subi une première validation et après rectification, une deuxième validation.

L'analyse des données par PED-BELGE permet de rechercher les ancêtres et fondateurs communs à toutes les ascendances.

Pour la reconstitution manuelle, plusieurs sources ont servi à obtenir les renseignements désirés:

- les informations venant des familles.
- les registres de mariages de Charlevoix, maintenant informatisés.
- le fichier Loiselle, sur micro-fiches, avec un contenu de 410,000 mariages dont la majorité célébrés au Québec et quelques-uns hors du Québec (autres provinces et Etats-Unis).
- le fichier Jetté qui contient environ 150,000 mariages des origines à 1825.
- le Dictionnaire des familles du Québec des origines à 1730 (Jetté 1983) et le Dictionnaire généalogique des familles canadiennes (Tanguay 1975).
- les répertoires de mariages de Kamouraska, Rimouski, Côte-Nord, Charlevoix, Beauce, Montmagny-L'islet-Bellechasse ainsi que plusieurs autres.

Dans cette étude, un fondateur sera défini comme étant un individu au delà duquel l'information généalogique est interrompue ou parce qu'il est né en dehors du Québec.

#### 2.3.4 L'incidence

L'incidence représente le nombre de nouveaux cas diagnostiqués au cours d'une période de temps par unité de population,

dans ce cas les naissances (Gradie et Gauvreau 1987; Philippe 1985).

L'incidence de l'ARSCS a été calculée par périodes de cinq ans à partir de 1945 jusqu'en 1985. Le nombre de nouveaux cas d'ARSCS a été comparé au nombre de naissances du SLSJ pour les mêmes périodes. Ces chiffres ont été tirés du fichier-réseau de la population et des publications du Bureau de la Statistique du Québec (BSQ).

### **2.3.5 Endogamie**

Les lieux de naissance des parents du groupe étudié du SLSJ et les lieux de naissance des parents des trois groupes contrôles ont été extraits du fichier-réseau de la population.

En premier lieu, l'endogamie a été étudiée à l'échelle régionale en fonction de trois paramètres: deux conjoints natifs du SLSJ, un conjoint natif du SLSJ et un de l'extérieur, deux conjoints natifs de l'extérieur du SLSJ. Dans un deuxième temps, l'endogamie fut calculée à l'échelle intra-régionale selon les unités résidentielles de base (URB) en tenant compte des trois autres paramètres: conjoints natifs de la même URB, de deux URB contiguës, de deux URB éloignées. Un chi-carré fut effectué sur les

résultats des deux procédures pour estimer la signification statistique.

### 2.3.6 Distribution spatiale

Les simulations de Monté-Carlo ont servi à étudier la signification statistique de la distribution spatiale des lieux de naissance des malades et des porteurs obligatoires. La technique de Monté-Carlo est utilisée comme modélisation lorsqu'un processus dépend de variables aléatoires et que la valeur attendue n'est pas précise.

Dans l'étude de la distribution spatiale, les variables aléatoires sont représentées par les habitants et la valeur attendue par le nombre de malades qui sera simulé dans chaque URB. A partir d'une table de nombres aléatoires, la technique de Monté-Carlo simule une distribution spatiale en fonction du poids démographique de chaque URB.

Le nombre de lieux de naissance a été simulé en acceptant l'hypothèse nulle que la probabilité qu'un lieu de naissance d'un individu soit situé dans une municipalité donnée est égale au quotient de la population de la municipalité donnée sur la population globale de toutes les municipalités ( $P_i = n_j / \sum n_j$ ) (De Braekeleer et Larochelle 1990; De Braekeleer et Smith 1988; De Braekeleer et al

1985). La comparaison entre les valeurs simulées et les valeurs observées a permis de retenir les URB ayant un  $p \leq 0,05$ .

### 2.3.7 Consanguinité

Est appelé individu consanguin celui qui est issu d'un croisement entre géniteurs apparentés. Cet individu reconnaît dans sa généalogie ascendante au moins un ancêtre commun à son père et à sa mère, susceptible de lui avoir transmis, à un locus donné, deux copies identiques d'un seul et même gène existant chez l'ancêtre commun (Jacquard 1974).

Le coefficient de consanguinité  $F$  de Wright est la probabilité que deux gènes qu'un individu possède en un locus donné soient identiques par voie de descendance (Jacquard 1974). La formule s'écrit comme suit:

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

$n$  = 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).

Le coefficient moyen de consanguinité de la population se calcule par la formule :

$$\alpha = \sum p_i F_i$$

où alpha est le coefficient moyen de consanguinité et p est la fréquence des mariages ayant un coefficient (nul ou non) de consanguinité  $F_i$  (Sutton 1988).

Les coefficients individuels et moyens peuvent être calculés à partir de l'information généalogique obtenue et des relevés des dispenses de mariage.

### 2.3.8 Parenté

Deux individus sont génétiquement apparentés si parmi les descendants de l'un figurent des descendants de l'autre ou l'autre lui-même (Jacquard 1978). Le coefficient de parenté  $\Phi_{xy}$  de deux individus x et y est la probabilité qu'un gène désigné au hasard chez x et un gène désigné au hasard chez y, au même locus, soient identiques (Malécot 1966; Jacquard 1977). Il se calcule par la formule:

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

$\Phi_{xy}$  = coefficient de parenté des individus x et y

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.

S'il y a présence de liens de consanguinité entre les ancêtres, la formule sera modifiée.

Le coefficient moyen de parenté  $\beta$  d'une population représente la moyenne de tous les coefficients (nul ou non) de parenté de toutes les combinaisons possibles d'individus pris deux à deux (Jacquard 1974).

Les coefficients de consanguinité et de parenté ainsi que les coefficients moyens ont été calculés, à la profondeur du SLSJ, pour le groupe d'ataxie natif de la région et pour les trois groupes contrôles, grâce aux programmes MEDIC4 (tiré du fichier-réseau) et BELGE ainsi que les programmes statistiques qui leur sont rattachés.

## CHAPITRE 3

### Résultats

#### 3.1 Incidence, taux de porteurs au SLSJ

Le nombre total des patients s'élève à 234. Seulement ceux natifs du SLSJ (200) ont été retenus pour le calcul de l'incidence et le taux de porteurs.

Le tableau 2 indique les incidences et les taux de porteurs de 1941 à 1985 par tranche de 5 ans. L'incidence globale est de 1/1932 et le taux de porteurs de 1/22.

Sur cette période de 45 ans, l'incidence est restée sensiblement la même excepté une augmentation (1/1260) notée entre 1976-1980 et une baisse (1/2855) entre 1961-1965. Le taux de porteurs subit, par voie de conséquence, les mêmes fluctuations que l'incidence.

Période	Nombre d'atteints	Nombre de naissances	Incidence	Taux de porteurs
1941-1945	20	34,924	1/1,746	1/21
1946-1950	21	38,552	1/1,836	1/21
1951-1955	21	42,143	1/2,007	1/22
1956-1960	22	44,752	1/2,034	1/23
1961-1965	13	37,111	1/2,855	1/27
1966-1970	9	23,158	1/2,573	1/25
1971-1975	11	21,800	1/1,982	1/22
1976-1980	22	27,711	1/1,260	1/18
1981-1985	14	25,436	1/1,817	1/21
	Total: 153	Total: 295,587	Moy: 1/1,932	Moy: 1/22

Tableau 2

Incidence et taux de porteurs au SLSJ entre 1941 et 1985

### **3.2 Distribution spatiale des patients**

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

La distribution spatiale des 234 patients de l'ARSCS présente une très forte concentration (200) dans la région du SLSJ. Les 34 autres patients provenant de l'extérieur de la région se répartissent dans le Québec avec une proportion plus grande dans Charlevoix (21) suivi de Montréal (5). Viennent ensuite Côte-Nord (3), extérieur de la région mais indéterminés (3), Beauce (1), Chibougamau (1). La figure 4 donne cette distribution spatiale des patients ARSCS au Québec.

#### **3.2.2 Distribution spatiale des patients dans la région SLSJ**

La figure 5 laisse voir la répartition géographique par URB des 200 patients natifs du SLSJ. Un plus grand nombre de sujets est remarqué dans les URB de Chicoutimi et de Jonquière, avec respectivement 36 et 30 individus atteints. Dix URB possèdent seulement un sujet atteint, tandis qu'aucun sujet atteint n'est observé dans 25 URB.

extérieurs de la région du SLSJ

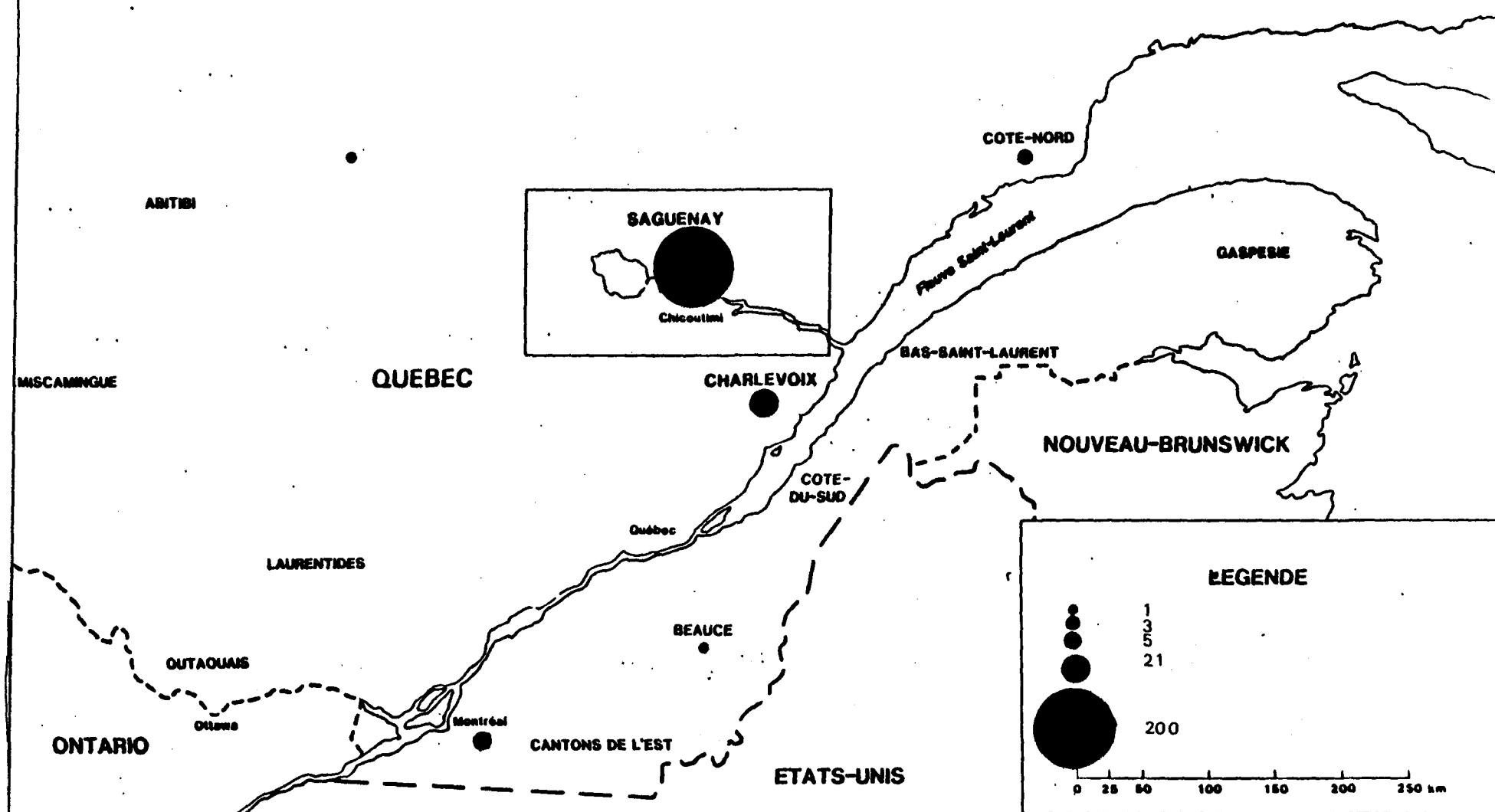


Figure 4

... au Québec des personnes atteintes d'ARSCS

## LA RÉGION DU SAGUENAY

\* : le nombre d'individus-parents est plus élevé que le nombre attendu

X : le nombre d'individus-parents est plus bas que le nombre attendu

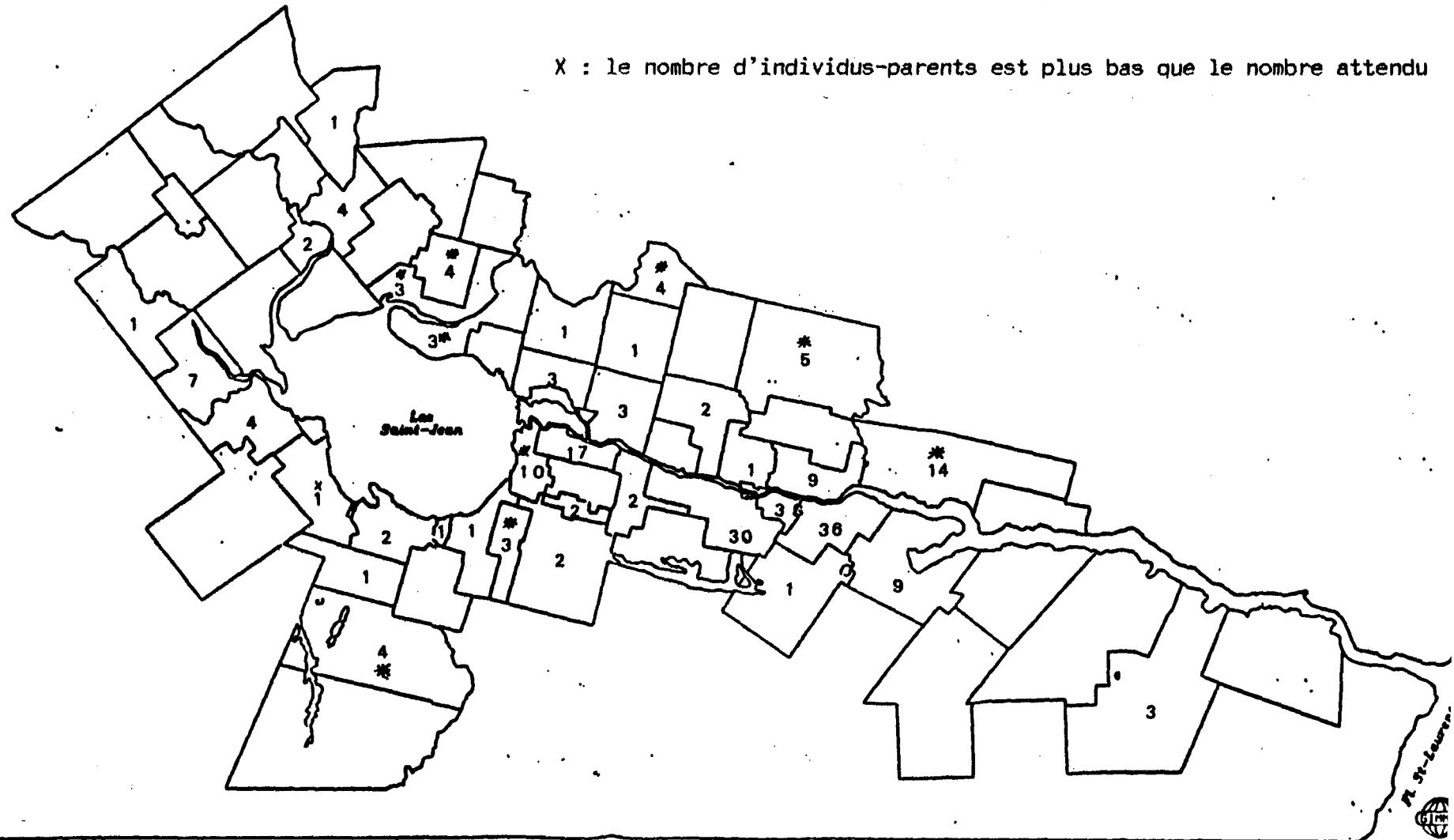


Figure 5

Distribution spatiale des 200 patients de l'ARSCS  
par URB dans la région du SLSJ

L'analyse statistique effectuée à l'aide des simulations de Monté-Carlo permet d'identifier 9 URB ayant un nombre d'individus atteints significativement plus élevé que le nombre attendu en fonction de leur population. Il s'agit des URB de St-Fulgence (14 patients;  $p < 0,0001$ ), St-David-de-Falardeau (5 patients;  $p = 0,018$ ), St-Gédeon (10 patients;  $p < 0,0001$ ), Notre-Dame-du-Rosaire (4 patients;  $p < 0,001$ ), Péribonka (3 patients;  $p = 0,007$ ), St-Augustin (4 patients;  $p < 0,001$ ), Ste-Monique (3 patients;  $p = 0,028$ ), Lac-Bouchette (4 patients;  $p = 0,034$ ), Lac-à-la-Croix (3 patients;  $p = 0,041$ ). Ces URB sont marquées d'un astérisque sur la figure 5. Une URB, celle de Roberval, possède un nombre d'individus atteints moins élevé que le nombre attendu (1 patient;  $p < 0,001$ ). Cette URB est identifiée par un x sur la figure 5. Les URB de Normandin (0 patient;  $p = 0,056$ ) et de Dolbeau (2 patients;  $p = 0,054$ ) dépasse légèrement la limite de la signification statistique pour le nombre d'individus atteints observés moins élevé que le nombre attendu.

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

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

Les enfants souffrant de l'ARSCS sont issus de 140 familles nucléaires (280 parents). La figure 6 permet de visualiser la

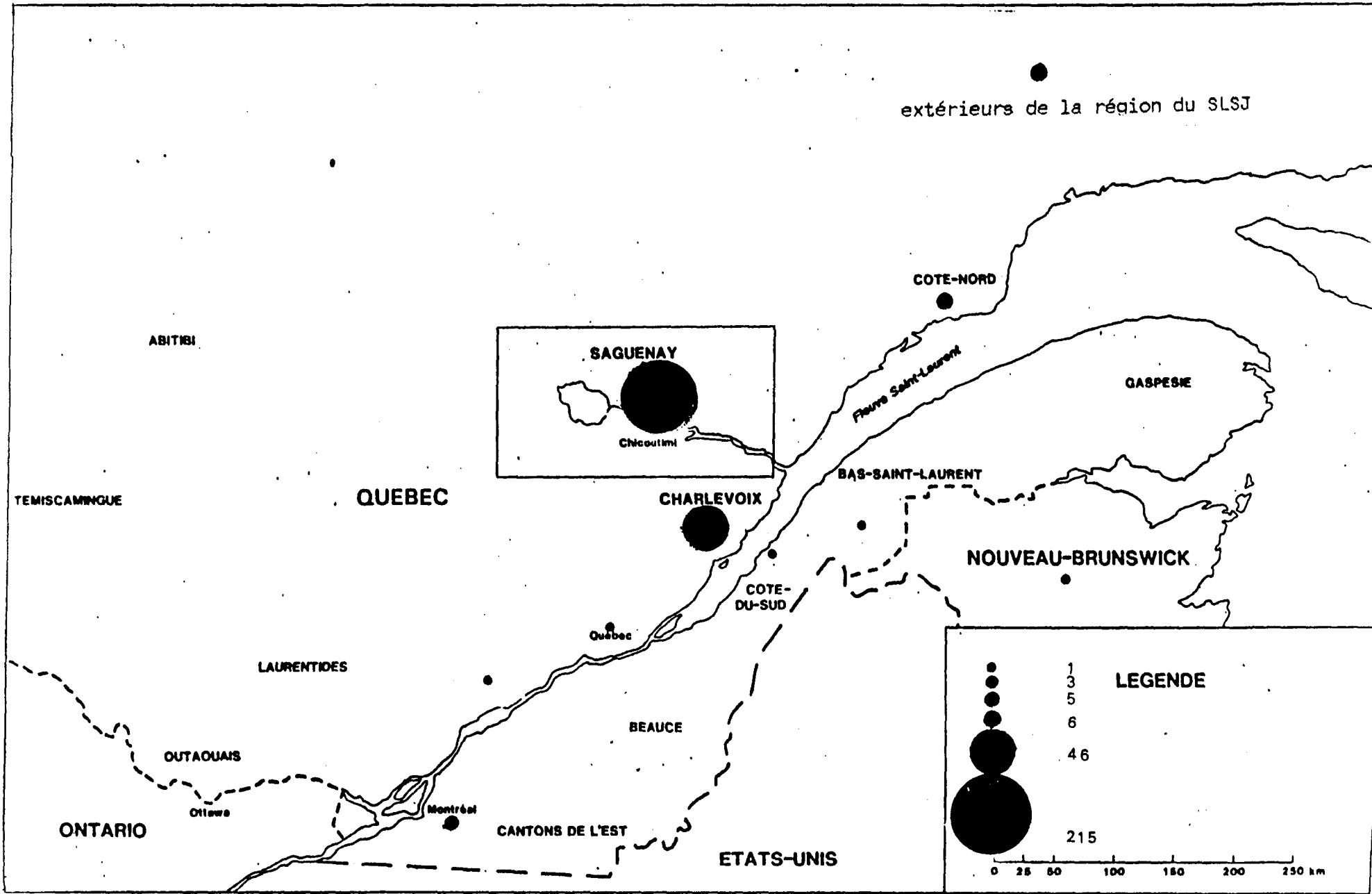


Figure 6

Distribution spatiale des parents porteurs obligatoires du gène de l'ARSCS pour le Québec

distribution spatiale des parents dans le Québec. La plus forte concentration de parents (215) est retrouvée au SLSJ. La région de Charlevoix fournit 46 parents. Les autres parents sont répartis dans le Québec (extérieur du SLSJ mais indéterminés 6; Côte-Nord 5; Montréal 3; Québec Ste-Foy 1; Kamouraska 1; Matapedia 1; Portneuf 1). Il est à noter qu'un parent est originaire d'une autre province: le Nouveau-Brunswick.

### **3.3.2 Distribution spatiale des parents au SLSJ**

Par la figure 7, il est possible de repérer les lieux de naissance par URB des 215 parents de la région SLSJ. L'URB de Chiboutimi enregistre le plus grand nombre de parents (42). Onze URB indique la présence de seulement un parent, tandis que dans 19 URB, l'absence de lieu de naissance de parents est constatée.

Les simulations de Monté-Carlo ont permis de constater que 6 URB avaient un nombre de lieux de naissance de parents plus élevé que le nombre attendu en fonction de leur population. Ce sont les URB de St-Fulgence (17 parents;  $p < 0,0001$ ), St-Gédon (7 parents;  $p < 0,001$ ), Lac-Bouchette (5 parents;  $p = 0,002$ ), St-Ambroise (4 parents;  $p = 0,021$ ), St-Prime (5 parents;  $p = 0,049$ ), La-Doré (5 parents;  $p = 0,049$ ). Un astérisque souligne ces URB. Un nombre de lieux de naissance de parents plus bas que le nombre attendu a été observé dans les URB de Jonquière (18 parents;  $p <$

## LA RÉGION DU SAGUENAY

\* : le nombre d'individus-parents est plus élevé que le nombre attendu

X : le nombre d'individus-parents est plus bas que le nombre attendu

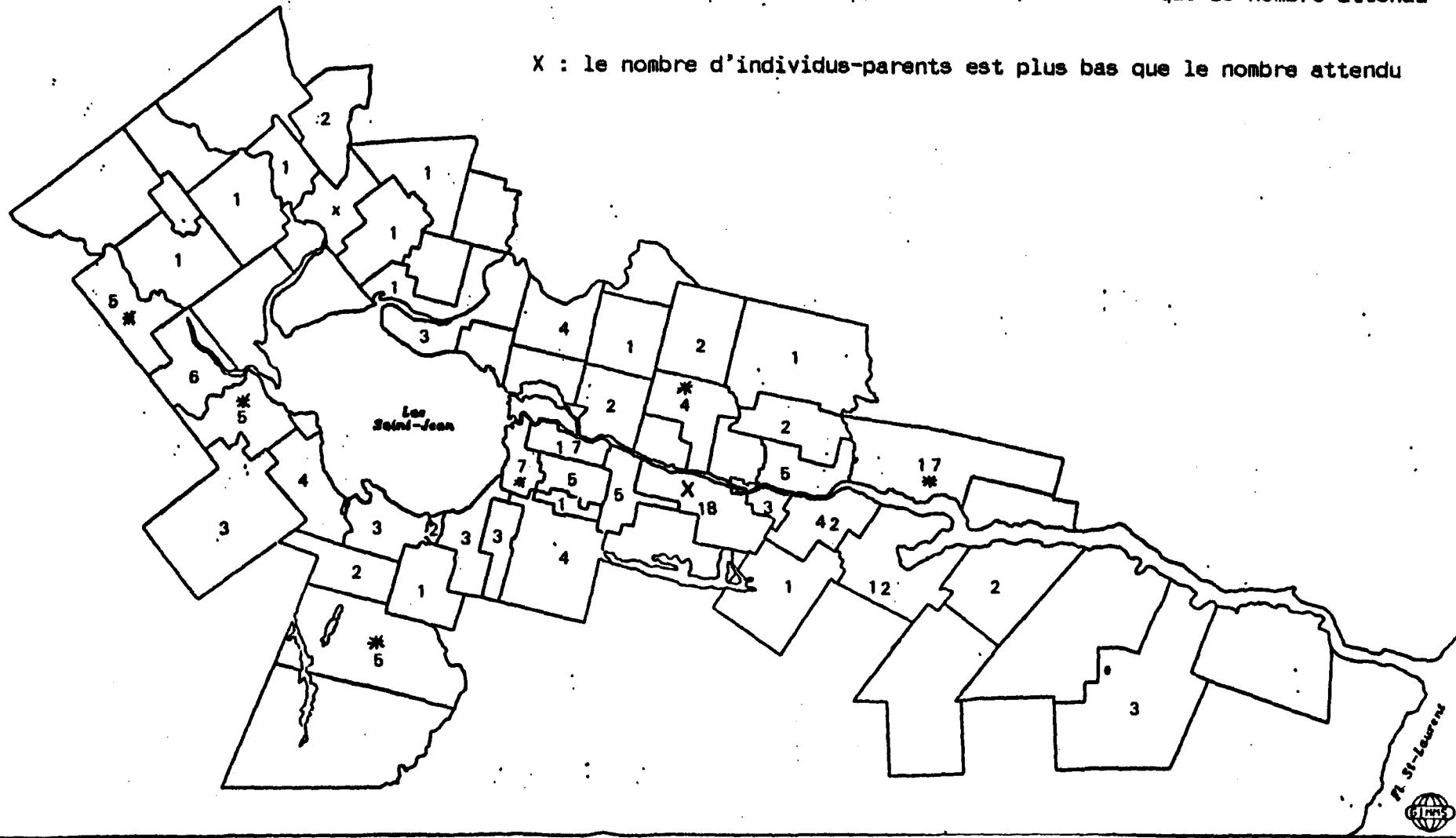


Figure 7

## Distribution spatiale au SLSJ des 215 parents natifs du SLSJ

0,001) et de Mistassini (0 parent;  $p < 0,011$ ). Ces URB sont identifiés par un x sur la figure 7.

### **3.4 Exogamie, endogamie**

#### **3.4.1 Exogamie**

Sur les 140 couples de parents d'enfants ataxiques, 116 couples se sont mariés au SLSJ. En un premier temps, les lieux de naissance de deux partenaires furent déterminés, à savoir deux conjoints natifs du SLSJ (100 couples), un conjoint natif du SLSJ et un conjoint natif de l'extérieur (13 couples) et deux conjoints natifs de l'extérieur (3 couples). La même démarche a été appliquée aux trois groupes témoins constitués selon les modalités mentionnées au chapitre 2. Les résultats apparaissent au tableau 3. Ainsi 19 individus porteurs obligatoires, mariés au SLSJ, sont natifs de l'extérieur de cette région.

En un deuxième temps, l'analyse statistique fut effectuée en calculant le chi-carré à partir des résultats du tableau 3. Le chi-carré obtenu est égal à 3,54 et la probabilité n'a pas de valeur significative ( $p = 0,17$ ) comme l'indique le tableau 3.

	Deux conjoints SLSJ	Un conjoint SLSJ Un conjoint extérieur	Deux conjoints extérieur
<b>ARSCS</b>	100	13	3
<b>Témoins 1</b>	91	21	4
<b>Témoins 2</b>	92	21	3
<b>Témoins 3</b>	89	20	7
<b>Total des Témoins</b>	272	62	14

$$X^2 = 3,55 \text{ et } p = 0,17$$

Tableau 3

**Exogamie pour les 116 couples de parents d'enfants d'ARSCS  
mariés au SLSJ et pour trois groupes témoins**

### 3.4.2 Endogamie

Pour vérifier la présence d'endogamie, seulement les couples ayant deux conjoints natifs du SLSJ ont été pris en considération, c'est-à-dire 100 couples. Le même genre de démarche faite pour la recherche de l'exogamie s'applique à celle de l'endogamie.

En un premier temps, à partir des lieux de naissance des conjoints déjà déterminés dans la recherche de l'exogamie, il s'agissait de déterminer si les deux conjoints étaient natifs de la même URB (39 couples) ou de deux URB connexes (19 couples) ou de deux URB éloignées (42 couples). Les mêmes précisions ont été apportées pour les groupes témoins. Les résultats obtenus sont présentés au tableau 4.

La deuxième étape était la recherche d'une valeur de probabilité. Celle-ci est obtenue par le calcul d'un chi-carré sur les données du tableau 4. Un chi-carré de 2,60 et un p de 0,27 qui n'a pas de valeur significative ressortent du tableau 4. Il n'y a donc pas de différence significative entre les comportements du groupe étudié et des groupes témoins.

	Deux conjoints de même URB	URB connexes	URB éloignés
ARSCS	39	19	42
Témoins 1	25	25	41
Témoins 2	28	19	45
Témoins 3	32	25	32
<b>Total des Témoins</b>	<b>85</b>	<b>69</b>	<b>118</b>

$$\chi^2 = 2,60 \quad \text{et} \quad p = 0,27$$

Tableau 4

**Endogamie à partir de 100 couples  
natifs du SLSJ et de trois groupes témoins**

### 3.5 Consanguinité

La consanguinité a été étudiée à la profondeur du Saguenay pour les 116 proposants dont les parents se sont mariés au SLSJ et pour les trois groupes témoins constitués selon les modalités citées au chapitre 2.

Un coefficient moyen de consanguinité ( $\alpha$ ) pour l'ARSCS de  $15,32 \times 10^{-4}$  et un coefficient moyen de consanguinité pour les groupes témoins de  $7,517 \times 10^{-4}$  ainsi que le  $\alpha$  pour chaque groupe témoin sont inscrits au tableau 5. Le coefficient moyen de consanguinité dans l'ARSCS est deux fois plus élevé que le coefficient moyen de consanguinité des groupes témoins sans toutefois marquer une différence majeure.

Le tableau 6 donne le nombre de mariages consanguins dans le groupe des sujets ataxiques et dans les trois groupes témoins avec le nombre de mariages ayant des relations soit oncle-nièce (1:2), ou cousins germains (2:2) ou petits cousins (3:3). L'ensemble des mariages consanguins du groupe ataxique se situe au niveau de relation 3:3. Aucun mariage n'est retrouvé aux degrés 1:2 et 2:2. Ces résultats interviennent dans l'augmentation du coefficient de consanguinité du groupe ataxique.

Groupes	Coefficient de consanguinité (F) (10 <sup>-4</sup> )	Coefficient de parenté (phi) (10 <sup>-4</sup> )
ARSCS	15,3200	4,9600
Témoins 1	13,1752	2,1463
Témoins 2	3,8094	1,2634
Témoins 3	5,5668	1,4657
Moyenne des témoins	7,5171	1,6251

Tableau 5

Coefficient de consanguinité et de parenté  
chez 116 proposants ataxiques et trois groupes  
témoins à l'échelle du Saguenay

Groupes	Nombre de mariages consanguins	Degrés de relation			
		1:2	2:2	2:3	3:3
ARSCS	15				7
Témoins 1	10		1	2	
Témoins 2	6				2
Témoins 3	7				4

Tableau 6

Degrés de relation dans les mariages consanguins  
ataxiques et ceux des trois groupes témoins

### 3.6 Parenté

La valeur du coefficient moyen de parenté (Phi) pour le groupe ARSCS atteint  $4,96 \times 10^{-4}$  et la moyenne des coefficients moyens de parenté des trois groupes témoins s'élève à  $1,63 \times 10^{-4}$  (tableau 5). Le coefficient moyen de parenté du groupe ataxique est 3,1 fois plus élevé que le coefficient moyen des trois groupes témoins. Ces résultats laissent ressortir une différence importante.

Les nombres d'individus ayant des degrés de parenté (1:2, 2:2, 2:3, 3:3) sont présentés dans le tableau 7 pour les 116 ascendances du groupe ataxique et celles des trois groupes témoins. La représentation des individus ataxiques est plus forte dans les degrés de relation aussi bien 2:2 que 2:3 et 3:3 que ceux des groupes témoins.

### 3.7 Recherche d'un effet fondateur

L'effet fondateur a été recherché à partir des 280 porteurs obligatoires du gène de l'ARSCS. Cependant, de ces 280 ascendances, 13 ascendances ne furent pas reconstituées compte tenu du manque d'information de la part des familles ou encore d'adoptions. Par la suite, une ascendance fut retirée parce que la re-

Groupes	Nombre d'ascendances	Degrés de relation			
		1:2	2:2	2:3	3:3
ARSCS	116		19	20	33
Témoins 1	116		8	6	21
Témoins 2	116		2	2	14
Témoins 3	116		2	10	14

Tableau 7

Degrés de relation dans l'étude du coefficient de parenté  
dans 116 ascendances d'ataxiques et trois groupes témoins

constitution généalogique bloquait rapidement, soit à la troisième génération. Il demeura 266 ascendances reconstituées jusqu'à la profondeur de la Nouvelle-France.

Aucun individu commun ni aucun fondateur commun aux 266 ascendances n'a été retracé. Par contre, des individus et fondateurs communs à 264 ascendances furent trouvés. De plus, les 264 ascendances montrent des ancêtres dans Charlevoix.

Pour l'une des deux ascendances dans lesquelles n'apparaissent pas les individus et fondateurs communs aux 264 ascendances, la reconstitution généalogique est complète et donne des porteurs et ancêtres à provenance de la région de Kamouraska-Rimouski, et pour l'autre, la reconstitution généalogique est incomplète par manque d'information vu que le porteur vient du Nouveau-Brunswick et ses parents originaires du Nouveau-Brunswick et de Nouvelle-Ecosse.

La liste des individus et fondateurs communs aux 264 ascendances avec leur lieu et année de naissance et de mariage apparaît au tableau 8. Tous les 13 individus mentionnés sur cette liste sont également des fondateurs. A l'exception de trois individus d'origine inconnue (mais mariés en France), ils sont tous natiifs de France et un seul individu a célébré son mariage au Québec. Il existe une forte représentation du Perche (8 sur 13) comme lieu de naissance de ces fondateurs.

Individus	Fondateurs	Année de naissance	Lieu de naissance	Année et lieu de mariage
P.P.	X	1604	Perche	Perche, 1632
B.G.	X	1617	Perche	
A.M.	X	-	...	France, 1620
M.L.	X	-	...	
M.P.	X	-	Poitou	Poitou, 1638
V.B.	X	-	Poitou	
P.G.	X	-	Perche	Perche, 1597
R.R.	X	-	...	
J.R.	X	-	Perche	Perche, 1622
M.G.	X	-	Perche	
R.D.	X	-	Perche	Québec, 1637
L.G.	X	-	Perche	Perche, avant 1612
M.L.	X	-	Perche	

Tableau 8

Liste des individus et fondateurs communs  
à 264 ascendances des porteurs du gène d'ARSCS

## CHAPITRE 4

### DISCUSSION

#### 4.1 Incidence et taux de porteurs

Les résultats présentés dans le chapitre 3 montrent qu'entre 1941-1985, donc sur une période de 45 ans, l'incidence de l'ARSCS est restée sensiblement stable. Cette stabilité pourrait être attribuée au grand effort de "récupération" des diagnostics des personnes atteintes. Une évolution dans les connaissances de l'ARSCS, ainsi qu'une préoccupation croissante au cours des ans, de la part des médecins et des chercheurs, aidèrent à éliminer les faux diagnostics et à recouvrer ceux pour lesquels le diagnostic d'ARSCS n'avait pas encore été confirmé.

Le taux moyen des porteurs se situe à 1/22; il peut se comparer à celui d'autres maladies autosomales récessives telles que la tyrosinémie (1/22) et la polyneuropathie sensorimotrice avec ou sans agénésie du corps calleux (1/24) (De Braekeleer 1991a). Il s'éloigne de celui de la fibrose kystique (1/15) et de l'hyperchylomicronémie (1/43) (De Braekeleer 1991a).

La présente recherche sur l'ARSCS a permis de calculer, de façon précise, l'incidence et le taux de porteurs pour la région du SLSJ. Les chiffres approximatifs avancés pour l'incidence se situaient à 1/2892 (Gradie et Gauvreau 1987) et pour le taux de porteurs entre 1/15 et 1/25 (Bouchard et al 1988a) et puis dernièrement à 1/19 (De Braekeleer 1991a). Il faut cependant signaler que cette dernière estimation était basée sur le nombre de patients nés entre 1975 et 1986.

Le calcul actuel de l'incidence et du taux de porteurs est un calcul de valeur minimale compte tenu qu'il n'y a pas eu de dépistage systématique de toute la population du SLSJ. Il demeure possible que certaines personnes atteintes n'aient jamais consulté un médecin, ou encore, qu'elles aient consulté un médecin hors de la région et que ces renseignements échappent à la recherche.

Pour les autres régions de la province de Québec, aucun chiffre d'incidence de l'ARSCS n'est disponible dans la littérature. Jusqu'à nos jours, il n'y a pas de publication portant sur l'évaluation de l'incidence de l'ARSCS hors de la région du SLSJ.

#### **4.2 Distribution spatiale**

##### **4.2.1 Distribution spatiale des patients**

Sur les 234 patients retenus pour cette étude, une grosse majorité provient du SLSJ (200) et de Charlevoix (21). Cette répar-

tition s'explique par le fait que la plus grande proportion des sujets atteints faisant l'objet de cette recherche sont issus de la Clinique des maladies neuro-musculaires de l'Hôpital de Chicoutimi. La deuxième source de renseignements, le Dr J.P. Bouchard, n'a donné que des noms de patients en provenance du SLSJ ou de Charlevoix, d'où la possibilité qu'il y ait des sujets atteints résidant en dehors du SLSJ et de Charlevoix, par exemple à Québec ou sur la Côte de Beaupré.

Les informations obtenues de Montréal concernaient les patients que le Dr A. Barbeau connaissait; ceux-ci étaient presque tous originaires du SLSJ. N'ayant pas eu de contact avec tous les hôpitaux de Montréal, il n'est pas exclu que d'autres personnes atteintes d'ARSCS aient été diagnostiquées dans cette ville.

Un regard sur le nombre de patients de Charlevoix permet de voir qu'il équivaut à 1/10 de celui du SLSJ (200 SLSJ, 21 Charlevoix). La population de Charlevoix représente aussi 1/10 de celle du SLSJ. Cette proportion autorise à supposer que le taux de porteurs dans Charlevoix serait vraiment proche de celui de la région du SLSJ, soit 1/22.

La répartition spatiale des patients au SLSJ couvre à peu près toute l'étendue de la région en laissant quelques URB vides (25) ici et là mais spécialement dans les URB situées au nord-ouest de la région. Visiblement, il y a des naissances un peu partout sur le territoire mais il ressort certains points "chauds" comme St-

Fulgence et St-Gédéon où le nombre d'individus atteints est significativement plus élevé que le nombre attendu ( $p \leq 0,05$  d'après les simulations de Monté-Carlo). Il est à noter que certaines familles ont plus qu'un enfant atteint, voire même 4 enfants atteints.

#### **4.2.2 Distribution spatiale des parents**

A l'instar de la distribution spatiale des patients au Québec, celle des parents présente une forte concentration au SLSJ (215) et à Charlevoix (46). Les mêmes raisons évoquées pour la distribution spatiale des patients au Québec prévalent pour celle des parents dans la province.

Comme pour les enfants atteints d'ARSCS, la distribution spatiale des parents (lieux de naissance) couvre à peu près tout le territoire du SLSJ. Une concentration plus marquée apparaît à nouveau dans St-Fulgence où le nombre observé des lieux de naissance des parents est plus élevé que le nombre attendu ( $p < 0,001$ ). Ce résultat vient confirmer d'autres études faites à partir d'un plus petit nombre de familles atteintes (Bouchard 1988; De Braekeleer 1991c).

Selon une recherche de St-Hilaire (1988) sur les débuts de St-Fulgence, l'immigration primitive possédait les caractéristiques suivantes: immigration majoritairement de Charlevoix, de type familial avec une fécondité élevée. En 1852, St-Fulgence comptait 243 habitants répartis en 48 familles. Une reconstitution généalo-

gique sur deux générations identifia les liens de parenté qui les unissaient. Il en résulta que 21 groupes familiaux sont liés au premier degré et 14 au deuxième degré dont 7 de ces groupes rassemblaient 41 couples. En considérant seulement les 30 couples mariés à l'extérieur du Saguenay, 19 couples s'apparentaient au premier degré et 15 au deuxième. De plus, 15 couples et 1 individu étaient mentionnés comme tête de réseaux migratoires. A majorité de profession de cultivateurs, ces couples auraient émigré en moyenne au milieu de leur cycle familial et auraient eu deux fois plus d'enfants que les autres immigrants. A la lumière de ces éléments, il est permis de supposer que parmi les pionniers de St-Fulgence, plusieurs étaient porteurs du gène de l'ARSCS.

La faible représentation des porteurs dans certaines URB de l'ouest du Lac St-Jean pourrait correspondre à la dynamique migratoire saguenayenne. Lors de la fondation du SLSJ, la majorité des immigrants provenaient de Charlevoix et s'installa d'abord à l'est du Saguenay et peu à peu à l'est du Lac St-Jean tandis que la participation de Charlevoix diminuait. L'ouest du Lac St-Jean accueillit d'avantage des immigrants d'autres régions que celle de Charlevoix (Bouchard 1988).

#### **4.3 Endogamie et exogamie au SLSJ**

Cent-seize des 140 couples porteurs du gène de l'ARSCS se sont mariés au SLSJ. Un point important appert dans le tableau 3: 19 porteurs mariés au SLSJ ne sont pas nés dans cette région.

Cette constatation signifie que le gène de l'ARSCS a encore été introduit dans la région récemment et qu'il ne s'agit pas d'un gène apporté seulement par les premiers colons sans plus aucune contribution de l'extérieur par la suite. Cet apport continu de l'extérieur participe à l'augmentation de l'incidence et du taux de porteurs au SLSJ.

Une étude antérieure sur 85 familles ataxiques (De Braekeleer 1991c) montrait que tous les porteurs d'ARSCS qui n'étaient pas nés au SLSJ provenaient de Charlevoix. L'augmentation de la taille du groupe étudié a permis de découvrir qu'un porteur obligatoire provenait du Nouveau-Brunswick et un autre de la Côte du sud (Kamouraska). Ceci laisse supposer que le gène de l'ARSCS serait présent en dehors de la région du SLSJ et de Charlevoix. Il sera à nouveau question de ces deux porteurs d'ARSCS lors de la discussion de la reconstitution généalogique.

La comparaison entre le groupe de parents porteurs et les groupes témoins visualise bien que les deux groupes ont des comportements similaires. Les individus du groupe étudié n'ont pas plus tendance à choisir un conjoint natif du SLSJ que ceux des groupes témoins.

Les individus porteurs du gène de l'ARSCS n'épousent pas plus souvent un partenaire de la même paroisse que ceux des couples contrôles. Ainsi, la situation actuelle ne peut pas s'expliquer par des mariages endogames chez les couples porteurs du gène d'ARSCS. La probabilité d'avoir un enfant atteint d'ARSCS n'est pas dépendante des lieux de naissance des parents. Cet élément vient encore confirmer la haute fréquence du gène de l'ARSCS dans la population du SLSJ.

#### 4.4 Consanguinité

D'après les résultats obtenus, le coefficient moyen de consanguinité pour 116 proposants d'ARSCS du SLSJ se situe à  $15,32 \times 10^{-4}$ , ce qui est deux fois plus élevé que le coefficient moyen de consanguinité des groupes témoins.

Selon une recherche (De Braekeleer et al 1991) sur le coefficient moyen de consanguinité au SLSJ, de 1842-1971, il est confirmé que le coefficient moyen de consanguinité est toujours resté bas avec un maximum de  $22,9 \times 10^{-4}$  entre 1902-1911. Ainsi, un coefficient de consanguinité de  $15,32 \times 10^{-4}$  pour le groupe ataxique ne peut être considéré comme élevé même s'il est deux fois plus important que celui des groupes témoins. Par le fait même, le coefficient moyen de consanguinité du groupe ataxique ne saurait être pris comme un élément significatif dans l'explication de la fréquence élevée de l'ARSCS d'autant plus qu'il n'existe pas dans l'ARSCS de consanguinité proche. Un coefficient moyen de consanguinité

nité de  $15,32 \times 10^{-4}$  et une consanguinité éloignée (3:3 et au-delà) laisse supposer une fréquence élevée du gène. Même une union non apparentée est à risque de donner un enfant ataxique.

#### 4.5 Parenté

Le coefficient moyen de parenté trouvé pour 116 ascendances du groupe cible au SLSJ est de  $4,96 \times 10^{-4}$ , donc trois fois plus élevé que celui de la moyenne des trois groupes témoins ( $1,62 \times 10^{-4}$ ). Ces données reflètent un apparentement évident dans l'ARSCS. Dans le groupe ataxique, des degrés de relation 2:2 rencontrés 19 fois est le signe d'une fréquence élevée du gène.

Le coefficient d'apparentement de l'ARSCS est moins élevé que celui du rachitisme vitamino-dépendant ( $8,93 \times 10^{-4}$ ) (De Braekeleer 1991c) et de l'hémochromatose ( $6,98 \times 10^{-4}$ ) (Vigneault 1991).

Il n'est pas possible d'identifier un très petit nombre de fondateurs porteurs et ainsi de mettre en évidence un effet fondateur au SLSJ, au sens strict du terme. Deux éléments viennent appuyer l'absence d'un tel effet fondateur. Premièrement, le gène de l'ARSCS pénètre encore dans la région du SLSJ ainsi que l'atteste les 19 porteurs obligatoires natifs de l'extérieur de la région. Deuxièmement, il est vraisemblable, que parmi les quelque 15,000 personnes ayant émigré de Charlevoix entre 1838 et 1911 vers le SLSJ, il y avait un grand nombre de porteurs du gène de l'ARSCS.

## 4.6 Effet fondateur

### 4.6.1 Critiques des sources utilisées

La reconstitution généalogique demande l'apport du travail de plusieurs intervenants. Aux différentes étapes entre l'inscription du nom des conjoints sur l'acte de mariage jusqu'à la sortie des résultats de la reconstitution, des erreurs peuvent se glisser dans l'inscription des noms des conjoints sur l'acte de mariage, dans la lecture faite par le dépouilleur, dans la transcription de l'acte dans les registres et/ou les répertoires de mariages, dans la transcription des sources utilisées lors de la reconstitution manuelle et dans l'entrée des données dans l'ordinateur. Il peut s'insérer d'autres biais tels qu'erreurs dans le jumelage interactif des couples portant les mêmes patronymes. Enfin, dans certains cas, il est impossible de savoir s'il s'agit d'enfants naturels ou d'enfants adoptés (De Braekeleer 1991b).

Malgré l'attention particulière portée à cette recherche, malgré la confrontation de plusieurs sources et la validation des données, la reconstitution généalogique effectuée pour l'ARSCS ne peut être à l'abri d'erreurs ou de biais. C'est en gardant cette éventualité en mémoire que s'amorce la discussion sur l'effet fondateur.

### 4.6.2 Effet fondateur

Les résultats de la reconstitution généalogique de 266 porteurs du gène de l'ARSCS montrent qu'aucun fondateur commun à toutes les familles n'a été relevé. Par contre, des fondateurs communs à 264 porteurs ont été identifiés (tableau 8).

Deux familles ne possèdent pas d'ancêtres communs originaire de Charlevoix. Dans une famille, le père, porteur obligatoire, provient du sud de la province de Québec, plus précisément de Kamouraska. La généalogie est complète. Toutefois, une erreur de reconstitution ou un lien biologique non mentionné (enfant naturel ou enfant adopté) peuvent être la source de cette particularité.

Dans la deuxième famille n'ayant pas d'ancêtres dans Charlevoix, la mère, porteuse obligatoire, est originaire du Nouveau-Brunswick. Les informations obtenues de la part du sujet atteint, se limitent au nom de ses parents et de leur lieu d'origine. Compte tenu du peu de sources disponibles pour le Nouveau-Brunswick et la Nouvelle-Ecosse, cette généalogie n'a pas été complétée. Bien que le patronyme diffère de ceux rencontrés au SLSJ, il ne peut être certain qu'aucun ancêtre commun aux 264 autres familles n'aurait été trouvé si l'ascendance avait été complétée.

Il est important d'insister sur le fait que les deux sujets atteints issus de ces deux familles ont un diagnostic clinique d'ARSCS dûment vérifié à la clinique des maladies neuro-musculaires de l'hôpital de Chicoutimi. L'identification du gène d'ARSCS

et de la (les) mutation(s) pourrait clarifier l'énigme de ces deux ascendances qui se distinguent du groupe des 264 autres familles.

Les ancêtres communs aux 264 ascendances ne sont pas nés au Québec. A part trois lieux de naissance inconnus mais dont les mariages ont été célébrés en France, les lieux de naissance se retrouvent en France. Ceci permet de croire que le gène de l'ARSCS existait vraisemblablement en France au XVII<sup>e</sup> et XVIII<sup>e</sup> siècles.

Cette mutation du gène de l'ARSCS est-elle toujours présente dans la population française ? Jusqu'à date, aucun rapport publié ne parle de la découverte de cas d'ARSCS dans ce pays. Est-ce parce que le gène ayant une fréquence peu élevée, la probabilité d'avoir un enfant atteint est très faible ? Est-ce parce que les patients atteints n'ont pas été diagnostiqués ? Présentement, ces questions demeurent sans réponse. Il est aussi possible que le (les) fondateur (s) présumé(s) porteur (s) n'ait (aient) pas laissé de descendance ou n'ait (aient) plus de parenté en France.

Hormis les trois origines inconnues, les fondateurs viennent de l'ouest de la France, plus spécifiquement du Perche (8) et du Poitou (2). Ici, les proportions sont inversées puisque le Poitou a contribué plus largement que le Perche à la colonisation de la Nouvelle-France. En effet, sur les 8,500 fondateurs de la colonie, le Poitou aurait fourni 759 fondateurs de la population cana-

dienne-française contre 217 pour le Perche. (Charbonneau et Robert 1987).

Les années de mariage des fondateurs de l'ARSCS (tableau 8) se situent entre 1597 et 1638 dont un couple de fondateurs est arrivé en Nouvelle France au tout début de la colonie. Certains d'entre eux ont eu une très forte descendance. Ici, se greffe le problème de la fécondité différentielle. Il est évident que plus la descendance est importante, plus grande est la probabilité de prolifération du gène en question.

Pour les colons arrivés tôt dans la Nouvelle-France, l'ancienneté de leur établissement leur procure une avance qui ne peut être dépassée par les colons installés après eux (Charbonneau et al 1987). Ce facteur confondant peut interférer dans l'analyse des fondateurs de l'ARSCS.

Comme certains fondateurs cités plus haut se retrouvent dans le noyau de fondateurs d'autres maladies (Bouchard et al 1988b) il devient impossible de préciser lequel de ces fondateurs portait le gène de l'ARSCS.

Comment expliquer la présence de l'ARSCS dans le nord-est du Québec ? Un survol de la dynamique migratoire dans le nord-est du Québec tentera de répondre à cette question.

Le peuplement de la région de Charlevoix s'amorce par un premier mouvement provenant de la Côte de Beaupré avec une immigration de type familial et un apparentement élevé suivi, vers 1750, d'un deuxième mouvement migratoire plus varié (Jetté et al 1991). Un accroissement des mariages consanguins de type 2:3, 3:3, 3:4 et 4:4 se répercute dans l'augmentation de la consanguinité moyenne jusqu'au début du XIXième siècle (Morissette 1991). L'expansion naturelle de la population et l'avance prise par les premiers fondateurs contribuèrent vraisemblablement à l'augmentation des fréquences de certains gènes délétères. Charlevoix ayant participé pour une bonne part au noyau initial des fondateurs du Saguenay, la parenté étroite entre ces deux régions devient plus évidente (Jetté et al 1991).

Ce n'est qu'en 1838 que le SLSJ s'ouvrit à la colonisation. A partir de cette année et ceci jusqu'en 1870, les trois quarts des arrivants provenaient de Charlevoix, la région voisine. Une immigration de type familial caractérisait cette foulée migratoire. Par la suite, les contributions de l'est du Québec, de la région de Québec ainsi que d'autres régions permettent la diversification de l'immigration (Gradie et Gauvreau 1987; Bouchard et De Braekeleer 1991; Gauvreau et Bourque 1988).

De quelques milliers (4,800) en 1850, la population du SLSJ atteint 50,000 en 1911 et 285,000 en 1960. Le bilan migratoire demeure positif seulement jusqu'en 1872. Après cette date, l'accroissement de la population dépendra de son fort taux d'accroisse-

ment naturel lequel se maintient au-dessus de 3% jusqu'en 1960 (Bouchard et al 1988a; Gradie et Gauvreau 1987). Par conséquent le taux de fécondité est très élevé. En même temps, un grand nombre de vieilles souches familiales s'enracinent plus profondément au Saguenay (Bouchard et al 1988a; Roy et al 1991).

Le tableau génétique du SLSJ aurait été dessiné principalement par trois éléments importants: immigration primitive de type familial à provenance majoritairement de Charlevoix, accroissement naturel élevé et enracinement de plusieurs vieilles souches (Bouchard et al 1988a).

Par le biais des mouvements migratoires, les régions de Charlevoix et du Saguenay ont alimenté des échanges nombreux avec la Côte-Nord (Bouchard et al 1988b). Même si la Haute-Côte-Nord est occupée très tôt (Tadoussac 1560), il n'y a pas de véritable colonisation pendant des siècles. Après la fondation du Saguenay, des Saguenayens et des Charlevoisiens y établissent plusieurs chantiers d'exploitation de bois. Ceci entraîne l'installation des familles et avec le temps, l'installation d'autres colons sur les terres. Vers 1845, une société de Trois-Rivières établit des colons aux Escoumins. Tout au cours du développement de la Haute-Côte-Nord, des immigrants d'autres provenances viennent s'établir dans différentes localités (Tremblay 1984). L'histoire démographique de la Haute-Côte-Nord s'entrecroise avec celle du Saguenay et de Charlevoix.

Ce rappel historique met en évidence le rôle joué par l'apparentement des colons dans la situation génétique du SLSJ. Il apporte aussi un éclairage sur les raisons de la forte concentration d'ARSCS au SLSJ et visualise les liens de cette région avec Charlevoix et la Haute-Côte-Nord.

## CONCLUSION

La présente recherche en épidémiologie génétique de l'ARSCS permet de mieux connaître l'ampleur du problème de cette maladie dans le nord-est du Québec et plus particulièrement au SLSJ. Il demeure que cette ampleur reste encore quelque peu sous-estimée étant donné que le dépistage n'est pas terminé.

L'espoir pour les personnes atteintes d'ARSCS se situe dans la recherche moléculaire. L'identification d'un marqueur donnerait accès au diagnostic prénatal. Les parents seraient en mesure de décider de la venue ou non d'un enfant ataxique. Avec un marqueur, il devient possible de faire un diagnostic différentiel très sûr ce qui, par le fait même, écarte les diagnostics douteux. La découverte d'un marqueur mène à la découverte du gène. Le gène d'ARSCS trouvé, il y aura moyen de certifier s'il s'agit d'une seule mutation ou de plusieurs mutations. L'énigme posée par les deux ascendances n'ayant pas d'ancêtres dans Charlevoix serait résolue. Les biologistes moléculaires pourront déterminer le fonctionnement du gène et par la suite, ils pourront mettre au point des médicaments qui viendraient en aide aux personnes souffrant d'ARSCS. La qualité de vie de ces personnes s'en verrait d'autant

améliorée et le poids social de cette maladie s'en trouverait diminué.

Jusqu'à nos jours, l'ARSCS fut surtout l'objet de descriptions cliniques. Il existe peu de publications concernant l'épidémiologie génétique de l'ARSCS. Cette recherche constitue un pas important dans ce domaine puisqu'elle est la première étude impliquant une population aussi large de personnes atteintes. Pour la région du SLSJ, l'incidence s'élève à 1/1932 et le taux de porteurs à 1/22. Le coefficient moyen de consanguinité du groupe ataxique est deux fois plus élevé que celui des groupes témoins sans toutefois être significatif. Un coefficient moyen de parenté trois fois plus élevé que celui des groupes témoins confirme un apparemment important. L'endogamie et l'exogamie sont similaires aux groupes contrôles. La distribution spatiale des porteurs montre que St-Fulgence est une zone de concentration de porteurs. Ces connaissances peuvent aider d'autres chercheurs mais aussi guider l'action préventive dans les secteurs à plus haut risque.

Au niveau de l'effet fondateur, l'actuelle recherche met en évidence que le gène de l'ARSCS fut introduit dans le génome canadien-français par les immigrants venant de l'ouest de la France au XVIIe siècle. Le gène est-il encore présent dans ce pays ? Seulement de futures recherches en France pourront répondre à cette question. Ici intervient l'importance de prendre des contacts avec les neurologues de ce pays surtout ceux des régions de l'ouest de la France. Des échanges scientifiques entre neurologues et génétici-

ciens des deux pays augmenteraient la richesse des connaissances sur l'épidémiologie de l'ARSCS.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Babin D (1990) Intervention scolaire auprès des enfants atteints d'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay. Collaboration avec la Clinique des maladies neuro-musculaires de l'Hôpital de Chicoutimi, Hôpital de Chicoutimi, Chicoutimi
- Bouchard JP, Barbeau A, Bouchard R, Bouchard W (1978) Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Can J Neurol Sci* 5:61-69
- Bouchard JP, Barbeau A, Bouchard R, Bouchard W (1979) Electromyography and nerve conduction studies in Friedreich's ataxia and autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix Saguenay. *Can J Neurol Sci* 6:185-189
- Bouchard G (1988) Sur la distribution spatiale des gènes délétères dans la région du Saguenay (XIX<sup>e</sup>-XX<sup>e</sup> siècles). *Cahiers de géographie du Québec* 32:27-47
- Bouchard G, De Braekeleer M, (1991) Mouvements migratoires, effets fondateurs et homogénéisation génétique. Dans: Bouchard G, De Braekeleer M (dir) *Histoire d'un génome*, Presses de l'Université du Québec, Sillery, Pp. 281-321

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

Bouchard G, Laberge C, Scriver CR, Declos M (1988b) Recherche d'un effet fondateur de la tyrosinémie et du rachitisme vita-mino-dépendant dans la population québécoise (17e-20e siècles). SOREP Document III-C-65, Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi

Bouchard G, Roy R, Casgrain B, Bourque M (1991) L'état civil saguenayen et la reconstitution automatique des familles. Dans: Bouchard G, De Braekeleer M (dir) *Histoire d'un génome*, Presses de l'Université du Québec, Sillery, Pp. 21-46

Casgrain B, Hubert M, Bouchard G, Roy R (1991) Structure de gestion et d'exploitation du fichier-réseau BALSAC. Dans: Bouchard G, De Braekeleer M (dir) *Histoire d'un génome*, Presses de l'Université du Québec, Sillery, Pp. 47-71

Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y, Von Gabin A, Farrall M, Williamson R (1988) Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature* 334:248-250

Charbonneau H, Robert (1987) In: Harris RC, Matthews G (eds) *Historical atlas of Canada I. From the begining to 1800*. Toronto: University of Toronto Press.

Charbonneau H, Guillemette A, Légaré J (1987) Naissance d'une population. Les Français établis au Canada au XVIIe siècle. Institut National d'Etudes démographiques. Presses de l'Université de Montréal, Montréal.

De Braekeleer M (1991a) Les gènes délétères. Dans: Bouchard G, De Braekeleer M (dir) Histoire d'un génome. Presses de l'Université du Québec, Sillery. Pp. 343-361

De Braekeleer M, (1991b) Belge, un ensemble d'analyse génétique des généalogies. SOREP. Document III-C-64, Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi.

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

De Braekeleer M, Smith B (1988) Two methods for measuring the non-randomness of chromosome abnormalities. Ann Hum Genet 52:63-67

De Braekeleer M, Larochelle J (1990) Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. Am J Hum Genet 47:302-307

De Braekeleer M, Smith B, Lin CC (1985) Fragile sites and structural rearrangements in cancer. Hum Genet 69:112-116

De Braekeleer M, Bouchard G, Gradie M (1991) Consanguinité et parenté au Saguenay. Dans: Bouchard G, De Braekeleer M (dir) Histoire d'un génôme. Presses de l'Université du Québec, Sillery, Pp. 323-342

Dionne J, Wright G, Barber H, Bouchard R, Bouchard JP, (1979) Oculomotor and vestibular findings in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. Can J Neurol Sci 6:177-184

Fujita R, Agid Y, Trouillas P, Seck A, Tommasi-Davenas C, Driesel AJ, Olek K, Grzeschik KH, Nakumura Y, Mandel JL, Hanauer A (1989) Confirmation of linkage of Friedreich ataxia to chromosome 9 and identification of a new closely linked marker. Genomics 4: 110-111

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

Goodman RM (1980) Thoughts on Genetic Disease Among The Jewish People. In: AW Erikson (ed) Population Structure and Genetic Disorders. Academic Press, New-York. Pp. 337-352

Gradie M, Gauvreau D (1987) Migration and hereditary disease in the Saguenay population of Eastern Quebec. International Migration Review 21:592-608

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

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

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

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

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

Jetté R, Gauvreau D, Guérin M (1991) Aux origines d'une région: le peuplement fondateur de Charlevoix avant 1850. Dans: Bouchard G, De Braekeleer M (dir) Histoire d'un génome. Presses de l'université du Québec, Sillery. Pp. 75-106

Laberge C (1967) La consanguinité des Canadiens-français. Population 22: 861-896

Laberge C (1969) Hereditary tyrosinemia in a French Canadian isolate. Am J Hum Genet 21:36-45

Langelier R, Bouchard JP, Bouchard R (1979) Computed tomography of posterior fossa in hereditary ataxia. Can J Neurol Sci 6:195-196

Larochelle J, Privé L, Mortezaï A (1965) Study of 29 cases of cirrhosis in the infant of which 14 were familial. Presented at the 42nd meeting of the Canadian Pediatric Society, Ottawa, June 28-30

Larochelle J, Mortezaï S, Bélanger M, Tremblay M, Claveau JC, Aubin G (1967) Experience with 37 infants with tyrosinemia. Can Med Ass J 97:1051

Malécot G (1966) Probabilité et hérédité. Cahier INED, PUF, Paris, 356 p.

Mathieu J (1984) Ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay. Document d'information, Clinique des maladies neuromusculaires, Hôpital de Chicoutimi, Chicoutimi.

Morgan K, Holmes TM (1982) Population structure of a religious isolate. The Dariusleut Hutterites of Alberta, In Crawford MH, Hielke JH (eds) Current developments in Anthropological Genetics, vol. 2: Ecology and Population Structure, New-York, Plenum Press, pp. 429-448.

Mc Kusick VA, Hosteller JA, Egmand JA (1978) Medical Genetics Studies of the Amish, The John Hopkins University Press, Baltimore.

Morissette J (1991) 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. Pp. 107-120.

Norio R, Nevanlinna HR, Perheetupa J (1973) Hereditary disease in Finland. *Ann Clin Res* 5:109-141.

Philippe P (1985) *Epidémiologie pratique*. Editions Vigot Frères, Presses de l'Université de Montréal, Montréal, 182 pages.

Pineault D (1990) Document d'information: L'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay. Collaboration avec la Clinique des maladies neuro-musculaires de l'Hôpital de Chicoutimi, Hôpital de Chicoutimi, Chicoutimi.

Richter A, Mélançon SB, Poirier J, Mercier J, Rozen R, Morgan K, Gosselin F, Bouchard JP (1989) Progress on the mapping of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). *Am J Hum Genet* 45:214.

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

Simard A, Kouladjian K (1986) Description du programme MEDIC 4 de construction automatique des généalogies. SOREP, Document III-C-45, Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi.

St-Hilaire M (1988) Origines et destins des familles pionnières d'une paroisse saguenayenne au XIXe siècle. *Cahiers de géographie du Québec* 32:5-26.

- Sutton HE (1988) *Human Genetics*. Harcourt Brace Jovanowich Inc Publishers, Orlando.
- Tanguay C (1975) *Dictionnaire généalogique des familles canadiennes, la fondation de la colonie jusqu'à nos jours*. Editions Elysée, Montréal, 7 tomes.
- Tremblay V (1984) *Histoire du Saguenay depuis les origines jusqu'à 1870* (4e édition). Publication de la Société historique du Saguenay, Chicoutimi.
- Vigneault A (1991) *Epidémiologie de l'hémochromatose au Saguenay-Lac-St-Jean*. Mémoire de maîtrise (Médecine expérimentale, volet génétique), Université Laval, Québec, 99 pages.