

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI

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

PAR

LISE GOBEIL

**ANALYSE DES MALADIES COMPLEXES:  
LES TROUBLES AFFECTIFS BIPOLAIRES**

JUILLET 1998



### **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.

## RÉSUMÉ

Ce mémoire s'inscrit à l'intérieur d'une recherche visant à identifier des marqueurs de prédisposition aux maladies affectives bipolaires. Nous avons étudié deux lignées familiales comprenant plusieurs malades. La reconstitution généalogique a montré l'existence de plusieurs descendants communs, dont certains pourraient avoir transmis un ou des gènes de susceptibilité dans ces familles. Une analyse de liaison a consolidé les preuves de la présence d'un gène de susceptibilité pouvant obéir à un mode de ségrégation récessif sur le chromosome 12, dans les deux lignées familiales, et suggéré dans l'une d'elles l'existence d'autres gènes de susceptibilité sur différents chromosomes. Une étude comparative a révélé qu'un haplotype particulier du chromosome 12 était associé aux malades, dans trois sous-groupes d'une même famille. Ces résultats sont caractéristiques d'une maladie complexe et fortement indicateurs d'hétérogénéité génétique.

## **AVANT-PROPOS**

Cette recherche m'a permis d'explorer un domaine scientifique complexe en plein développement. Pour cette raison je désire remercier en premier lieu mes directeur et codirecteur de recherche, messieurs Nicholas Barden et Jean Morissette. Je remercie également le personnel de l'IREP et du projet BALSAC de l'UQAC, en particulier monsieur France Néron et madame Michèle Jomphe pour leur aide précieuse et leur disponibilité, et madame Hélène Vézina pour ses conseils et suggestions. Un merci spécial va aussi au personnel du laboratoire de neuroscience du CHUL et à toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenue et aidée durant ce travail, particulièrement les membres de ma famille.

## TABLE DES MATIÈRES

	Page
RÉSUMÉ.....	II
AVANT-PROPOS .....	III
TABLE DES MATIÈRES .....	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES .....	IX
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I PRÉSENTATION DU SUJET ET REVUE DE LITTÉRATURE	
1.1 Maladies affectives.....	4
1.1.1 Maladies unipolaires.....	6
1.1.2 Maladies bipolaires .....	6
1.2 Épidémiologie.....	9
1.2.1 Maladies affectives .....	9
1.2.2 Maladie unipolaire.....	10
1.2.3 Maladie bipolaire .....	10
1.2.4 Études de ségrégation.....	11
1.2.5 Études de jumeaux.....	11
1.2.6 Éventail des maladies bipolaires.....	12
1.3 Maladies complexes.....	13
1.3.1 Description .....	13
1.3.2 Mode de transmission complexe .....	13
1.4 Difficultés du modèle génétique: diagnostic et hétérogénéité.....	14

	Page
1.5 Études de liaison.....	16
1.5.1 Méthodes paramétriques.....	16
1.5.2 Localisations chromosomiques rapportées pour les maladies bipolaires.....	18
1.5.3 Critères méthodologiques à réviser .....	18
1.5.4 Méthodes non paramétriques.....	21
1.5.5 Liaison des maladies bipolaires sur le chromosome 12.....	22
1.6 Études d'association.....	23

## CHAPITRE II MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Matériel.....	26
2.1.1 Population et historique de l'étude.....	26
2.2 Méthodes .....	32
2.2.1 Reconstitution généalogique.....	32
2.2.2 Analyse de liaison.....	33
2.2.2.1 Subdivision des familles .....	36
2.2.3 Étude d'association d'haplotypes.....	47

## CHAPITRE III RÉSULTATS

3.1 Reconstitution généalogique .....	51
3.1.1 Complétude ou exhaustivité des ascendances .....	51
3.1.2 Profondeur des ascendances.....	52
3.1.3 Apparentement.....	55
3.1.4 Ancêtres communs .....	57
3.2 Étude de liaison: analyses paramétriques .....	60
3.2.1 Chromosome 12.....	60
3.2.2 Autres chromosomes (famille VL).....	65
3.3 Étude d'association d'haplotypes .....	70

	Page
<b>CHAPITRE IV ANALYSE ET DISCUSSION DES RÉSULTATS</b>	
<b>4.1 Analyse.....</b>	<b>75</b>
<b>4.1.1 Ancêtres communs .....</b>	<b>75</b>
<b>4.1.2 Liaison sur le chromosome 12 et association d'un haplotype à la maladie.....</b>	<b>76</b>
<b>4.1.3 Différences entre les familles VL et BM.....</b>	<b>79</b>
<b>4.1.4 Liaison sur d'autres chromosomes.....</b>	<b>79</b>
<b>4.2 Discussion .....</b>	<b>80</b>
 <b>CONCLUSION.....</b>	 <b>87</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	 <b>90</b>
 <b>ANNEXE A: Marqueurs utilisés et lod scores obtenus sur les 23 chromosomes dans la famille VL avec MLINK, selon un mode de ségrégation dominant (D) et récessif (R) .....</b>	 <b>100</b>
 <b>ANNEXE B: Marqueurs utilisés et lod scores obtenus sur le chromosome 12 dans la famille BM avec MLINK, selon un mode de ségrégation dominant (D) et récessif (R) .....</b>	 <b>119</b>

## LISTE DES TABLEAUX

	Page	
Tableau 1.1	Classification des maladies affectives ou troubles de l'humeur selon le DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995).....	5
Tableau 1.2	Symptômes d'un épisode de dépression majeure.....	7
Tableau 1.3	Symptômes d'un épisode maniaque.....	8
Tableau 1.4	Localisations chromosomiques rapportées par analyse de liaison pour des gènes de la maniaco-dépression (lod score > 1,0).....	19
Tableau 1.5	Variables testées dans l'évaluation de la méthodologie de soixante études de liaison du trouble bipolaire, par Turecki et al. (1996).....	20
Tableau 1.6	Modèles ayant produit les meilleurs résultats lors d'analyses paramétriques sur le chromosome 12 pour le trouble bipolaire, chez trois équipes de recherche.....	24
Tableau 2.1	Catégories diagnostiques utilisées dans l'étude.....	28
Tableau 2.2	Modèles utilisés dans les analyses paramétriques avec MLINK.....	35
Tableau 2.3	Répartition des 24 généralogies dans les nucléus familiaux.....	46
Tableau 2.4	Identification des trois haplotypes du chromosome 12 étudiés dans les nucléus.....	48
Tableau 2.5	Modèles diagnostiques utilisés dans les tests de $\chi^2$ sur les trois haplotypes du chromosome 12, dans les nucléus.....	50
Tableau 3.1	Indice de complétude des ascendances, $C_x$ , par famille.....	53
Tableau 3.2	Ascendants attendus et descendants connus dans les familles, par génération.....	54

	Page	
Tableau 3.3	Coefficient moyen d'apparentement $\Phi$ des familles et coefficient d'apparentement interfamilial.....	56
Tableau 3.4	Couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants de la famille VL, à l'intérieur de sept générations, et paramètres généalogiques les concernant.....	58
Tableau 3.5	Couples d'ancêtres communs à tous les proposants de la famille BM, à l'intérieur de sept générations, et paramètres généalogiques les concernant.....	59
Tableau 3.6	Groupes de marqueurs du chromosome 12 ayant présenté des lod scores de 1,0 ou plus dans les nucléus, lors des analyses paramétriques (MLINK).....	61
Tableau 3.7	Groupes de marqueurs du chromosome 12 ayant présenté des lod scores de 1,0 ou plus dans la famille VL, lors des analyses paramétriques (MLINK).....	62
Tableau 3.8	Groupes de marqueurs du chromosome 12 ayant présenté des lod scores de 1,0 ou plus dans les familles VL et BM réunies, lors des analyses paramétriques (MLINK).....	64
Tableau 3.9	Chromosomes autres que le 12 où des groupes de marqueurs ont présenté des lod scores de 1,0 ou plus dans les nucléus, lors des analyses paramétriques (MLINK).....	68
Tableau 3.10	Chromosome autre que le 12 où un groupe de marqueurs a présenté des lod scores de 1,0 ou plus dans la famille VL, lors des analyses paramétriques (MLINK).....	69
Tableau 3.11	Distribution comparée de trois haplotypes sur 15 marqueurs du chromosome 12 chez les malades et les non-malades, selon deux modèles diagnostiques, dans les nucléus.....	71

## LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 2.1 Famille VL.....	30
Figure 2.2 Famille BM.....	31
Figure 2.3 Famille VL divisée en nucléus.....	37
Figure 2.4 Nucléus vl1.....	38
Figure 2.5 Nucléus vl2.....	39
Figure 2.6 Nucléus vl3.....	40
Figure 2.7 Nucléus vl4.....	41
Figure 2.8 Nucléus vl5 et nucléus vl6.....	42
Figure 2.9 Nucléus vl56.....	43
Figure 2.10 Famille BM et nucléus bm1.....	44
Figure 2.11 Nucléus bm1.....	45
Figure 3.1 Position des groupes de marqueurs identifiés au tableau 3.6 dans les nucléus, et au tableau 3.7 dans la famille VL, sur la même portion du chromosome 12.....	66
Figure 3.2 Position des groupes de marqueurs identifiés au tableau 3.8 dans les familles VL et BM réunies, sur une portion du chromosome 12.....	67
Figure 3.3 Lien généalogique le plus étroit entre les plus anciens porteurs de l'haplotype C dans le nucléus vl56 (individu VL-2143), le nucléus vl4 (individu VL-3117), et le nucléus vl3 (individu VL-3109).....	72
Figure 3.4 Lien généalogique le plus étroit entre les plus anciens porteurs de l'haplotype A dans le nucléus bm1 (individu BM-3102) et le nucléus vl2 (individu VL-3120).....	73

	Page	
Figure 3.5	Lien généalogique le plus étroit entre les plus anciens porteurs de l'haplotype B dans le nucléus vi6 (individus VL-1101, VL-2102) et le nucléus bm1 (individus BM-3112, BM-3120).....	74

## **INTRODUCTION**

Les maladies affectives bipolaires, aussi appelées psychoses maniaco-dépressives, sont des maladies mentales qui affectent environ 1% de la population (Weissman et Myers, 1978; Weissman, 1987; Tsuang et Faraone, 1991; American Psychiatric Association, 1995). Elles sont caractérisées par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou hypomaniaques, en plus d'épisodes de dépression, et présentent une concentration familiale. Ces maladies ont de sérieuses répercussions sur la vie personnelle et sociale des gens qui en sont atteints et sur leurs proches, et de graves conséquences, car 10 à 15 % des individus souffrant de maladies affectives bipolaires se suicident (American Psychiatric Association, 1995).

De nombreuses études ont confirmé la composante génétique des maladies affectives tant bipolaires qu'unipolaires. Les preuves les plus évidentes en faveur d'une transmission héréditaire proviennent d'études épidémiologiques sur des jumeaux (Nurnberger et al., 1986; Gershon et al., 1987; Kendler et al., 1992 et 1993; McGuffin et al., 1996). Les résultats de ces recherches suggèrent un mode de transmission complexe des maladies affectives, caractérisé notamment par une pénétrance réduite, la présence de phénotypes et d'hétérogénéité génétique.

Les maladies affectives font partie des désordres appelés "maladies complexes" car elles possèdent une composante génétique qui ne les explique pas totalement puisqu'elles n'obéissent pas aux lois de la ségrégation mendélienne. L'interaction de facteurs génétiques et environnementaux est une hypothèse étiologique du développement des maladies complexes. On croit que, dans ces désordres, c'est davantage une

vulnérabilité ou une prédisposition à développer la maladie qui est génétiquement transmise plutôt que l'affection-même. Dans le cas des maladies affectives en particulier, la nature exacte de ces facteurs et la façon dont ils interagissent restent encore inconnues.

L'établissement d'un modèle génétique facilitant l'étude des maladies affectives est compliqué par les modes de ségrégation et de transmission encore mal définis mais surtout par les problèmes de diagnostic. L'absence de marqueurs biochimiques, des caractéristiques communes à plus d'une catégorie diagnostique, une pénétrance réduite, un âge d'apparition variable, la présence d'hétérogénéité et de cas non génétiques, l'existence de comorbidité et l'évolution des symptômes des différents désordres faisant partie des maladies affectives rendent complexe le choix des individus pouvant être qualifiés de malades dans les analyses.

Dans la recherche de gènes de susceptibilité aux maladies affectives, et en particulier aux maladies affectives bipolaires, aucune des études de liaison avec des marqueurs génétiques effectuées jusqu'ici sur différentes populations n'a pu être reproduite et ses résultats confirmés de façon convaincante, par des équipes de recherche indépendantes (Risch et Botstein, 1996). Aucun gène n'a donc encore été formellement identifié. Le présent travail se situe à l'intérieur de cette problématique en effectuant une recherche de gènes de susceptibilité aux maladies affectives bipolaires, chez des individus appartenant à deux grandes lignées familiales comptant plusieurs malades, et où la présence d'au moins un tel gène sur le chromosome 12 est déjà fortement soupçonnée. Dans la même veine, le travail vise à identifier dans quelle mesure les informations recueillies à partir de la reconstitution des généalogies des malades peuvent appuyer, expliquer ou confirmer les éléments cliniques et biochimiques. Le but ultime de la recherche dont cette étude fait partie est de pouvoir mener des actions de prévention dans la population d'où ont été tirées les familles, une fois que les caractéristiques des maladies bipolaires y auront été déterminées.

Ce mémoire se divise en trois parties. Sur le plan généalogique d'abord, il s'agit d'une recherche d'ancêtres communs aux membres des deux groupes à l'étude, les grandes familles VL et BM, sur une profondeur de sept générations, dans le but d'identifier des descendants ayant pu transmettre un ou des gènes de susceptibilité dans cette population. Le travail consiste ensuite en une étude de liaison entre le phénotype des maladies affectives bipolaires et des marqueurs génétiques microsatellites distribués sur tout le génome et spécialement sur le chromosome 12, en utilisant quelques modes de ségrégation et d'expressivité géniques non encore explorés chez les deux groupes, ainsi que de nouvelles subdivisions familiales. Finalement, l'étude vise à déterminer si trois haplotypes s'étendant sur une même série de 15 marqueurs du chromosome 12 sont associés aux malades dans certains sous-groupes familiaux.

## **CHAPITRE I**

### **PRÉSENTATION DU SUJET ET REVUE DE LITTÉRATURE**

#### **1.1 Maladies affectives**

Les maladies affectives englobent un ensemble de perturbations aux formes cliniques très variées, ayant en commun un désordre de l'humeur, c'est-à-dire une modification pathologique de celle-ci, dans un sens d'élévation ou d'abaissement (Leblanc et al., 1996). L'humeur, qui désigne en psychiatrie une qualité particulière du vécu interne ou de l'état émotif, peut aller, dans les maladies affectives, d'un extrême à l'autre: de l'euphorie ou état maniaque, au désespoir ou état dépressif (Ciaranello et Ciaranello, 1991). Ces maladies, aussi appelées troubles de l'humeur, font partie des maladies mentales (American Psychiatric Association, 1995).

Les classifications actuelles divisent les maladies affectives en deux groupes: les maladies affectives unipolaires ou troubles dépressifs unipolaires comprenant les dépressions, et les maladies affectives bipolaires ou troubles bipolaires appelés aussi maniaco-dépressions. Les maladies bipolaires sont à leur tour resubdivisées en bipolaires de type I et II selon la présence de manie (I) ou d'hypomanie (II) - une forme atténuée de la manie - en plus d'une histoire de dépression majeure (Leblanc et al., 1996). Le tableau 1.1 montre la classification des maladies affectives du *DSM-IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*.

Tableau 1.1. Classification des maladies affectives ou troubles de l'humeur selon le DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995)

---

### **Troubles dépressifs unipolaires**

- Dépression majeure
  - à épisode unique
  - à épisodes récurrents
- Trouble dysthymique
- Troubles dépressifs non spécifiques

### **Troubles bipolaires**

- Trouble bipolaire de type I
- Trouble bipolaire de type II
- Trouble cyclothymique
- Troubles bipolaires non spécifiques

### **Troubles de l'humeur liés à la présence d'une maladie organique ou à l'utilisation d'une substance psychoactive (ou autre)**

---

Adapté de Leblanc et al. (1996).

### **1.1.1 Maladies unipolaires**

Les maladies unipolaires sont caractérisées par un ou plusieurs épisodes de dépression majeure qui se manifestent par de multiples symptômes de nature cognitive et somatique dont la liste apparaît au tableau 1.2. Pour être appelée majeure, une dépression doit satisfaire au moins cinq de ces critères, et obligatoirement un des deux premiers symptômes cognitifs. S'il y a moins de cinq symptômes, la dépression est dite mineure. Pour que le diagnostic de dépression soit confirmé chez un individu, les symptômes doivent être présents depuis au moins deux semaines, à tous les jours, et constituer un changement par rapport au mode de fonctionnement habituel. La durée d'un épisode de dépression majeure en l'absence de traitement varie de 6 à 24 mois mais est souvent réduite à quelques semaines avec la prise de médicaments antidépresseurs. Dans les dépressions majeures récurrentes, l'intervalle entre les épisodes peut aller de quelques mois à plusieurs années (American Psychiatric Association, 1995; Leblanc et al., 1996).

### **1.1.2 Maladies bipolaires**

Les maladies bipolaires possèdent à la fois une composante dépressive et une composante maniaque. Le trouble bipolaire de type I est caractérisé par la survenue d'un ou plusieurs épisodes maniaques généralement accompagnés d'épisodes de dépression majeure, alors que le trouble bipolaire de type II se manifeste par un ou plusieurs épisodes de dépression majeure accompagnés d'au moins un épisode hypomaniaque (American Psychiatric Association, 1995). Les épisodes de dépression majeure des maladies bipolaires sont identiques à ceux des maladies unipolaires. Les symptômes pouvant apparaître au cours d'un épisode maniaque sont énumérés au tableau 1.3.

Pour qu'un individu présentant ces symptômes soit dit en phase maniaque, le trouble de l'humeur doit être assez sévère pour causer une altération notable de son fonctionnement normal dans les activités habituelles,

Tableau 1.2. Symptômes d'un épisode de dépression majeure

<b>Symptômes cognitifs</b>
- tristesse profonde et persistante
- réduction de l'intérêt ou du plaisir dans les champs habituels d'activité
- sentiments douloureux de culpabilité et d'indignité, dévalorisation, autocritique excessive
- baisse de la capacité de penser, de se concentrer, de prendre des décisions
- pensées morbides ou idées suicidaires

<b>Symptômes somatiques (ou neurovégétatifs)</b>
- perte significative ou plus rarement gain significatif de poids, ou diminution ou augmentation de l'appétit
- insomnie ou plus rarement hypersomnie
- ralentissement psychomoteur ou plus rarement agitation psychomotrice
- fatigue ou baisse d'énergie

Sources: American Psychiatric Association (1995), Leblanc et al. (1996).

Tableau 1.3. Symptômes d'un épisode maniaque

- humeur exaltée, gaie, euphorique, expansive ou irritable, souvent labile
- hyperactivité psychique et motrice associée à une certaine désinhibition comportementale
- troubles de la pensée (cours accéléré, relâchement des associations, fuite des idées, pression du discours)
- diminution du besoin de sommeil
- hypervigilance
- augmentation de l'estime de soi
- délires et hallucinations congruants à l'humeur
- altération du jugement
- diminution du sens critique

Sources: American Psychiatric Association (1995), Leblanc et al. (1996).

ou pour nécessiter son hospitalisation (Leblanc et al., 1996). Si ce n'est pas le cas, l'individu est considéré en phase hypomaniaque.

Le trouble bipolaire se manifeste souvent d'abord par un épisode dépressif (American Psychiatric Association, 1995; Leblanc et al., 1996). Seule l'évolution de la maladie, soit l'apparition d'un épisode maniaque ou hypomaniaque, détermine s'il s'agit d'un trouble unipolaire ou bipolaire. Dans un trouble bipolaire non traité, un épisode maniaque dure de quelques semaines à plusieurs mois. Il existe une grande variabilité individuelle dans la fréquence des épisodes maniaques et dépressifs du trouble bipolaire. Ces épisodes sont entrecoupés de périodes de rémission mais celles-ci peuvent aussi être inexistantes, et il n'y a pas obligatoirement inversion de polarité à chaque épisode de la maladie. Le trouble bipolaire I est la maladie affective dont le diagnostic est le plus sûr (American Psychiatric Association, 1995).

## 1.2 Épidémiologie

### 1.2.1 Maladies affectives

Il y a longtemps qu'on observe une concentration familiale des maladies affectives, soit depuis leurs premières descriptions dans l'Antiquité (Leblanc et al., 1996). Ces observations ont été corroborées, depuis plus de 50 ans, par des études de familles, de jumeaux et d'adoptés. Le trouble bipolaire I est le sous-groupe de maladies affectives pour lequel les preuves de prédisposition génétique sont les plus sérieuses (American Psychiatric Association, 1995).

Il est aussi largement admis que des facteurs environnementaux jouent un rôle non négligeable dans le développement des maladies affectives. Plusieurs aspects de l'environnement psychosocial ont été particulièrement étudiés: l'organisation psychologique interne, l'influence des agents stresseurs et des événements perturbateurs de la vie, la qualité du soutien social et du lien de couple, le niveau socio-économique, l'appartenance au

sexé féminin ou masculin (Leblanc et al., 1996). Même si certains liens ont pu être constatés, il demeure difficile d'évaluer l'impact réel de ces facteurs sur les maladies affectives. La majorité des auteurs estime toutefois que leur influence se fait surtout sentir lorsqu'une prédisposition génétique est déjà existante chez les individus.

Bordeleau (1993) a étudié l'effet de facteurs non génétiques ou partiellement génétiques<sup>1</sup> sur plus d'une centaine de membres d'une même lignée familiale du Québec où on trouvait plusieurs personnes souffrant de trouble bipolaire. Aucune association n'a cependant pu être établie entre l'un ou l'autre de ces facteurs et l'apparition du trouble bipolaire chez ces individus.

### **1.2.2 Maladie unipolaire**

Les auteurs s'entendent pour dire que la maladie unipolaire touche au moins 10% de la population générale, et deux fois plus de femmes que d'hommes (Berrettini, 1997). Selon Kessler et ses collaborateurs (1994), la prévalence sur la vie se situe à 17,1%, sexes confondus. Les premières manifestations de la maladie unipolaire débutent ordinairement dans la trentaine (Berrettini, 1997) mais des études montrent qu'elles apparaîtraient plus tôt chez les individus des jeunes générations (Klerman et Weissman, 1989; Wickramaratne et al., 1989; Klerman et al., 1985; Joyce et al., 1990).

### **1.2.3 Maladie bipolaire**

La maladie bipolaire affecte 1% de la population tant féminine que masculine et l'âge moyen d'apparition se situe dans la vingtaine (American Psychiatric Association, 1995; Berrettini, 1997), bien que d'après Gershon et

---

<sup>1</sup> Ces facteurs sont le sexe, la génération, le rang de naissance, le nombre d'enfants dans la famille d'où était issu chaque participant, l'emploi ou l'occupation, le statut civil, l'incidence suicidaire (idées, tentatives, suicides), l'âge d'apparition, l'existence d'une autre psychopathologie notamment la dépendance à l'alcool et les troubles de la personnalité.

son équipe (1987) elle se manifeste plus tôt chez les individus des générations d'après-guerre<sup>2</sup>. La prévalence sur la vie du trouble bipolaire I dans la population générale est d'environ 1%, et celle du trouble bipolaire II, 0,5% (American Psychiatric Association, 1995). Selon Kupfer et ses collaborateurs (1985), la prévalence de ces troubles atteint 3 à 4% chez les Américains. Le taux de suicide des patients souffrant de trouble bipolaire I et II se situe entre 10 et 15% (American Psychiatric Association, 1995).

#### **1.2.4 Études de ségrégation**

Les études de ségrégation montrent que la parenté biologique du premier degré des sujets souffrant de maladies affectives court un risque accru de développer ces maladies (Weissman et al., 1984; Bland et al., 1986; Andreasen et al., 1987; Goldin et al., 1983). Chez la parenté des malades bipolaires, ce risque atteint 24%. Chez celle des malades unipolaires, il est évalué à 20,2%, alors que chez la parenté des contrôles normaux, le risque se situe à 6,8% (Gershon et al., 1987). On a aussi prouvé que des adoptés dont les parents biologiques souffraient d'une maladie affective présentaient une fréquence de maladies affectives supérieure à celle d'adoptés issus de parents biologiques atteints d'une autre ou d'aucune maladie mentale (Leblanc et al., 1996).

#### **1.2.5 Études de jumeaux**

Les études sur des couples de jumeaux fournissent les preuves les plus solides d'une composante génétique aux maladies affectives et surtout aux

---

<sup>2</sup> Beaucoup d'auteurs supposent que des facteurs à la fois culturels et génétiques contribuent à cet effet de cohorte observé aussi bien dans la maladie unipolaire que bipolaire. L'anticipation, phénomène par lequel un désordre héréditaire apparaît plus tôt et/ou de façon plus sévère chez les individus des générations plus récentes, a été proposée comme explication à la manifestation aujourd'hui plus précoce des maladies affectives. On a démontré que l'anticipation observée dans plusieurs maladies (dystrophie myotonique, chorée de Huntington, syndrome du X-fragile, et autres) était corrélée avec l'expansion, à chaque génération, de séquences répétées de trinucléotides, aggravant ainsi le défaut génique. Des auteurs ont donc suggéré ce mode de transmission pour les maladies affectives, quoique la présence d'anticipation dans ces désordres complexes reste difficile à prouver.

troubles bipolaires. La concordance des maladies affectives chez les jumeaux monozygotes est 65% comparativement à 14% chez les dizygotes (Berrettini, 1997). Cette concordance des maladies affectives chez les monozygotes est supérieure lorsqu'un des jumeaux souffre de trouble bipolaire (79%) plutôt qu'unipolaire (54%) (Ciaranello et Ciaranello, 1991). Quand un jumeau souffre de trouble bipolaire, dans 20% des cas l'autre jumeau est atteint de trouble unipolaire, toujours chez les monozygotes concordants pour les maladies affectives (Bertelsen et al., 1977; Allen et al., 1974). Ces correspondances entre jumeaux monozygotes suggèrent un mode de transmission complexe des maladies affectives, sans éliminer l'hypothèse de la présence d'un gène à effet majeur (Berrettini, 1997).

### **1.2.6 Éventail des maladies bipolaires**

D'après les résultats des études de familles et des travaux visant à identifier un gène de susceptibilité, l'éventail des maladies bipolaires pourrait comprendre les désordres suivants: trouble bipolaire de type I, trouble bipolaire de type II, trouble schizo-affectif<sup>3</sup>, dépression majeure récurrente (Berrettini, 1997). Ces désordres sont plus souvent diagnostiqués chez les apparentés du premier degré des malades bipolaires (Gershon et al., 1982; Weissman et al., 1984; Baron et al., 1983; Winokur et al., 1982 et 1995; Helzer et Winokur, 1974; James et Chapman, 1975; Johnson et Leeman, 1977; Angst et al., 1980; Maier et al., 1993). Ce tableau varié des maladies affectives chez les apparentés peut être l'expression pléiotropique d'une même susceptibilité génétique (Berrettini, 1997) et ne peut s'expliquer uniquement par le partage de facteurs environnementaux, comme le prouvent les études sur des jumeaux monozygotes élevés séparément. Il appuie aussi l'hypothèse voulant que ces maladies, aux multiples présentations cliniques, partagent des facteurs étiologiques (Ciaranello et Ciaranello, 1991; Berrettini, 1997).

---

<sup>3</sup> Psychose comportant des caractéristiques mixtes de schizophrénie et de maladie affective.

## 1.3 Maladies complexes

### 1.3.1 Description

À l'exemple des maladies psychiatriques, plusieurs désordres fréquents n'obéissent pas aux lois simples de ségrégation monogénique dominante ou récessive énoncées par Mendel, tout en possédant une forte composante génétique. La prédisposition à développer des maladies cardio-vasculaires, l'hypertension artérielle, le diabète, certains cancers et infections en sont des cas. Au contraire des désordres mendéliens, on ne peut identifier, pour ces maladies, un seul et unique gène causal et on croit plutôt que plusieurs gènes à effets partiels, appelés gènes de susceptibilité, sont en cause. Qualifiés auparavant de polygéniques ou multifactoriels, ces désordres sont maintenant regroupés sous le nom de maladies complexes (Conneally, 1997). Cette complexité s'exprime par la disparition de la correspondance entre le génotype et le phénotype qu'on observe dans les maladies mendéliennes simples (Lander et Schork, 1994). Dans les désordres complexes, c'est davantage une prédisposition à développer la maladie qui est génétiquement transmise plutôt que la maladie-même. Selon Conneally (1997), le développement et la manifestation de la plupart des maladies psychiatriques complexes dépendent d'une interaction entre différents gènes et entre l'expression de ces gènes et l'environnement.

### 1.3.2 Mode de transmission complexe

Qu'un gène majeur soit impliqué dans les maladies bipolaires reste quand même possible. Cependant, si tel est le cas, ce gène obéit à un mode de transmission complexe qui serait caractérisé par:

- une pénétrance incomplète, où certains individus possédant le génotype malade au locus étudié n'expriment pas le phénotype de la maladie, pour des raisons d'ordre environnemental ou polygénique, ou à cause d'un âge d'apparition variable.

- la présence de phénocopies, où des individus ne possédant pas le génotype malade au locus étudié manifestent quand même la maladie (le phénotype), pour des raisons d'ordre génétique comme l'existence d'hétérogénéité, dans laquelle des mutations à différents locus peuvent indépendamment produire la même forme clinique de la maladie (Berrettini, 1997), ou des raison d'ordre non génétique c'est-à-dire environnementales (Lander et Schork, 1994).

La transmission des maladies affectives en général et des troubles bipolaires en particulier a été étudiée dans de nombreuses familles affectées. Différents modèles mathématiques de ségrégation génétique s'appliquant aux maladies complexes ont été testés. Ces modèles tiennent compte de facteurs tels la pénétrance réduite, l'âge d'apparition variable, l'existence de phénocopies. Jusqu'ici les résultats de ces études n'ont pas appuyé l'hypothèse d'une transmission par locus majeur unique que certains chercheurs défendaient (Mendlewicz et Rainer, 1974; O'Rourke et al., 1983; Spence et al., 1993; Berrettini, 1997), et en ont amené d'autres à préconiser un modèle polygénique ou multifactoriel (Bucher et Elston, 1981; Nurnberger et al., 1986).

Il est aussi possible qu'aucune transmission par locus majeur unique n'existe dans les maladies bipolaires, ou que les analyses de ségrégation menées jusqu'ici n'aient pas été assez puissantes pour la détecter: taille échantillonale insuffisante pour des données trop hétérogènes, subdivisions cliniques ou biologiques pouvant générer des résultats homogènes encore inconnues.

#### **1.4 Difficultés du modèle génétique: diagnostic et hétérogénéité**

En plus des modes de ségrégation et de transmission incertains, les principaux obstacles à l'établissement d'un modèle génétique aux maladies affectives en général et aux troubles bipolaires en particulier proviennent des

difficultés de diagnostic. Même si les critères établis - DSM, CIM, SADS, RDC<sup>4</sup> - sont stricts et laissent peu de place à l'interprétation, il n'existe encore aucun marqueur biologique pouvant confirmer le diagnostic de ces maladies mentales (Ciaranello et Ciaranello, 1991).

Les maladies affectives ont des présentations et des évolutions cliniques diverses et elles apparaissent à des âges variables. De plus, il existe un chevauchement partiel des catégories diagnostiques unipolaire et bipolaire, tel que démontré par les études de jumeaux monozygotes (Bertelsen et al., 1977; Allen et al., 1974). On observe aussi une pénétrance incomplète des maladies, une proportion de cas qui seraient des phénomopies, et on ignore dans quelle mesure l'environnement intervient dans le développement de ces désordres (Farmer et al., 1994). Finalement, on trouve l'existence de comorbidité, car plusieurs désordres sont fréquemment associés aux maladies affectives, entre autres les troubles liés à une substance, et les troubles liés à l'alimentation (American Psychiatric Association, 1995; Gershon, 1990). Tous ces éléments contribuent à l'hétérogénéité phénotypique et compliquent l'établissement d'un diagnostic précis pour les maladies affectives, et par conséquent celui d'un modèle génétique adéquat pour les troubles bipolaires. Dans cette recherche de standards, l'idée est de déterminer si on doit adopter un modèle discret et traiter comme indépendante chaque catégorie diagnostique, ce qui revient à favoriser l'hypothèse d'une hétérogénéité biologique et génétique, ou plutôt privilégier un modèle continu polydiagnostique, et considérer ces différents désordres comme l'expression variable d'une même vulnérabilité (Gershon, 1990). Pour être valides, les études nécessaires à la recherche de gènes pouvant causer les maladies bipolaires, et de leurs modes de ségrégation et de transmission, requièrent des procédures diagnostiques à la fois précises et assez flexibles, le but de l'exercice étant de déterminer quel regroupement de phénotypes maximise les chances de détecter de tels gènes de susceptibilité.

---

<sup>4</sup> *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Classification internationale des maladies, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Research Diagnostic Criteria for a Selected Group of Functionnal Disorders.*

D'autre part, il est possible de faire en sorte qu'une maladie complexe ressemble davantage à une maladie mendélienne et de ce fait soit plus homogène, en limitant la définition de la maladie (critères diagnostiques) et/ou la population étudiée. L'application de ces règles à certains désordres a permis par le passé d'identifier, à l'intérieur des populations étudiées, des sous-groupes où un mode de ségrégation mendélien était présent. Ces modifications méthodologiques ont contribué à la découverte de gènes impliqués dans certaines formes de cancers et de la maladie d'Alzheimer (Risch et Botstein, 1996; Lander et Schork, 1994). Dans l'étude sur laquelle est basé ce mémoire, les critères de restriction des phénotypes malades et de limitation de la population ont été considérés.

## 1.5 Études de liaison

### 1.5.1 Méthodes paramétriques

L'analyse de liaison est une méthode utilisée dans la localisation de gènes. La liaison génétique reflète le fait que deux gènes situés près l'un de l'autre sur le même chromosome ne sont pas transmis de façon indépendante dans les familles. Quand deux locus d'un chromosome sont proches, leurs allèles respectifs ont tendance à être transmis ensemble, car les probabilités de recombinaisons<sup>5</sup> sont alors très faibles. Les gènes à ces locus sont dits liés. Sur un chromosome tapissé de marqueurs à intervalles réguliers, les événements de recombinaison créant de nouveaux arrangements d'allèles peuvent être utilisés pour mettre en évidence une liaison et localiser un gène. Dans la recherche de liaison entre un marqueur génétique et le phénotype d'intérêt, deux hypothèses sont confrontées: l'absence de liaison, ou hypothèse nulle ( $\theta = 0,5$ ), et la présence de liaison ou hypothèse alternative ( $\theta < 0,5$ ). La statistique  $L$  utilisée pour évaluer une telle liaison consiste en le rapport de la vraisemblance d'observer une certaine distribution du marqueur

---

<sup>5</sup> La fréquence avec laquelle ces recombinaisons génétiques se produisent est appelée fraction de recombinaison  $\theta$ , et augmente avec la distance séparant les locus. Si les locus sont éloignés la probabilité de recombinaison est 0,5. S'ils sont proches, elle est moindre.

et du phénotype dans la population étudiée sous l'hypothèse de liaison, à la vraisemblance d'observer la même distribution sous l'hypothèse de non-liaison. Le logarithme décimal de  $L$ , appelé lod score  $Z$ , est calculé pour différentes valeurs de  $\theta$ , et on peut ainsi estimer sa valeur maximale notée  $Z_{max}$  (Risch 1992; Terwilliger et Ott, 1994; Craddock et al., 1994).

$$Z = \log_{10} L$$

$$\text{où } L = \frac{\text{vraisemblance d'une liaison, à } \theta}{\text{vraisemblance d'une non-liaison}}$$

Idéalement, l'analyse par la méthode du lod score s'effectue sur des maladies monogéniques mendéliennes au mode de ségrégation connu, et dont les paramètres génétiques, tels la fréquence allélique du gène morbide et la pénétrance, ont déjà été estimés (Risch, 1992). La probabilité qu'une liaison existe entre n'importe quel marqueur pris au hasard et un gène (ou phénotype) est d'avance très faible, soit environ 0,02. Par convention, pour les maladies ayant un mode de transmission monogénique simple comme les maladies mendéliennes, un  $Z_{max}$  d'au moins 3,0 est exigé, ce qui correspond à une vraisemblance de liaison 1000 fois plus élevée qu'une vraisemblance de non-liaison (Morton, 1955; Ott, 1991; Craddock et al., 1994), alors qu'un lod score inférieur à -2,0 exclut toute vraisemblance de liaison. Cette valeur de 3,0 est associée à une probabilité d'erreur de première espèce,  $P$ , inférieure à 0,05.

Pour les maladies dont la transmission est complexe et le mode de ségrégation inconnu, la probabilité d'une liaison entre un marqueur pris au hasard et un gène de susceptibilité est encore plus faible, à cause de l'incertitude quant aux différents paramètres génétiques, et à la définition du phénotype malade. Dans ces cas, de multiples modèles doivent être explorés, et, compte tenu de la perte de puissance des analyses principalement causée par les nombreuses approximations paramétriques, le seuil du lod score évocateur de liaison devrait être plus élevé que 3,0, bien que sa valeur exacte soit difficile à établir (Craddock et al., 1994). Dans la plupart des maladies

complexes, les règles établies pour valider une liaison dans une population sont un lod score supérieur à 3,0, et sa reproductibilité à travers les études. Cependant, selon Risch et Botstein (1996), dans les maladies complexes, le lod score ne saurait être le seul critère utilisé pour confirmer une liaison.

### **1.5.2 Localisations chromosomiques rapportées pour les maladies bipolaires**

Dans un historique sur la recherche de gènes de susceptibilité à la maniaco-dépression, Risch et Botstein (1996) ont fait la revue de toutes les localisations chromosomiques rapportées par analyse de liaison depuis presque trente ans. Le tableau 1.4 énumère les études où des lod scores supérieurs à 1,0 (vraisemblance de liaison dix fois plus élevée que vraisemblance de non-liaison) ont été obtenus. Aucun de ces résultats n'a pu être reproduit de façon convaincante, que ce soit par les premiers chercheurs à suggérer la localisation ou par d'autres équipes indépendantes, dans les études de populations, même si des lod scores élevés ont parfois été générés dans des familles isolées.

On constate que la grande divergence des résultats entre et à l'intérieur des études de liaison aux maladies bipolaires empêche l'élaboration d'un modèle génétique de base. Plusieurs auteurs affirment que le problème est dû à la présence d'une hétérogénéité génétique et au mécanisme complexe sous-jacent à ces maladies dans les familles (Gershon et al., 1990; Risch et Botstein, 1996). Ces facteurs empêcheraient la distinction entre résultats vrais et faux (erreurs de première et deuxième espèce).

### **1.5.3 Critères méthodologiques à réviser**

Dans le but de connaître les causes de cette équivoque et de cette non-reproductibilité, Turecki et son équipe (1996) ont fait une évaluation systématique de la méthodologie utilisée dans soixante études de liaison publiées de 1980 à 1994. Le tableau 1.5 montre le détail de 20 variables

Tableau 1.4. Localisations chromosomiques rapportées par analyse de liaison pour des gènes de la maniaco-dépression (lod score > 1,0)

Localisation	Lod score	Année	Auteur
Xq28	-	1969	Reich <i>et al.</i>
	13,4	1972-80	Mendlewicz <i>et al.</i>
	2,1	1977	Baron
	1,5	1984	Del Zompo <i>et al.</i>
	7,5	1987	Baron <i>et al.</i>
11p15	4,9	1987	Egeland <i>et al.</i>
Xq27	3,1	1987	Mendlewicz <i>et al.</i>
	3,9	1992	Lucotte <i>et al.</i>
	2,2	1993	Jeffries <i>et al.</i>
Xq24-26	3,5	1995	Pekkarinen <i>et al.</i>
5q35	1,4	1993	Coon <i>et al.</i>
21q22	3,4	1994	Straub <i>et al.</i>
12q23	2,1	1994	Craddock <i>et al.</i>
18p	-	1994	Berrettini <i>et al.</i>
18q	1,7 - 3,1	1995	Stine <i>et al.</i>
16p13	2,7	1995	Ewald <i>et al.</i>
18q	-	1996	Freimer <i>et al.</i>
4p16	4,8	1996	Blackwood <i>et al.</i>
6p24; 13q13; 15q11	2,5; 1,4; 1,1	1996	Ginns <i>et al.</i>

Source: Risch et Botstein (1996).

Tableau 1.5. Variables testées dans l'évaluation de la méthodologie de soixante études de liaison du trouble bipolaire, par Turecki et al. (1996)

Variables	Catégories	Fréquence, en % (% études manquantes)
Évaluation diagnostique	- par psychiatre(s) - autre ou non mentionnée	60 40
Instruments et critères diagnostiques	- SADS-L + RDC - autre	83 (5) 12
Transmission uni ou bilinéaire	- déterminée - non déterminée	42 (45) 13
Détermination du phénotype	- à l'aveugle - autre ou non mentionnée	37 63
Détermination du génotype	- à l'aveugle - autre ou non mentionnée	60 40
Catégories phénotypiques	- un modèle - plus d'un modèle	50 50
Catégories phénotypiques produisant les meilleurs résultats	- maladies bipolaires - maladies affectives majeures - définition élargie	8 47 45
Modèles génétiques testés	- un modèle - plus d'un modèle - ne s'applique pas	68 25 7
Mode de ségrégation produisant les meilleurs résultats	- autosomal dominant - dominant lié au X - ne s'applique pas ou impossible à déterminer	63 17 20
Analyse de ségrégation	- effectuée - non effectuée	22 (2) 76
Pénétrance	- mentionnée - non mentionnée	87 13
Phénocopies	- considérées - non considérées	58 42
Correction pour l'âge	- effectuée - non effectuée	83 17
Taille des familles	- grande - moyenne - petite	40 (5) 40 15
Nombre de familles	<i>non mentionné dans l'article</i>	-
Types de marqueur(s)	- classiques - moléculaires	30 (3) 67
Nombre de marqueurs	<i>non mentionné dans l'article</i>	-
Fréquence allélique (maladie)	<i>non mentionnée dans l'article</i>	-
Analyse de liaison	- paramétrique - non paramétrique - les deux	87 7 7
Résultats de l'analyse de liaison	- positifs - négatifs	33 67

étudiées par ces auteurs. Ceux-ci ont observé une grande hétérogénéité dans le choix et le traitement de ces variables à travers les études impliquant les maladies bipolaires, et suggèrent fortement une standardisation des critères méthodologiques de base et des paramètres utilisés, dans le but d'augmenter les chances de succès de ce genre de recherche.

#### **1.5.4 Méthodes non paramétriques**

Ces méthodes sont souvent utilisées comme complément aux analyses paramétriques dans la recherche de gènes de susceptibilité aux désordres complexes, parce qu'elles n'exigent aucune connaissance préalable des modes de ségrégation et de transmission des maladies. Elles sont de ce fait moins puissantes mais plus robustes que les méthodes où un modèle génétique doit être spécifié (Davis et al., 1996), et ont contribué par le passé à la localisation de gènes impliqués dans plusieurs maladies complexes dont certains types de diabète (Hashimoto et al., 1994; Davies et al., 1994), et pour lesquelles les analyses par lod scores produisaient des résultats équivoques, notamment la maladie d'Alzheimer (Pericak-Vance et al., 1991).

Les tests non paramétriques évaluent si des malades d'une même famille partagent des allèles IBD (identical-by-descent ou identiques par ascendance), donc hérités d'un ancêtre commun, plus souvent qu'attendu selon la ségrégation mendélienne. Les méthodes non paramétriques et la recherche d'allèles IBD peuvent aussi être appliquées à des familles élargies et à des populations descendant d'un petit groupe de fondateurs (Lander et Schork, 1994). D'autres tests faisant plutôt appel au principe de l'IBS (identity-by-state), non basés sur la provenance ancestrale d'un allèle, ont aussi été développés. Ce sont les tests APM (affected pedigree member) (Weeks et Lange, 1988).

### 1.5.5 Liaison des maladies bipolaires sur le chromosome 12

Les études suggérant l'existence d'un gène de susceptibilité aux maladies bipolaires sur le chromosome 12 sont peu nombreuses. Craddock et ses collaborateurs ont, les premiers, décrit une famille britannique où une affection dermatologique, la maladie de Darier, dont le gène est situé sur le chromosome 12, montrait une coségrégation avec les maladies affectives (Craddock et al., 1994). Cette maladie héréditaire rare, appelée aussi kératose folliculaire, affiche une prévalence de 1 : 100 000 dans la population générale, selon Burge et Wilkinson (1992), et 1 : 55 000 au Royaume-Uni. Cette affection obéit à un mode de ségrégation autosomal dominant et se manifeste rarement avant la puberté. Le gène responsable a été localisé en 12q23-q24.1 il y a quelques années (Craddock et al., 1993; Bashir et al., 1993; Parfitt et al., 1994). Or, il est connu que le système nerveux et la peau partagent la même origine embryonnaire ectodermique.

La famille identifiée par Craddock comprenait dix individus au total, deux parents et leurs huit enfants. Cinq de ces personnes (la mère, deux fils et deux filles) étaient atteintes de kératose folliculaire et portaient aussi un diagnostic de maladie affective: quatre souffraient de dépression majeure et une de trouble bipolaire. L'analyse de liaison effectuée selon un modèle dominant pour les maladies affectives, avec une pénétrance complète chez les hétérozygotes, a produit un lod score maximum  $Z_{max}$  de 2,11 à la fraction de recombinaison  $\theta = 0,0$  dans cette famille. Les modèles avec pénétrances réduites ont généré des lod scores moins élevés mais toujours près de l'unité. Ces résultats n'ont cependant pas permis de conclure hors de tout doute à l'existence d'une liaison entre un gène de susceptibilité aux maladies bipolaires et le gène de la maladie de Darier, étant donné la taille échantillonnielle réduite (Craddock et al., 1994).

Dawson et son équipe (1995b) ont investigué de façon plus poussée cette région candidate du chromosome 12 par une analyse de liaison entre le phénotype bipolaire et sept marqueurs voisins du gène de la maladie de

Darier, dans 45 familles d'origines diverses comptant plusieurs malades bipolaires. D'assez faibles indices de la présence d'une liaison ont été obtenus avec cinq de ces marqueurs dans quelques familles, les meilleurs résultats provenant du gène de la phospholipase pancréatique A<sub>2</sub> (PLA2A) avec un lod score maximum de 0,91 pour une fraction de recombinaison à 0,149 selon un modèle dominant. Pour les cinq marqueurs positifs, la vraisemblance de liaison était plus élevée lorsqu'on utilisait une définition élargie du phénotype malade, c'est-à-dire quand on incluait à la fois les individus souffrant de trouble bipolaire, de trouble schizo-affectif de type bipolaire, et de dépression majeure récurrente. Cette définition semble correspondre assez fidèlement au schéma des maladies affectives trouvé dans la première famille décrite par Craddock.

Des analyses paramétriques ont aussi permis à Barden et ses collaborateurs de mettre en évidence, chez quelques familles de l'est du Québec, une liaison des maladies bipolaires à des marqueurs de la même région du bras long du chromosome 12, en préconisant cette fois un modèle récessif (Barden et al., 1997). Ces résultats ont par la suite été corroborés par les analyses non paramétriques, dans quelques sous-groupes des familles étudiées. Les tests de liaison tant paramétriques que non paramétriques ont aussi mis en cause d'autres chromosomes dans la population d'où originent ces familles.

Le tableau 1.6 montre les meilleurs résultats des trois équipes citées, sur le chromosome 12.

## 1.6 Études d'association

Des chercheurs ont suggéré l'utilisation des études d'association pour contourner les difficultés d'hétérogénéité phénotypique et génétique rencontrées dans les analyses de liaison avec les maladies affectives. Plus faciles d'application, les études d'association ne nécessitent pas un très grand effectif de population pour détecter une relation entre deux locus, en présence

Tableau 1.6. Modèles ayant produit les meilleurs résultats lors d'analyses paramétriques sur le chromosome 12 pour le trouble bipolaire, chez trois équipes de recherche

Auteur	Diagnostic des individus malades	Locus marqueur	Fréquence allèle -	Pénétrance			Prévalence sur la vie	Mode de ségrégation	Phénocopie	meilleur lod score obtenu	
				âge (ans)	génotype ++	+-					
Craddock et al., 1994	BPI UP réc. UP s ép.	D12S84 (12q23-24.1)	0,005	n. m.	n. m.	1,0	1,0	n. m.	dominant	n. m.	2,11 à $\theta = 0,0$
Dawson et al., 1995	modèle dx étroit: BP	gène PLA2A (12q24)	0,009	n. m.	0,001	0,5	0,5	0,01	dominant	0,1	0,60 à $\theta = 0,22$
	modèle dx large: BP S-A type BP UP réc.		0,030	n. m.	0,032	0,5	0,5	0,06	dominant	0,5	0,91 à $\theta = 0,149$
Barden et al., 1997	BPI BPII réc. UP réc.	D12S78 (12q23-24)	0,11	0-25:	0,0075	0,0075	0,4261	0,0203	récessif	0,0074 0,0109 0,0138 0,0217	2,30 à $\theta = 0,1$

modèle dx: modèle diagnostique.

modèles de Dawson: BP: trouble bipolaire de type I et de type II; S-A type BP: trouble schizo-affectif de type bipolaire.

PLA2A: phospholipase pancréatique A2.

n.m.: non mentionné(e).

d'hétérogénéité, parce qu'elles ne recherchent pas un mode de ségrégation et de transmission dans les familles. Ces études utilisent habituellement des marqueurs de gènes candidats, qu'on soupçonne d'être impliqués dans la maladie, déjà connus donc clonés, et souvent repérés d'abord par analyse de liaison. La distribution des allèles de ces marqueurs chez les malades est comparée à celle d'un groupe contrôle assorti. Si les distributions sont significativement différentes chez les malades et les contrôles, il se peut qu'il existe une association allélique préférentielle dans un groupe ou dans l'autre. La prudence est toutefois de mise dans l'interprétation d'une association allélique significative car il est toujours possible qu'elle soit fausse ou simplement due au hasard, d'où l'importance du choix des contrôles (Dawson et al., 1995a).

On a démontré depuis longtemps chez des gens souffrant de maladies affectives des anomalies des systèmes nerveux et hormonal (Kathol et al., 1989; Leblanc et al., 1996). Pour cette raison, les gènes candidats les plus populaires ont d'abord été et sont encore ceux reliés aux neurotransmetteurs et/ou au système neuroendocrinien. Des associations significatives avec les maladies bipolaires ont été trouvées dans différentes populations pour des allèles du gène de la phospholipase pancréatique A<sub>2</sub> (PLA2A) situé en 12q (Dawson et al., 1995a), de la monoamine oxydase A (MAOA) en Xp11 (Kawada et al., 1995; Rubinsztein et al., 1996), de la tyrosine hydroxylase (TH) situé en 11p15.5 (Leboyer et al., 1990; Meloni et al., 1993; Verga et al., 1993; Kennedy et al., 1993; Cauli et al., 1995), et du récepteur de la dopamine D<sub>2</sub> (DRD2) dans la région 11q (Kelsoe et al., 1993). On a aussi mis en évidence des associations des maladies bipolaires et d'allèles de certains locus de la région chromosomique 18q23 (Freimer et al., 1996), et du gène de la β-thalassémie localisé aussi en 11p15.5, près du gène TH (Harada et al., 1995).

## **CHAPITRE II**

### **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

#### **2.1 Matériel**

##### **2.1.1 Population et historique de l'étude**

La présente étude a pour sujet des individus et des familles du Saguenay-Lac-Saint-Jean recrutés dès la fin des années 1980 dans le cadre des travaux dirigés par le docteur Nicholas Barden, chercheur en neuroscience rattaché à l'Université Laval. À l'époque, on a sélectionné la population de cette région pour une recherche de gènes de susceptibilité aux maladies affectives bipolaires. Cette recherche a pris la forme d'une étude de liaison entre des marqueurs génétiques et le phénotype des maladies bipolaires dans des familles affectées par ces maladies. On a choisi cette population parce qu'elle présentait des caractéristiques favorisant ce genre d'étude: certains traits d'homogénéité génétique résultant d'un effet fondateur, l'existence de familles nombreuses montrant une fréquence élevée de troubles bipolaires et autres maladies affectives sur plusieurs générations. La prévalence minimale<sup>1</sup> des troubles affectifs bipolaires dans cette population a été estimée à l'époque à 0,36%.

---

<sup>1</sup> Calculée de façon conservatrice en rapportant le nombre d'individus vivants ayant un tel diagnostic ou l'équivalent à leur dossier médical hospitalier, à la population régionale de l'époque (280 000).

Les proposants<sup>2</sup> de l'étude ont été sélectionnés parmi les patients vivants présents ou passés de l'Institut Roland-Sauzier (aujourd'hui Pavillon Roland-Sauzier du Complexe Hospitalier de la Sagamie) ayant au dossier un diagnostic de psychose affective maniaco-dépressive, selon la neuvième version de la *Classification Internationale des Maladies* ou CIM-10, ou de trouble affectif bipolaire, suivant la troisième édition révisée du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* ou DSM-III, et une histoire familiale de maladies affectives. Comme il s'agit d'une analyse de liaison, l'échantillon de population étudié n'a pas été constitué seulement d'individus malades pris au hasard, mais comprend des familles entières. À cet égard, tous les apparentés au premier degré des proposants (parents, frères et soeurs, enfants de plus de 18 ans) ont été contactés par les infirmières de l'équipe de recherche. Lorsque cela s'applique, les conjoints ont aussi été questionnés dans le but de détecter une transmission bilinéaire de la maladie chez les descendants. Après avoir expliqué le projet de recherche et obtenu un consentement éclairé, on a effectué une étude diagnostique de toute la parenté proche acceptant de participer, au moyen d'une entrevue et d'un questionnaire SADS (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*) standardisés et confidentiels. Des psychiatres de l'équipe de recherche ont établi les diagnostics selon le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, en faisant les recouplements nécessaires (tableau 2.1). On a aussi prélevé à chaque individu un échantillon sanguin dont une fraction servait à établir le génotype.

Les proposants et leur famille immédiate constituent ce qu'il est convenu d'appeler la grande famille VL, comptant aujourd'hui environ 138 personnes vivantes. Ces gens forment une famille au sens très large à cause d'un lointain apparentement : des reconstitutions généalogiques antérieures à la présente étude ont permis de reconnaître, parmi de multiples ancêtres, un couple commun à l'ensemble des proposants et éloigné d'au plus sept

---

<sup>2</sup> Il s'agit des proposants cliniques, à différencier des proposants généalogiques dont on parlera plus loin.

Tableau 2.1. Catégories diagnostiques utilisées dans l'étude

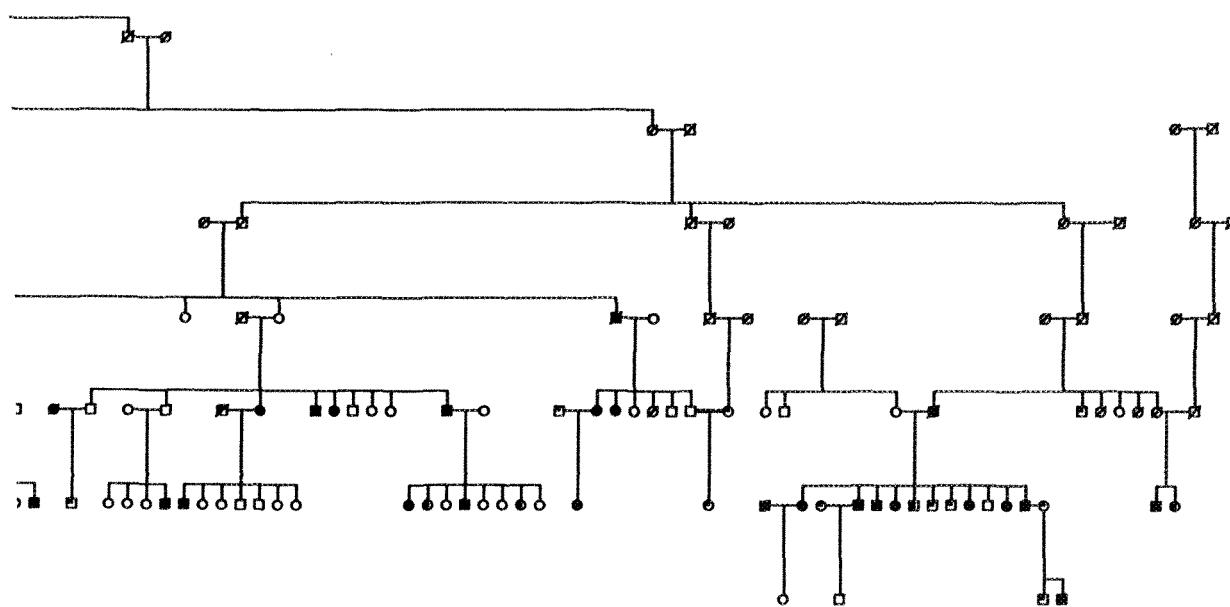
Diagnostic	Abréviation
trouble affectif bipolaire de type I ou trouble schizo-affectif de type bipolaire	BPI / S-A type BP
trouble affectif unipolaire récurrent (dépression majeure récurrente) ou trouble affectif bipolaire de type II à épisodes hypomaniaques récurrents	UP réc. / BPII réc.
trouble affectif unipolaire à épisode unique (dépression majeure à épisode unique) ou trouble affectif bipolaire de type II à épisode hypomaniaque unique	UP s.ép. / BPII s.ép.
normal (absence des diagnostics précédents)	N

générations. Ce couple, déjà identifié comme fondateur saguenayen<sup>3</sup>, a fortement contribué au peuplement de la région (Roy et al., 1991). Une représentation de la grande famille VL apparaît à la figure 2.1.

Il y a une dizaine d'années, les seuls marqueurs génétiques disponibles étaient les *Restriction Fragment Length Polymorphism* ou RFLP, bialléliques donc assez peu informatifs. Le développement de nouveaux marqueurs multialléliques de type microsatellites, dès 1992, et leur utilisation, ont permis la couverture de six chromosomes dont le 12, à des intervalles de dix à 15 centimorgans, et rendu possible un balayage génomique complet quelques années plus tard. Les meilleurs indices de liaison des maladies bipolaires et de marqueurs, dans la famille VL, sont alors venus du chromosome 12. Ces résultats intéressants ont amené, suivant des méthodes semblables, le recrutement d'un deuxième groupe d'individus répondant aux mêmes critères que la famille VL, dans le but de consolider les preuves en faveur d'une liaison. Ce nouveau groupe, appelé famille BM parce que possédant aussi des ancêtres communs mais différents de ceux de VL, comprend aujourd'hui environ 36 personnes vivantes, soit le quart de la première famille. Contrairement aux individus du groupe VL dont on a déterminé le génotype sur presque 400 marqueurs couvrant les 23 paires de chromosomes, les individus du groupe BM n'ont été génotypés que sur 44 marqueurs de la douzième paire. Les premières analyses avec cette famille ont ajouté des preuves de l'existence d'une liaison des maladies bipolaires à des marqueurs de ce chromosome. La figure 2.2 montre la grande famille BM.

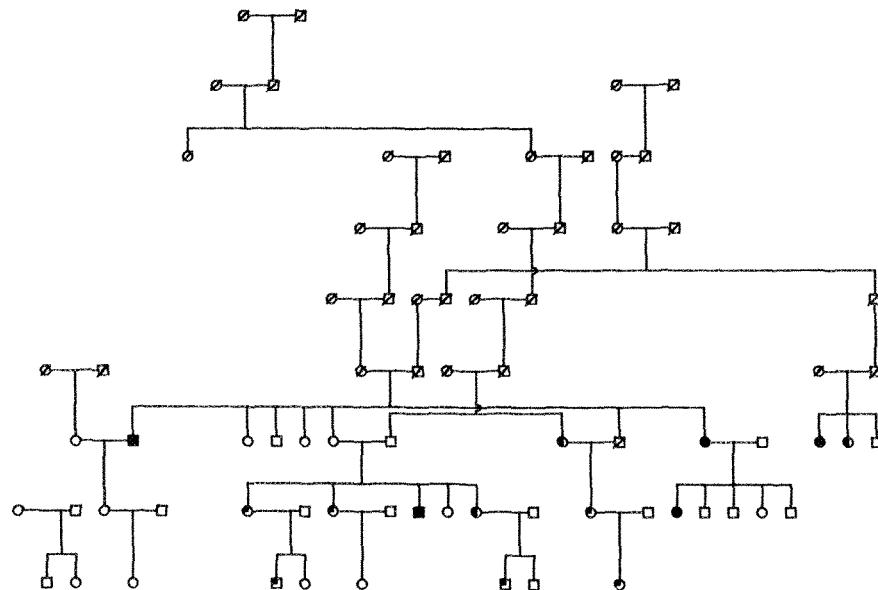
---

<sup>3</sup> Fondateurs saguenayens 1838-1852: individus mariés à l'extérieur du Saguenay et apparaissant comme parents dans les registres saguenayens avant 1853, qu'ils aient ou non immigré dans la région (Bouchard et al., 1991).



brée: UP réc./ BPII réc.; figure au quart ombrée: UP s.ép./  
; trait gras: mariage entre individus apparentés.

Figure 2.2. Famille BM



Note: légende à la figure 2.1.

## 2.2 Méthodes

### 2.2.1 Reconstitution généalogique

Les 174 participants à l'étude (138 VL et 36 BM) ont nécessité la reconstitution de 24 généalogies ascendantes, 17 de la grande famille VL et sept de la BM. Cette partie du travail a été réalisée à Chicoutimi, à l'Institut interuniversitaire de recherches sur les populations (IREP). On a étendu la recherche d'ancêtres communs sur une profondeur maximale de sept générations, ce qui reporte à la deuxième moitié du dix-huitième ou au début du dix-neuvième siècle dans la majorité des cas, à une époque précédant la colonisation du Saguenay-Lac-Saint-Jean (1838). La recherche d'ascendants s'est étalée sur un nombre restreint de générations car elle visait d'abord à identifier les voies possibles de transmission d'haplotypes jusqu'aux individus des générations actuelles.

Ce travail de recherche a exigé l'utilisation de banques de données informatisées et de plusieurs répertoires généalogiques. La partie saguenayenne des généalogies a été reconstituée automatiquement à partir du fichier de population BALSAC. Ce fichier-réseau contient entre autres près d'un million d'actes de baptême, mariage et sépulture informatisés relatifs à la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean depuis 1838 (Bouchard, 1994). Il est basé sur le jumelage des données nominatives et permet la reconstruction des généalogies ascendantes et descendantes. La partie non saguenayenne des généalogies a été reconstruite de façon semi-automatique à l'aide du fichier RETRO, périphérique de BALSAC contenant des données généalogiques relatives à diverses régions du Québec et comptant plus de deux cent mille fiches individuelles, et à l'aide de nombreux répertoires sous formes de volumes et de fichiers non informatisés qui sont les suivants:

- le *Répertoire alphabétique des mariages des Canadiens français 1760-1935*, de l'Institut Généalogique Drouin.

- les divers répertoires de mariages des comtés, localités ou paroisses du Québec, dont le *Recueil de généalogies des comtés de Charlevoix et Saguenay depuis l'origine jusqu'à 1939*, du frère E.-G. Talbot.
- le *Fichier des mariages du Québec: 1731-1825*, manuscrit de René Jetté contenant près de 150 000 unions.
- les *dictionnaires généalogiques Tanguay et Jetté*.
- le *Fichier Antonin Loiselle*, contenant les microfiches d'environ 500 000 unions catholiques célébrées au Québec avant 1950, et d'un certain nombre de mariages de l'est ontarien, du Nouveau-Brunswick et des États-Unis. Un exemplaire de ce fichier est conservé aux Archives nationales du Québec (A.N.Q.), centre du Saguenay-Lac-Saint-Jean.
- les microfilms des *registres de l'état civil* du Québec, conservés également aux A.N.Q., et dont certaines copies sont aussi disponibles à l'IREP.

Le total des généalogies reconstituées (24) diffère du nombre de participants à l'étude (174) mais les inclut tous, étant donné leur apparentement et le recrutement de familles entières sur quelques générations. Une même généalogie ascendante peut englober plusieurs participants à la fois: un proposant clinique et sa famille immédiate, soit ses frères et soeurs, et les individus des générations plus anciennes qui lui sont apparentés en ligne directe, comme ses parents et grands-parents. Un proposant clinique et/ou sa fratrie correspondent ainsi à un proposant généalogique, soit la plus jeune génération de malades dans VL et BM. Ces 24 proposants généalogiques, qui constituent l'ensemble des participants de la plus récente génération dans les deux grandes familles, ne représentent pas tous des individus du même âge. Les plus vieux sont nés à la fin des années 1920, et les plus jeunes, à la fin des années 1970.

### **2.2.2 Analyse de liaison**

L'analyse de liaison a pour but de déterminer si deux locus, l'un connu l'autre non, tendent à coségrérer plus souvent qu'ils ne le devraient s'ils étaient situés sur des chromosomes différents (Terwilliger et Ott, 1994).

L'analyse de liaison contribue aussi à évaluer les caractéristiques de la transmission et de l'expression du gène au locus inconnu. Dans le présent mémoire, les analyses de liaison entre les marqueurs microsatellites et le phénotype bipolaire ont été réalisées à l'aide de tests paramétriques suivant l'approche mathématique du lod score, en utilisant le programme MLINK du progiciel LINKAGE. Ce programme calcule les lod scores sur une série de fractions de recombinaison fixées (Lathrop et Lalouel, 1984; Lathrop et al., 1984).

Nous avons recherché avec MLINK une liaison dans les familles VL et BM selon les modes de ségrégation autosomal (dominant et récessif), et lié au chromosome X (dominant et récessif). Un premier modèle dominant et un modèle récessif ont été appliqués au génome complet chez VL, mais seulement au chromosome 12 chez BM. Aux fins des analyses, ces deux modèles privilégiaient une définition du phénotype malade plus spécifique aux troubles bipolaires, et considéraient atteints les individus au diagnostic de trouble bipolaire de type I ou schizo-affectif de type bipolaire, et les individus au diagnostic de dépression majeure récurrente ou trouble bipolaire de type II à épisodes hypomaniaques récurrents. Les individus souffrant de dépression majeure à épisode unique ou de trouble bipolaire de type II à épisode hypomaniaque unique se voyaient attribuer un phénotype "inconnu". Un deuxième modèle dominant n'a été testé que sur le chromosome 12 chez les deux familles. Ce modèle limitait le phénotype malade presqu'aux seuls individus souffrant de trouble unipolaire récurrent. Il explorait les possibilités que des marqueurs différents de ceux déjà identifiés ou que d'autres régions du chromosome 12 soient mis en cause, lorsqu'on restreignait la catégorie malade aux individus souffrant de dépression majeure récurrente ou de trouble bipolaire de type II à épisodes hypomaniaques récurrents. Les individus possédant le diagnostic de trouble bipolaire de type I ou schizo-affectif de type bipolaire ont alors été inclus dans la catégorie phénotype inconnu, en compagnie des individus ayant présenté un seul épisode de dépression majeure. Les valeurs attribuées aux différents paramètres génétiques et les caractéristiques des analyses sont décrites au tableau 2.2. Tous les marqueurs utilisés sont identifiés aux annexes A et B.

Tableau 2.2. Modèles utilisés dans les analyses paramétriques avec MLINK

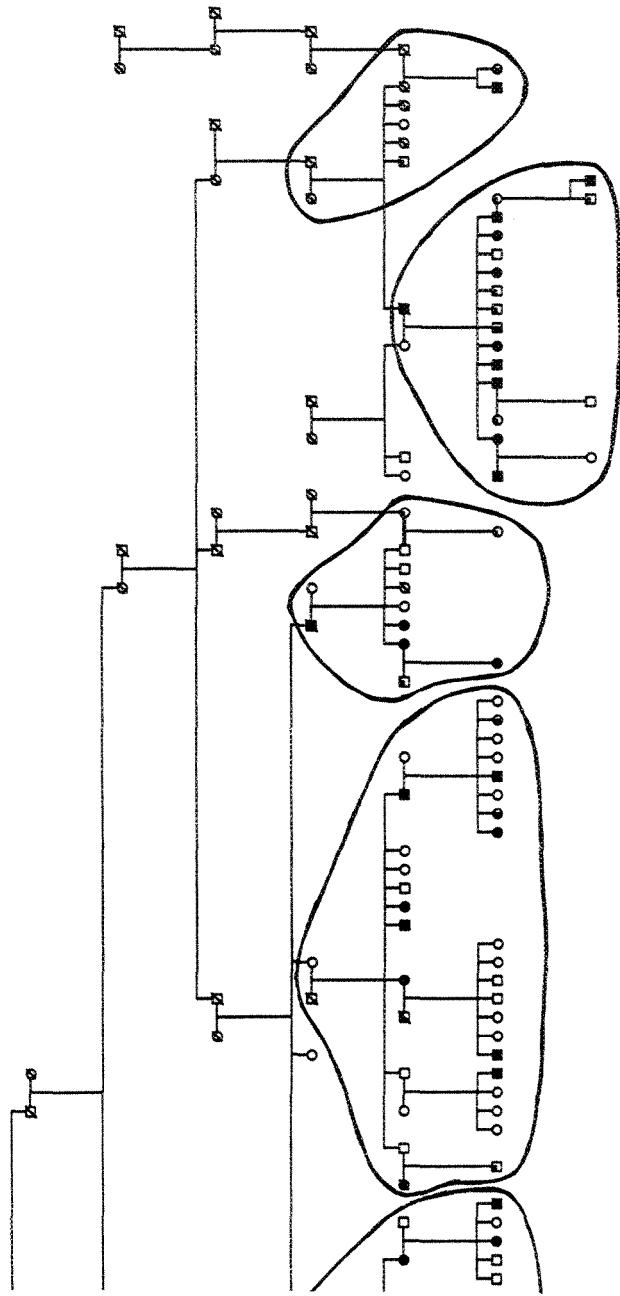
	Modèles dominants			Modèle récessif		
	1. Phénotype malade bipolaire restrictif	2. Phénotype malade unipolaire restrictif		Phénotype malade bipolaire restrictif		
Fréquence allèle normal (+) allèle maladie (-)	0,98 0,02			0,83 0,17		
Pénétrance	++	+-	--	++	+-	--
âge: 0-25	0,0001	0,30	0,30	0,005	0,005	0,30
26-35	0,0050	0,54	0,54	0,010	0,010	0,54
36-45	0,0100	0,68	0,68	0,015	0,015	0,68
46-100	0,0200	0,75	0,75	0,020	0,020	0,75
Phénocopie						
âge: 0-25	0,0001			0,0049		
26-35	0,0048			0,0098		
36-45	0,0096			0,0146		
46-100	0,0192			0,0194		
Prévalence de la maladie						
âge: 0-25	0,0120			0,0135		
26-35	0,0262			0,0253		
36-45	0,0365			0,0342		
46-100	0,0489			0,0411		
totale	0,0308			0,0281		
Phénotype malade	BPI / S-A type BP UP réc. / BPII réc.	UP réc. / BPII réc.		BPI / S-A type BP UP réc. / BPII réc.		
inconnu	UP s.ép. / BPII s.ép.	BPI / S-A type BP UP s.ép. / BPII s.ép.		UP s.ép. / BPII s.ép.		
normal	N	N		N		
	chrom. 12	chrom. 1 à 23	chrom. 12	chrom. 1 à 23	chrom. 12	chrom. 1 à 23
Groupes testés						
famille VL: nucléus vl1, vl2, vl3, vl4, vl56	oui	oui	oui	non	oui	oui
famille BM: nucléus bm1	oui	non	oui	non	oui	non

### 2.2.2.1 Subdivision des familles

Des résultats antérieurs ayant laissé supposer une hétérogénéité à l'intérieur de la grande famille VL, on a depuis peu divisé celle-ci en cinq ou six sous-groupes familiaux afin d'étudier plus efficacement cette hétérogénéité, d'une manière correspondant davantage à la réalité. Ces nucléus, appelés vi1, vi2, vi3, vi4, vi5 et vi6, rassemblent chacun entre 10 et 48 individus, vivants ou non, dont la plupart ont été génotypés par prélèvement. Les nucléus vi5 et vi6, très apparentés, sont souvent fusionnés pour former le nucléus vi56.

Les nucléus vi3, vi4, vi5 et vi6 sont tous constitués sur le même modèle et comprennent trois générations d'individus, dont certains décédés. La plus ancienne génération se compose du couple grand-parent. À la génération intermédiaire, on trouve les enfants de ce couple et leurs conjoints s'il y a lieu et, à la génération la plus récente - celle des proposants généalogiques -, les enfants de ces enfants. Les nucléus vi1 et vi2 sont plus complexes parce qu'ils s'étalent sur quatre générations d'individus (pas tous vivants). Les parents et les frères et soeurs d'un des grands-parents en font partie, et parfois les propres conjoints et les enfants de ces frères et soeurs. Le nucléus reconstitué vi56 est aussi construit sur ce modèle. La famille BM quant à elle n'a été divisée qu'en un seul groupe. Ce nucléus, appelé bm1, s'étend sur cinq générations dont les plus anciennes sont composées d'individus décédés.

Pour les nucléus des deux familles, dans les quelques cas où il a été impossible d'établir le génotype par prélèvement sanguin (individus décédés et non recrutés mais présents dans les ascendances), les haplotypes ont été déduits à partir de ceux des apparentés, soit les enfants et/ou les frères et soeurs. On peut voir la structure des différents nucléus aux figures 2.3 à 2.11, et la répartition des généalogies dans les nucléus au tableau 2.3.



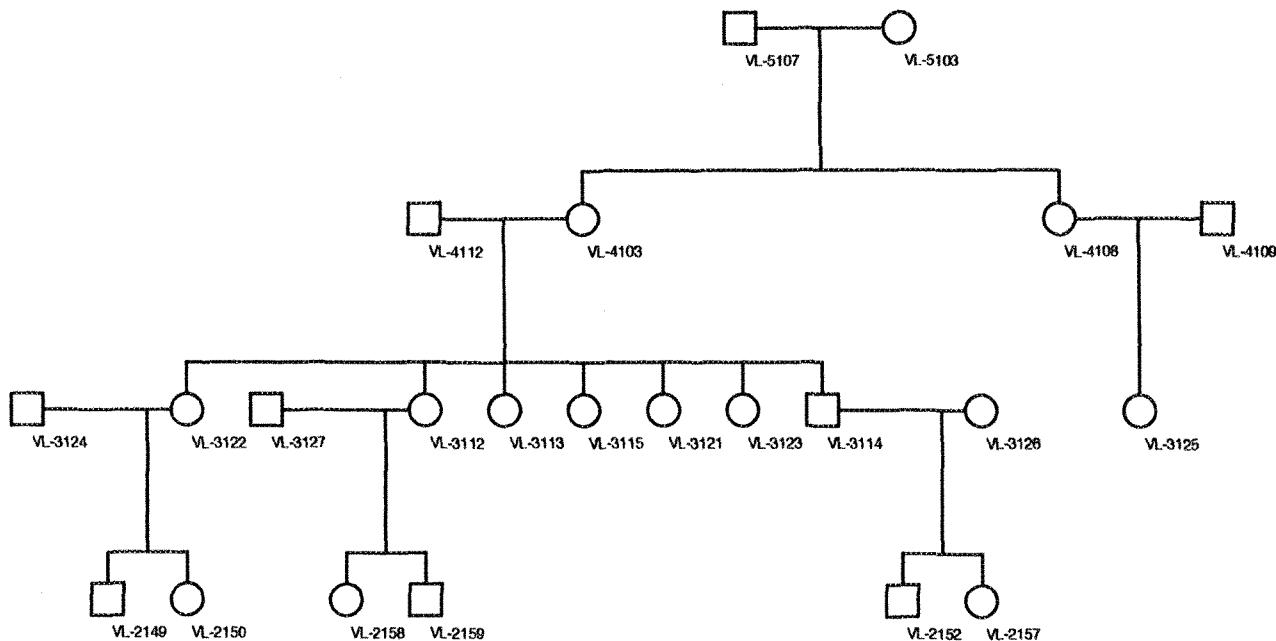
v|3

v|4

v|5

v|6

Figure 2.4. Nucléus vI1



Note: les diagnostics et les décès ne sont pas indiqués sur les figures illustrant les nucléus.

Figure 2.5. Nucléus v12

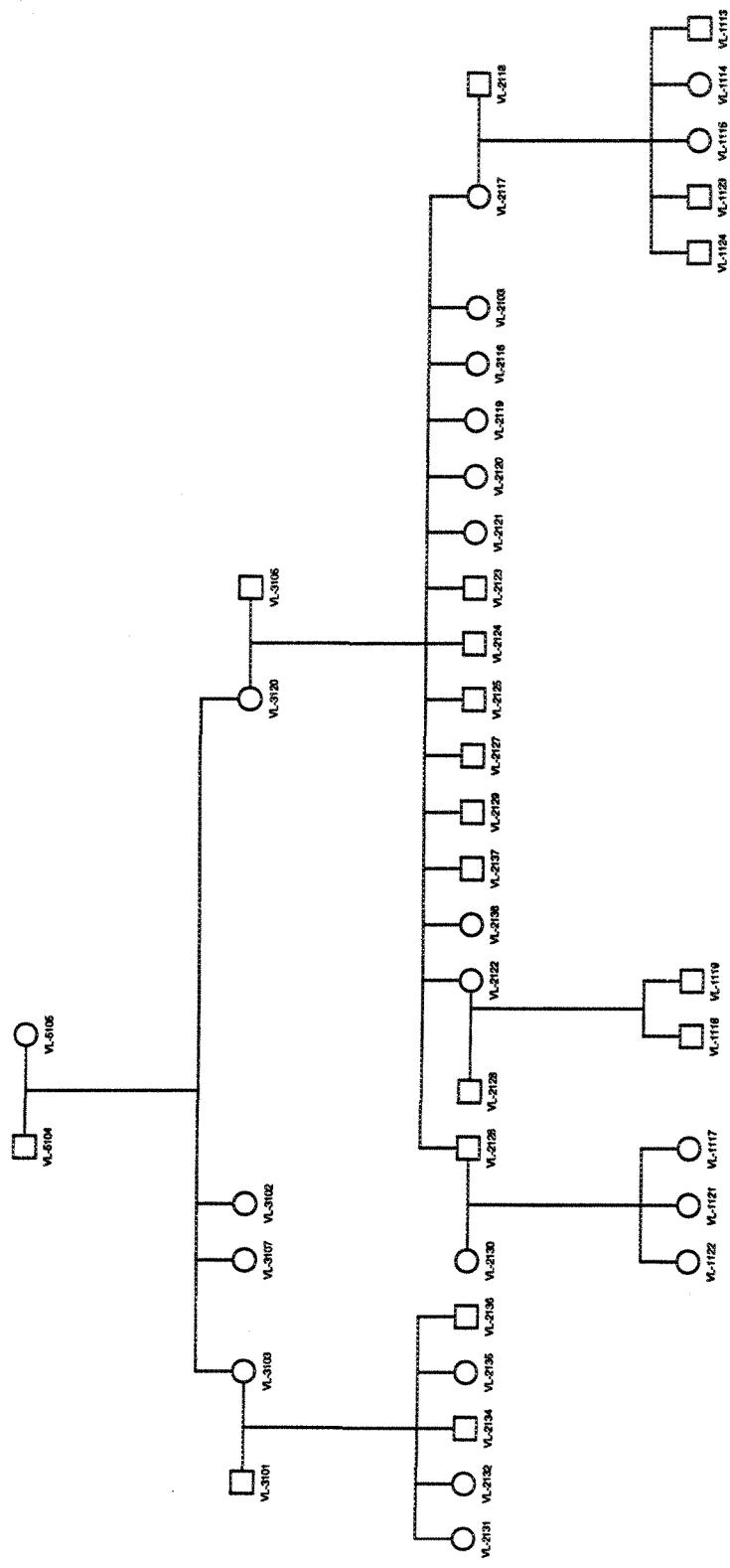


Figure 2.6. Nucléus vi3

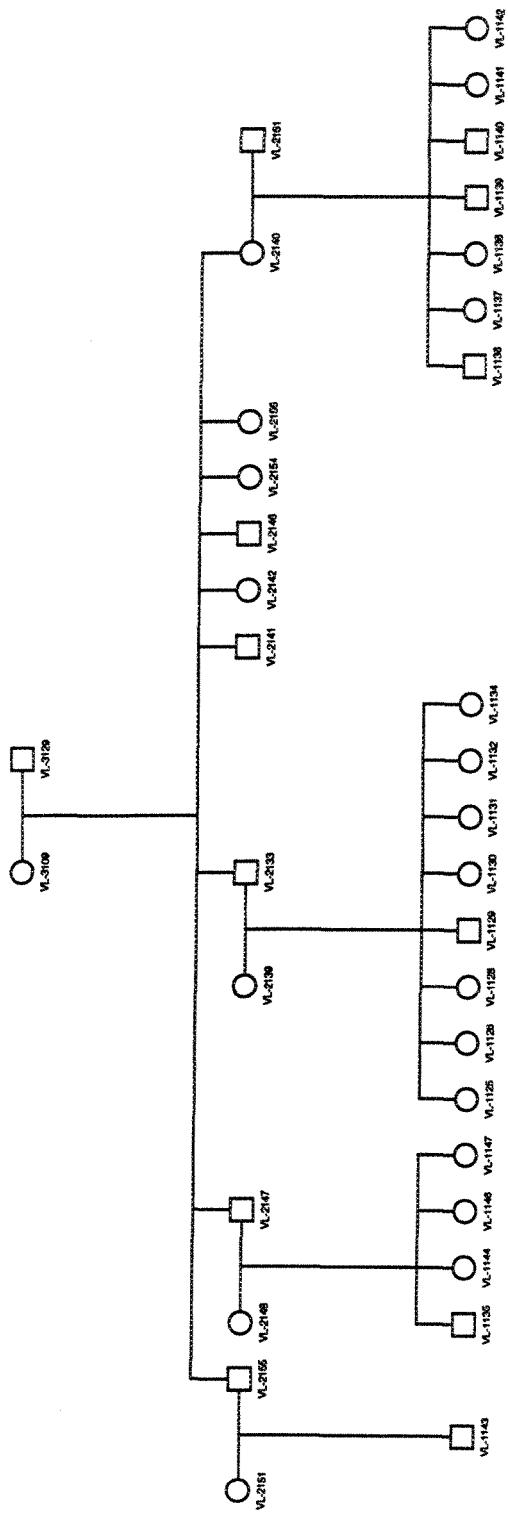


Figure 2.7. Nucléus v14

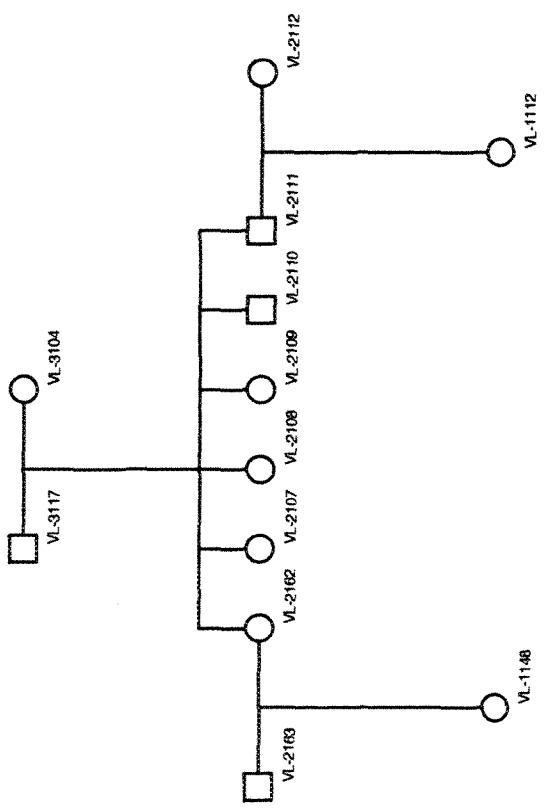


Figure 2.8. Nucléus vl5 et nucléus vl6

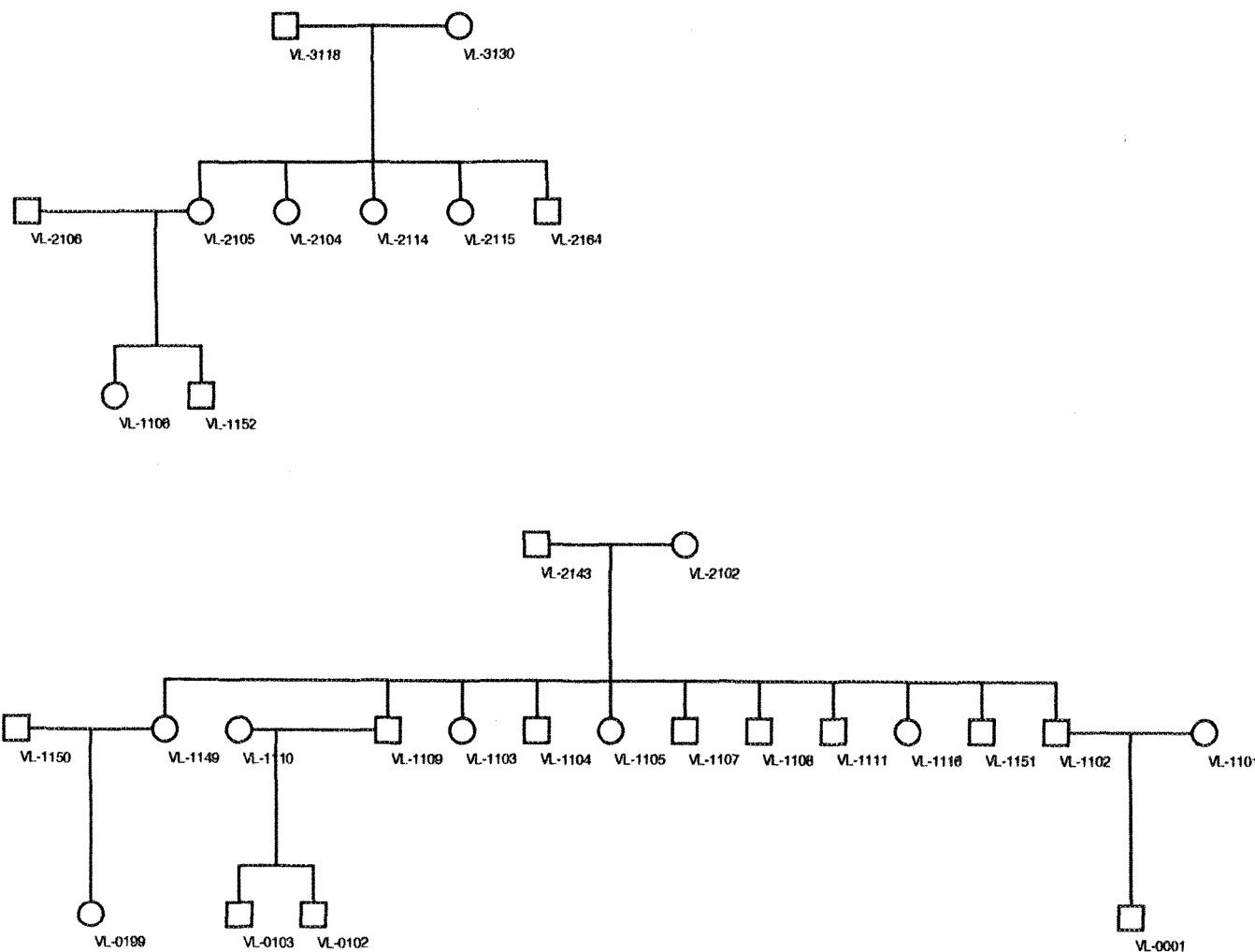


Figure 2.9. Nucléus v156

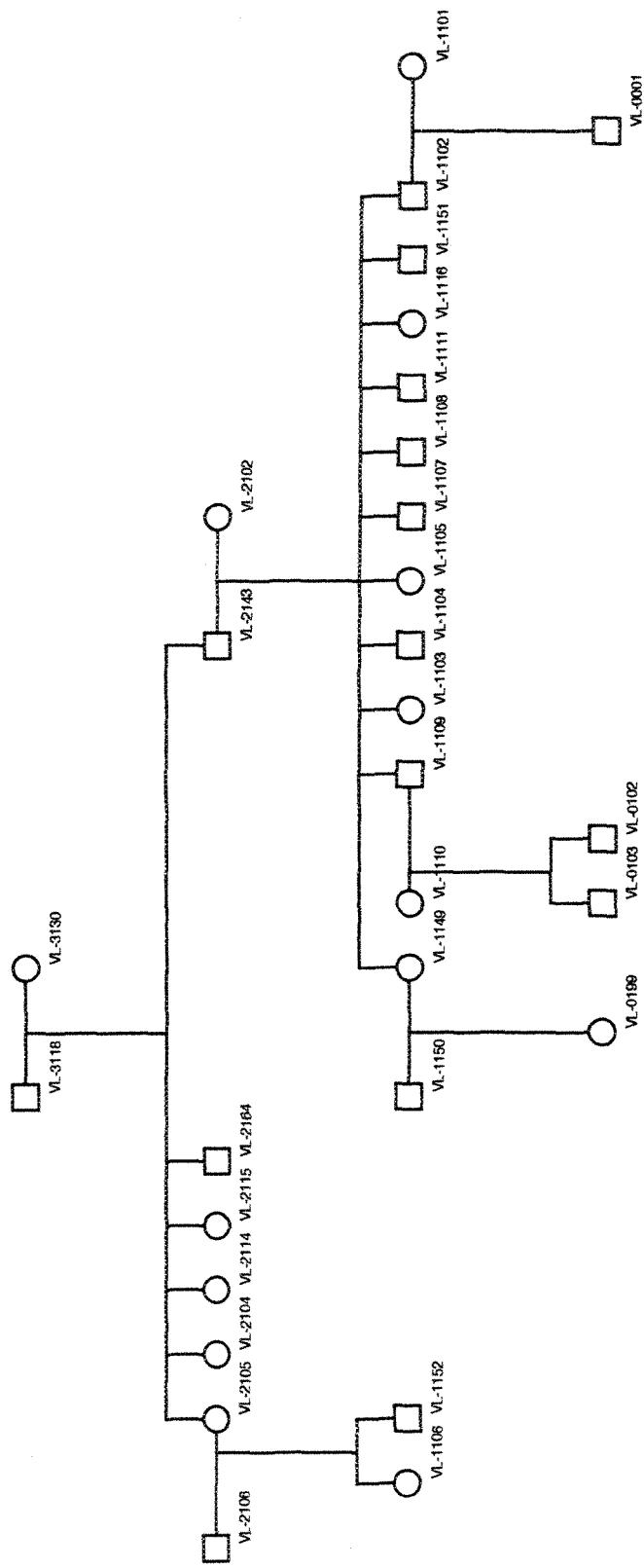
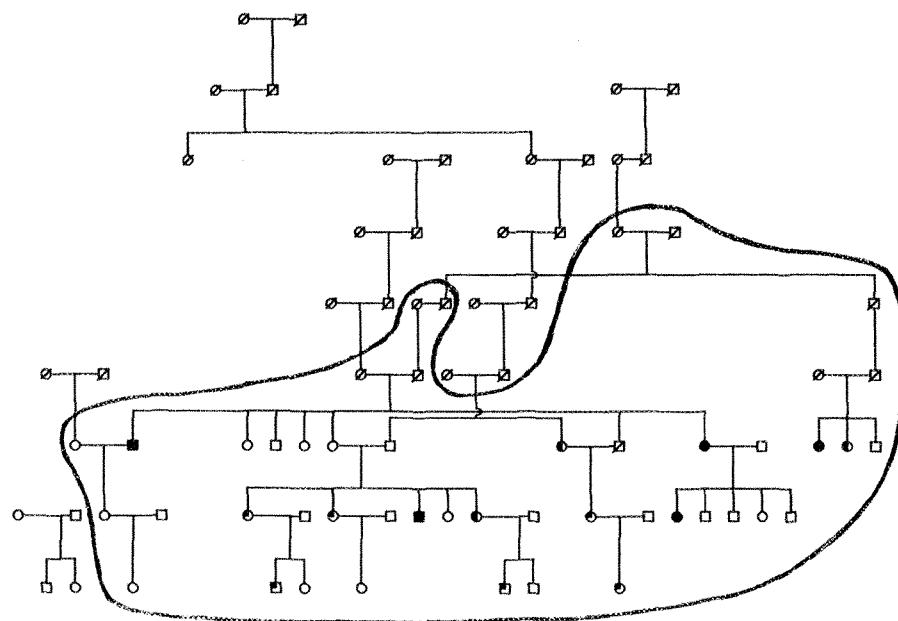


Figure 2.10. Famille BM et nucléus bm1



bm1

Figure 2.11. Nucléus bm1

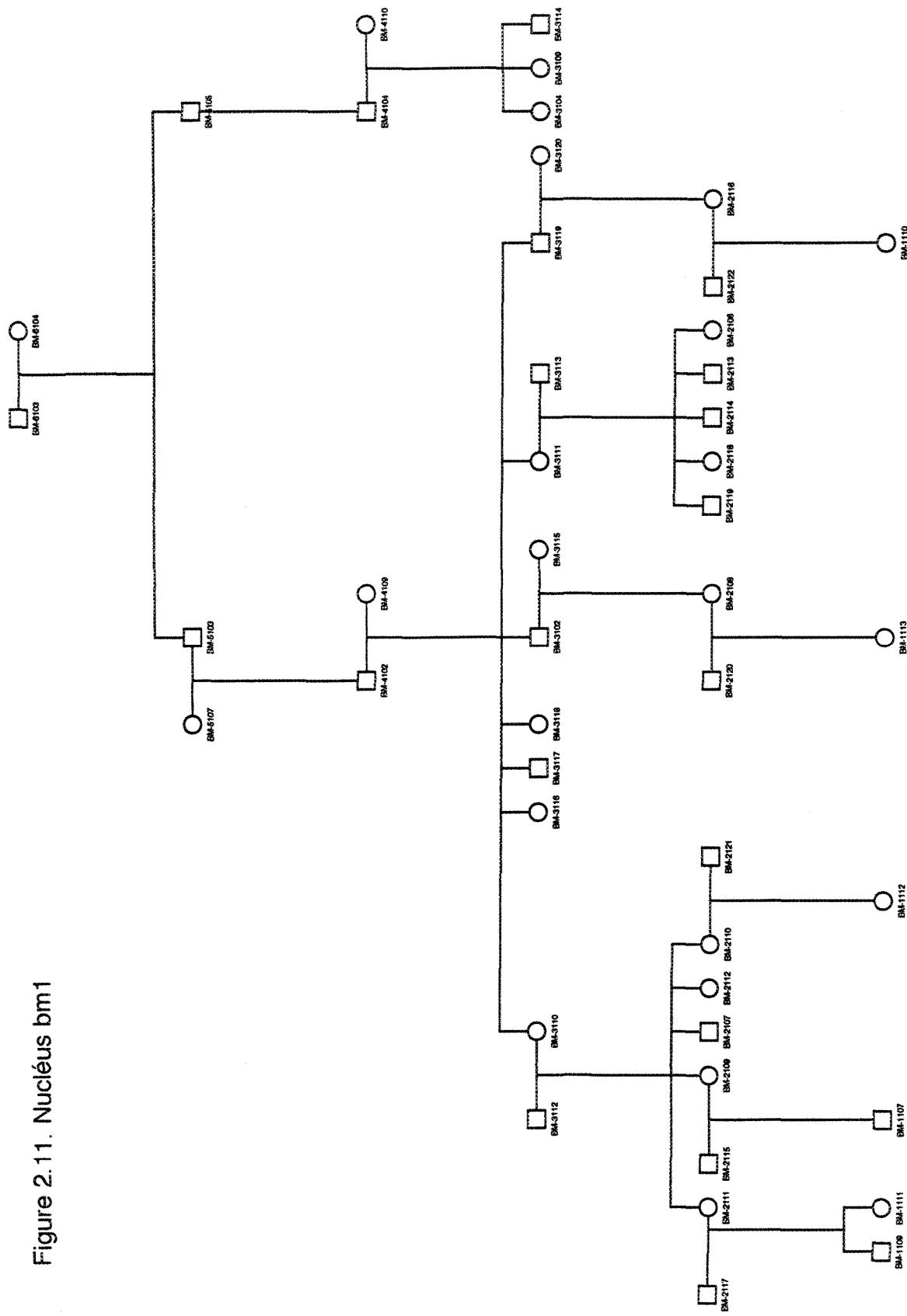


Tableau 2.3. Répartition des 24 généalogies dans les nucléus familiaux

Nucléus	Numéro des généalogies
bm1	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8
vl1	13, 14, 15, 16
vl2	17, 18, 19, 20
vl3	21, 22, 23, 24
vl4	25, 26
vl5	27
vl6	28, 29

Note: les généalogies 7, 9, 10, 11 et 12 sont exclues de l'étude.

### 2.2.3 Étude d'association d'haplotypes

Cette partie du travail visait à déterminer si certains haplotypes du chromosome 12 relevés chez les participants tendaient à être plus souvent associés aux individus malades qu'aux non malades, dans les nucléus où on les trouvait.

Nous avons choisi 15 marqueurs consécutifs couvrant au total 0,170 morgans sur le bras long du chromosome 12 (région 12q), et sélectionné trois différents haplotypes - A, B, C - à ces marqueurs (tableau 2.4). Tous les individus des nucléus dont le génotype montrait, sur l'un ou l'autre des chromosomes homologues, au moins cinq allèles consécutifs d'un haplotype étaient considérés comme le possédant, peu importe à quel endroit se situait la série allélique sur l'haplotype. Les critères de sélection d'un haplotype étaient:

- qu'il soit présent dans plus d'un nucléus.
- qu'il y soit relativement fréquent.
- qu'on le retrouve chez les individus malades.

Les individus des nucléus concernés étaient d'abord séparés en deux groupes, selon qu'ils possédaient ou non l'haplotype d'intérêt<sup>4</sup>. Les membres de ces deux groupes étaient ensuite placés dans quatre catégories, d'après leur diagnostic: 1- trouble bipolaire de type I ou trouble schizo-affectif de type bipolaire; 2- trouble unipolaire récurrent ou trouble bipolaire de type II à épisodes hypomaniaques récurrents; 3- trouble unipolaire à épisode unique ou trouble bipolaire de type II à épisode hypomaniaque unique; 4- absence de ces diagnostics.

---

<sup>4</sup> Pour que la composition des nucléus de l'étude d'haplotypes soit identique à celle des analyses de liaison, les quelques conjoints des individus des générations intermédiaires, bien que ne faisant pas partie de la lignée et présentant rarement les haplotypes sélectionnés, ont aussi été inclus dans les effectifs des nucléus.

Tableau 2.4. Identification des trois haplotypes du chromosome 12 étudiés dans les nucléus

Locus marqueur	Distance entre marqueurs (M)	Nombre d'allèles	Numéro de l'allèle		
			haplotype A	haplotype B	haplotype C
1. D12S306	0,001	9	0	8	7
2. D12S332	0,005	8	7	1	2
3. D12S1727	0,014	7	3	3	3
4. PAH <sup>a</sup>	0,001	7	5	5	5
5. D12S1030	0,019	5	3	4	4
6. D12S318	0,014	9	4	5	7
7. D12S78	0,001	14	12	7	6
8. D12S338	0,016	9	5	3	3
9. D12S800	0,006	14	8	4	7
10. D12S1597	0,032	11	1	7	1
11. D12S330	0,013	16	4	8	4
12. D12S84	0,016	11	7	6	2
13. D12S1583	0,031	11	3	9	8
14. D12S79	0,001	11	9	6	10
15. D12S1665		7	2	4	2

<sup>a</sup> gène de la phénylalanine hydroxylase.

Pour chacun des trois haplotypes, nous avons effectué un test de  $\chi^2$  à deux classes comparant la distribution dans les nucléus à la distribution attendue théoriquement, afin de déterminer si ces séries alléliques étaient associées plus souvent aux malades. La première classe était composée des malades, possédant ou non l'haplotype, et l'autre classe, des non-malades, possédant ou non l'haplotype. Deux modèles diagnostiques ont été utilisés pour chaque haplotype. Le premier modèle, plus étroit, considérait malades seulement les individus ayant un diagnostic de trouble bipolaire de type I ou schizo-affectif de type bipolaire, et ceux ayant un diagnostic de trouble unipolaire récurrent ou bipolaire de type II à épisodes hypomaniaques récurrents. Ce modèle ignorait les individus souffrant de trouble unipolaire à épisode unique ou de trouble bipolaire de type II à épisode hypomaniaque unique, et ne les incluait dans aucune des deux classes. Dans le deuxième modèle, plus large, les individus atteints de trouble unipolaire à épisode unique ou de trouble bipolaire de type II à épisode hypomaniaque unique étaient aussi inclus dans la classe des malades. Dans les deux modèles, la classe des non-malades comprenait les individus des mêmes nucléus au diagnostic "normal", ne souffrant d'aucune de ces maladies affectives. Le tableau 2.5 résume les modèles diagnostiques utilisés.

Finalement, pour montrer une voie de transmission possible à travers plus d'un nucléus ou d'une famille, le plus proche couple d'ascendants communs aux individus présentant l'haplotype d'intérêt dans chaque nucléus, et faisant le lien entre ceux-ci, a été recherché.

Tableau 2.5. Modèles diagnostiques utilisés dans les tests de  $\chi^2$  sur les trois haplotypes du chromosome 12, dans les nucléus

Modèle 1, étroit ou bipolaire restrictif

Classe diagnostique	Présence de l'haplotype	Absence de l'haplotype
malade	BPI / S-A type BP UP réc. / BPII réc.	BPI / S-A type BP UP réc. / BPII réc.
non malade	N	N

Modèle 2, large

Classe diagnostique	Présence de l'haplotype	Absence de l'haplotype
malade	BPI / S-A type BP UP réc. / BPII réc. UP s.ép. / BPII s.ép.	BPI / S-A type BP UP réc. / BPII réc. UP s.ép. / BPII s.ép.
non malade	N	N

## **CHAPITRE III**

### **RÉSULTATS**

#### **3.1 Reconstitution généalogique**

Plusieurs mesures servent à valider et à synthétiser l'information pouvant être retirée d'une série d'ascendances. Nous en avons utilisé quelques unes parmi les plus courantes.

##### **3.1.1 Complétude ou exhaustivité des ascendances**

La complétude ou exhaustivité d'une série d'ascendances permet de comparer les généalogies reconstruites à ce qu'on devrait obtenir théoriquement en terme de quantité d'ancêtres, si on arrivait à les identifier tous, à toutes les générations. Cette information est estimée à l'aide d'un indice de complétude  $C_x$ , représentant le rapport du nombre d'ascendants connus et identifiés au nombre d'ascendants attendus, à chaque génération  $x$  (Jetté, 1991). Le nombre d'ascendants attendus à chaque génération est donné par la formule  $2^x$ , le proposant étant à la génération 0.

$$C_x = \frac{\text{nombre d'ascendants connus}}{\text{nombre d'ascendants attendus}}$$

Les tableaux 3.1 et 3.2 montrent les indices de complétude exacts et le nombre d'ascendants attendus et connus aux plus anciennes générations, dans les familles VL et BM. On observe que l'indice de complétude des 24 généalogies vaut 1,0 de la première à la cinquième génération inclusivement, et reste très élevé par la suite. Jusqu'à la cinquième génération comprise, tous les ascendants sont connus et identifiés. Si on considère les deux familles séparément, on note que dans VL, des ramifications sont stoppées à partir de la sixième génération, alors que dans BM, c'est seulement en septième génération que des ramifications sont interrompues dans quelquesunes des généalogies. Comme la reconstitution a été effectuée sur un maximum de sept générations, et qu'il s'agissait de proposants du Saguenay-Lac-Saint-Jean, pour lesquels des instruments de recherche généalogique existent, très peu d'information a été perdue.

### 3.1.2 Profondeur des ascendances

La profondeur généalogique moyenne  $P$  est utilisée pour synthétiser l'analyse générationnelle dans une ascendance. Elle se calcule en faisant la sommation, sur les générations, du produit résultant du niveau de génération  $i$  et du rapport du nombre de fondateurs  $F$  (individus dont les parents sont inconnus) à la génération  $i$ , au nombre d'ascendants attendus  $T$ , à cette même génération (Cazes et Cazes, 1996).

$$P = \sum_i i (F_i / T_i)$$

Pour l'ensemble des 24 généalogies VL et BM, la profondeur généalogique moyenne atteint  $6,98 \pm 0,15$ , sur un maximum de 7,0. Neuf généalogies sont complètes et montrent une profondeur moyenne égale à 7,0. Quinze ascendances présentent des ramifications interrompues et possèdent ainsi une profondeur moyenne inférieure à 7,0. Il n'existe pas de différence marquée entre les deux familles. Ces chiffres indiquent eux aussi que très peu d'information généalogique a été perdue.

Tableau 3.1. Indice de complétude des ascendances,  $C_x$ , par famille

Famille	$C_x$ première à cinquième génération	$C_x$ sixième génération	$C_x$ septième génération
VL	1,0	0,9982	0,9844
BM	1,0	1,0	0,9754
VL + BM	1,0	0,9987	0,9818

Tableau 3.2. Ascendants attendus et ascendants connus dans les familles, par génération

Famille	Jusqu'à la cinquième génération		Sixième génération		Septième génération	
	proposants et ascendants attendus	connus	ascendants attendus	connus	ascendants attendus	connus
VL	1071	1071	<b>1088</b>	<b>1086</b>	<b>2176</b>	<b>2142</b>
BM	441	441	448	448	896	874
VL + BM	1512	1512	<b>1536</b>	<b>1534</b>	<b>3072</b>	<b>3016</b>

### 3.1.3 Apparentement

Deux individus sont apparentés si parmi les descendants de l'un figurent un ou plusieurs descendants de l'autre, ou l'autre lui-même (Chaventré, 1983). Le coefficient d'apparentement  $\Phi$  entre deux individus A et B représente la probabilité qu'un allèle désigné au hasard chez l'un et un allèle désigné au hasard au même locus chez l'autre, soient identiques (Malécot, 1966).

$$\Phi = \sum (1/2)^{n+p+1}$$

Dans la formule, n représente le nombre de générations entre A et un ancêtre commun à A et B, et p, le nombre de générations entre B et un ancêtre commun à A et B. La sommation est faite sur tous les ancêtres communs et pour chaque boucle d'apparentement puisqu'il peut exister plusieurs chemins reliant A et B en passant par un même ancêtre. Le coefficient moyen d'apparentement d'une population est égal à la moyenne de tous les coefficients d'apparentement de toutes les combinaisons possibles d'individus pris deux à deux (Jacquard, 1974). Le coefficient interfamilial quant à lui ne tient pas compte de l'apparentement existant déjà entre les individus d'une même famille. Le tableau 3.3 montre l'apparentement des familles VL et BM. On y remarque qu'après seulement quatre générations ascendantes, l'apparentement moyen dans BM, famille beaucoup plus réduite, est deux fois plus élevé que dans VL (0,0252 contre 0,0134), et cet apparentement moyen dans les familles séparées ou réunies augmente peu malgré l'addition de trois générations. Par contre l'apparentement interfamilial indique qu'à la quatrième génération on trouve très peu d'ascendants partagés par les deux familles (0,0002), alors qu'à la septième, plusieurs ancêtres communs à des proposants des deux groupes existent, le coefficient étant treize fois plus élevé (0,0026).

Tableau 3.3. Coefficient moyen d'apparentement  $\Phi$  des familles et coefficient d'apparentement interfamilial

Famille	$\Phi$ quatrième génération	$\Phi$ septième génération
VL	0,0134	0,0164
BM	0,0252	0,0270
VL + BM	0,0086	0,0113
VL + BM (interfamilial)	0,0002	0,0026

### 3.1.4 Ancêtres communs

Chez les familles VL et BM, aucun ancêtre ou couple d'ancêtres n'apparaît dans les 24 généralogies à la fois, à l'intérieur de sept générations. Les résultats de cette recherche d'ascendants communs sont montrés aux tableaux 3.4 et 3.5. Sur le premier tableau on peut voir que le maximum de proposants généalogiques recouverts par un même couple d'ancêtres, toutes origines familiales confondues, est 20 ou 83,3%. Un seul couple (A) répond à ces critères mais il rejoint en fait une proportion beaucoup plus importante de proposants VL (16 ou 94,1%), que BM (quatre ou 57,1%). Le maximum de proposants recouverts par un même couple d'ancêtres (B), à la fois dans les deux familles, est 17 (70,8%), soit 12 VL (70,6%), et cinq BM (71,4%).

Un seul couple ancêtre (C) arrive à rassembler la totalité des 17 proposants VL, puisqu'il est présent au moins une fois dans chacune des ascendances. Ce couple ne rejoint cependant aucun des sept proposants BM. Un deuxième couple recouvre 16 des 17 généralogies VL (94,1%). Il est formé des parents du conjoint masculin du couple C. Ce deuxième couple et celui rejoignant le maximum de proposants, toutes familles confondues, sont identiques (A)<sup>1</sup>. D'autre part, deux couples différents (D et E) réunissent chacun 15 ou 88,2% des 17 généralogies VL, mais seulement une généralogie BM (14,3%) dans les deux cas. De nombreux couples non montrés rejoignent moins de 15 proposants VL.

Sept couples distincts se retrouvent toujours dans les sept ascendances BM, au tableau 3.5. Ces sept couples sont apparentés et reliés de la façon suivante: le premier (F), apparaissant dans les sept généralogies en troisième, quatrième ou cinquième génération, puis les deux couples (G, H) formés des parents de ce premier couple et, enfin, les quatre couples de grands-parents (I, J, K, L). Un de ces sept couples (K) recouvre également 11 des 17 ascendances VL (64,7%), donc au total 18 des 24 généralogies (75,0%). Parmi les autres couples, deux seulement (H, L) recouvrent chacun un seul

---

<sup>1</sup> La perte d'une généralogie VL par rapport au couple C s'explique par la profondeur fixée à sept générations.

Tableau 3.4. Couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants de la famille VL, à l'intérieur de sept générations, et paramètres généalogiques les concernant

Couple ancêtre	Couples parents	Lieu <sup>a</sup> et année du mariage	Généalogies recouvertes			Occurrence			Génération et fréquence d'apparition				Poids génétique moyen par généalogie <sup>b</sup>		
			VL (%)	BM (%)	total (%)	VL	BM	totale	4e	5e	6e	7e	VL	BM	VL+BM
A	-	BSP 1780	16 (94,1)	4 (57,1)	20 (83,3)	23	4	27	-	0,07	0,30	0,63	340	89	267
B	E ; -	IC 1791	12 (70,6)	5 (71,4)	17 (70,8)	21	5	26	-	-	0,54	0,46	321	111	260
C	A ; D	BSP 1814	17 (100)	0 (0)	17 (70,8)	23	0	23	0,09	0,34	0,48	0,09	661	0	468
D	-	BSP 1775	15 (88,2)	1 (14,3)	16 (66,7)	21	1	22	-	0,09	0,36	0,55	321	22	234
E	-	BSP 1761	15 (88,2)	1 (14,3)	16 (66,7)	18	1	19	-	-	0,05	0,95	174	23	130

<sup>a</sup> BSP: Baie-Saint-Paul; IC: île-aux-Coudres.

<sup>b</sup> Chaque présence d'un couple ancêtre en génération 1 dans une ascendance vaut 10 000, 5 000 en génération 2, 2 500 en génération 3, 1 250 en génération 4, 625 en génération 5, 312 en génération 6, 156 en génération 7, et vaudrait 78 en génération 8, 39 en génération 9, etc. La somme de ces valeurs dans chaque famille constitue le poids génétique total. Le poids génétique moyen par généalogie s'obtient en rapportant le poids génétique total au nombre de généalogies par famille.

Tableau 3.5. Couples d'ancêtres communs à tous les proposants de la famille BM, à l'intérieur de sept générations, et paramètres généalogiques les concernant

Couple ancêtre	Couples parents	Lieu <sup>a</sup> et année du mariage	Généalogies recouvertes			Occurrence			Génération et fréquence d'apparition					Poids génétique moyen par généalogie <sup>b</sup>		
			VL (%)	BM (%)	total (%)	VL	BM	totale	3e	4e	5e	6e	7e	VL	BM	VL+BM
F	G ; H	MAL 1831	0	7 (100)	7 (29,2)	0	7	7	0,14	0,14	0,72	-	-	0	981	286
G	I ; J	EBO 1792	0	7 (100)	7 (29,2)	0	7	7	-	0,14	0,14	0,72	-	0	491	143
H	K ; L	MAL 1810	1 (5,9)	7 (100)	8 (33,3)	1	7	8	-	0,13	0,25	0,62	-	37	491	169
I	-	IO 1761	0	7 (100)	7 (29,2)	0	7	7	-	-	0,14	0,14	0,72	0	245	72
J	-	PR 1761	0	7 (100)	7 (29,2)	0	7	7	-	-	0,14	0,14	0,72	0	245	72
K	-	BSP 1768	11 (64,7)	7 (100)	18 (75,0)	13	8	21	-	-	0,10	0,14	0,76	138	334	195
L	-	MAL 1788	1 (5,9)	7 (100)	8 (33,3)	1	7	8	-	-	0,13	0,25	0,62	18	245	85

<sup>a</sup> MAL: Malbaie; EBO: Eboulements; IO: Ile d'Orléans; PR: Petite-Rivière-Saint-François; BSP: Baie-Saint-Paul.

<sup>b</sup> Voir note au tableau 3.4.

proposant VL (5,9%), le même dans les deux cas. Tous les proposants de la famille BM partagent donc un même couple d'ancêtres (F) dès la cinquième génération ascendante. Il s'agit du couple situé au sommet du nucléus bm1 sur la figure 2.11. Plusieurs couples non montrés réunissent six proposants BM.

### 3.2 Étude de liaison : analyses paramétriques

Les résultats complets des analyses paramétriques impliquant la famille VL, selon des modèles dominants et récessif, sur les marqueurs de l'ensemble du génome, apparaissent à l'annexe A. Les résultats par nucléus ne sont pas montrés. Ceux de la famille BM (ou du nucléus bm1) sur le chromosome 12 peuvent être vus à l'annexe B. Dans la présente section, seuls les lod scores de 1,0 et plus provenant de marqueurs non isolés ont été conservés.

#### 3.2.1 Chromosome 12

Dans l'analyse par nucléus, c'est seulement à l'intérieur de vi2 que des groupes de marqueurs ont produit des lod scores de 1,0 ou plus (tableau 3.6). Ces groupes, au nombre de huit, sont formés de deux à sept marqueurs consécutifs. Treize de ces marqueurs font partie de l'haplotype de 15 sélectionné pour la recherche d'une association. Dans tous les cas, les résultats optimaux ont été obtenus en privilégiant un mode de ségrégation récessif. Dans aucun autre nucléus VL ou BM que le vi2 on a trouvé au moins deux marqueurs voisins présentant des lod scores de 1,0 ou plus, sur le chromosome 12. Des lod scores plus faibles mais quand même positifs ont été obtenus dans d'autres nucléus que le vi2.

Dans les tests par familles séparées, huit groupes de deux à sept marqueurs consécutifs ont montré des lod scores de 1,0 ou plus dans la famille VL (tableau 3.7). Ces marqueurs sont à peu près les mêmes que ceux ayant produit les meilleurs résultats avec le nucléus vi2. Deux groupes de trois

Tableau 3.6. Groupes de marqueurs du chromosome 12 ayant présenté des lod scores de 1,0 ou plus dans les nucléus, lors des analyses paramétriques (MLINK)

Locus marqueur	Distance (M)	Lod score aux fractions de recombinaison								Nucléus	Mode de ségrégation
		0,0	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4			
D12S339 <sup>a</sup>	0,01	-1,31	-0,55	0,53	1,00	1,15	0,86	0,35			
D12S1677	0,097	-1,31	-0,55	0,53	1,01	1,16	0,86	0,36			
D12S83 <sup>b</sup>		-0,98	-0,50	0,40	0,85	1,03	0,77	0,32			
D12S1708	0,007	<b>1,98</b>	<b>2,00</b>	<b>1,99</b>	<b>1,91</b>	<b>1,55</b>	<b>1,02</b>	0,40			
D12S1667	0,001	<b>1,76</b>	<b>1,84</b>	<b>1,98</b>	<b>1,97</b>	<b>1,64</b>	<b>1,08</b>	0,42			
D12S379	0,013	<b>1,87</b>	<b>1,91</b>	<b>1,96</b>	<b>1,90</b>	<b>1,56</b>	<b>1,02</b>	0,40			
D12S81	0,013	<b>1,44</b>	<b>1,58</b>	<b>1,81</b>	<b>1,87</b>	<b>1,61</b>	<b>1,08</b>	0,42			
D12S88	0,007	0,83	0,88	0,99	1,05	0,95	0,66	0,26			
D12S82 <sup>b</sup>	0,001	<b>1,23</b>	<b>1,30</b>	<b>1,41</b>	<b>1,38</b>	<b>1,11</b>	0,71	0,25			
D12S1717		<b>2,18</b>	<b>2,21</b>	<b>2,21</b>	<b>2,04</b>	<b>1,53</b>	0,92	0,31			
D12S95	0,057	<b>1,26</b>	<b>1,39</b>	<b>1,62</b>	<b>1,63</b>	<b>1,32</b>	0,83	0,28			
D12S1716	0,012	0,61	0,78	<b>1,09</b>	1,17	0,99	0,64	0,22			
D12S1657		<b>1,88</b>	<b>1,91</b>	<b>1,91</b>	<b>1,80</b>	<b>1,42</b>	0,91	0,34			
D12S393	0,001	<b>2,00</b>	<b>2,02</b>	<b>1,96</b>	<b>1,77</b>	<b>1,27</b>	0,74	0,24			
D12S836	0,001	<b>1,73</b>	<b>1,79</b>	<b>1,84</b>	<b>1,75</b>	<b>1,35</b>	0,83	0,28			
D12S1706		<b>1,16</b>	<b>1,21</b>	<b>1,29</b>	<b>1,26</b>	<b>1,00</b>	0,64	0,23			
D12S306 <sup>c</sup>	0,001	<b>2,14</b>	<b>2,09</b>	<b>1,92</b>	<b>1,69</b>	<b>1,21</b>	0,73	0,25			
D12S332 <sup>c</sup>		<b>1,45</b>	<b>1,59</b>	<b>1,81</b>	<b>1,78</b>	<b>1,39</b>	0,85	0,28			
D12S1030 <sup>c</sup>	0,019	<b>1,48</b>	<b>1,63</b>	<b>1,93</b>	<b>1,98</b>	<b>1,65</b>	<b>1,07</b>	0,41			
D12S318 <sup>c</sup>	0,014	<b>2,21</b>	<b>2,19</b>	<b>2,10</b>	<b>1,94</b>	<b>1,46</b>	0,88	0,29			
D12S78 <sup>c</sup>	0,001	<b>2,46</b>	<b>2,44</b>	<b>2,32</b>	<b>2,14</b>	<b>1,67</b>	<b>1,08</b>	0,41			
D12S338 <sup>c</sup>	0,016	<b>2,00</b>	<b>2,12</b>	<b>2,29</b>	<b>2,19</b>	<b>1,66</b>	0,96	0,31			
D12S800 <sup>c</sup>	0,006	0,68	0,84	<b>1,15</b>	<b>1,22</b>	<b>1,02</b>	0,65	0,22			
D12S1597 <sup>c</sup>		<b>1,44</b>	<b>1,59</b>	<b>1,84</b>	<b>1,82</b>	<b>1,42</b>	0,86	0,29			
D12S330 <sup>c</sup>	0,001	<b>1,06</b>	<b>1,15</b>	<b>1,37</b>	<b>1,44</b>	<b>1,27</b>	0,87	0,35			
D12S1605	0,012	<b>2,73</b>	<b>2,67</b>	<b>2,45</b>	<b>2,15</b>	<b>1,53</b>	0,88	0,29			
D12S84 <sup>c</sup>	0,016	<b>1,42</b>	<b>1,57</b>	<b>1,81</b>	<b>1,79</b>	<b>1,41</b>	0,86	0,29			
D12S1583 <sup>c</sup>	0,031	<b>1,39</b>	<b>1,56</b>	<b>1,89</b>	<b>1,96</b>	<b>1,65</b>	<b>1,07</b>	0,41			
D12S79 <sup>c</sup>	0,001	<b>1,25</b>	<b>1,35</b>	<b>1,50</b>	<b>1,49</b>	<b>1,22</b>	0,78	0,27			
D12S1665 <sup>c</sup>	0,001	<b>1,24</b>	<b>1,34</b>	<b>1,49</b>	<b>1,48</b>	<b>1,21</b>	0,78	0,27			
D12S369		<b>1,71</b>	<b>1,75</b>	<b>1,79</b>	<b>1,68</b>	<b>1,29</b>	0,80	0,27			
D12S1720	0,012	<b>1,07</b>	<b>1,15</b>	<b>1,30</b>	<b>1,32</b>	<b>1,10</b>	0,72	0,25			
D12S86S	0,001	<b>1,13</b>	<b>1,21</b>	<b>1,37</b>	<b>1,38</b>	<b>1,15</b>	0,74	0,26			
D12S86 <sup>a</sup>	0,059	<b>1,14</b>	<b>1,22</b>	<b>1,37</b>	<b>1,39</b>	<b>1,15</b>	0,74	0,26			
D12S1612		0,95	<b>1,06</b>	<b>1,26</b>	<b>1,34</b>	<b>1,15</b>	0,76	0,27			

<sup>a</sup> Marqueur absent en modes dominants.

<sup>b</sup> Marqueur absent de la famille BM et du nucléus bm1.

<sup>c</sup> Marqueur inclus dans l'étude d'haplotypes.

Tableau 3.7. Groupes de marqueurs du chromosome 12 ayant présenté des lod scores de 1,0 ou plus dans la famille VL\*, lors des analyses paramétriques (MLINK)

Locus marqueur	Distance (M)	Lod score aux fractions de recombinaison								Nucléus le plus fortement positif	Mode de ségrégation
		0,0	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4			
D12S87 b	0,106	-3,07	-1,87	-0,09	0,98	1,61	1,25	0,49	vl1, vl56	dominant 1	
D12S1701		<b>2,50</b>	<b>2,69</b>	<b>3,02</b>	<b>3,02</b>	<b>2,48</b>	<b>1,57</b>	0,57	vl1, vl2		
D12S339 a	0,01	-2,54	-1,47	0,31	1,20	1,60	1,18	0,46	vl2, vl3	récessif	
D12S1677	0,097	-1,94	-1,01	0,44	1,11	1,37	1,01	0,40	vl2		
D12S83 b		-3,26	-2,41	-0,56	0,51	1,19	0,98	0,40	vl2		
D12S1708	0,007	0,73	0,92	<b>1,38</b>	<b>1,62</b>	<b>1,56</b>	<b>1,09</b>	0,43	vl2	récessif	
D12S1667	0,001	0,22	0,56	<b>1,44</b>	<b>1,92</b>	<b>1,95</b>	<b>1,35</b>	0,52	vl2		
D12S379	0,013	0,91	<b>1,07</b>	<b>1,47</b>	<b>1,67</b>	<b>1,53</b>	<b>1,03</b>	0,40	vl2		
D12S81		-0,55	-0,19	0,68	1,21	1,41	1,04	0,42	vl2		
D12S82 b	0,001	0,32	0,59	<b>1,20</b>	<b>1,46</b>	<b>1,35</b>	0,89	0,31	vl2	récessif	
D12S1717		0,88	<b>1,18</b>	<b>1,80</b>	<b>2,04</b>	<b>1,78</b>	<b>1,12</b>	0,38	vl2		
D12S393	0,001	0,99	<b>1,18</b>	<b>1,59</b>	<b>1,71</b>	<b>1,43</b>	0,89	0,30	vl2	récessif	
D12S836		0,54	0,72	1,17	1,41	1,34	0,90	0,31	vl2		
D12S78 c	0,001	0,26	0,51	<b>1,16</b>	<b>1,54</b>	<b>1,58</b>	<b>1,12</b>	0,44	vl2	récessif	
D12S338 c		-1,93	-1,44	-0,10	0,74	1,17	0,84	0,30	vl2		
D12S330 c	0,001	-1,44	-1,03	0,06	0,79	<b>1,22</b>	0,96	0,40	vl2	récessif	
D12S1605	0,012	-0,39	-0,06	0,69	<b>1,09</b>	<b>1,14</b>	0,77	0,26	vl2		
D12S84 c	0,016	-1,91	-1,41	-0,15	0,63	<b>1,09</b>	0,85	0,31	vl2		
D12S1583 c	0,031	-1,29	-0,85	0,36	<b>1,13</b>	<b>1,52</b>	<b>1,15</b>	0,46	vl2		
D12S79 c	0,001	-1,62	-1,14	0,04	0,72	<b>1,05</b>	0,78	0,29	vl2		
D12S1665 c	0,001	-0,58	-0,22	0,62	<b>1,07</b>	<b>1,20</b>	0,84	0,30	vl2		
D12S369		-0,97	-0,45	0,61	1,11	<b>1,20</b>	0,83	0,29	vl2		
D12S86 a	0,059	-0,51	-0,22	0,57	<b>1,05</b>	<b>1,21</b>	0,86	0,30	vl2	récessif	
D12S1612		-1,52	-0,90	0,46	1,17	<b>1,42</b>	<b>1,01</b>	0,35	vl2		

\* Aucun groupe de marqueurs n'a présenté de lod scores de 1,0 ou plus dans la famille BM seule.

a Marqueur absent en modes dominants.

b Marqueur absent de la famille BM et du nucléus bm1.

c Marqueur inclus dans l'étude d'haplotypes.

et sept marqueurs sont identiques dans les deux types d'analyse. Dans cette étude par familles individuelles, c'est presque invariablement le nucléus vi2, avec un modèle récessif, qui contribue le plus fortement à hausser les lod scores totaux de la famille VL au-delà de 1,0. Toutefois on observe que pour les mêmes marqueurs, les lod scores sont moins élevés et moins souvent supérieurs à 1,0 ou à 2,0 dans l'analyse par famille, à cause de l'effet additif des autres nucléus que vi2. Sur le premier groupe de deux marqueurs, exceptionnellement, ce sont plutôt les nucléus vi1 et vi56 qui font grimper les lod scores. Dans ce cas isolé, des résultats supérieurs à 3,0 ont même été obtenus lorsqu'on privilégiait le premier modèle dominant (phénotype malade bipolaire restrictif). Ces deux marqueurs n'ont cependant pas affiché de lod scores suggérant une liaison dans l'analyse par nucléus et n'apparaissent pas au tableau 3.6.

Dans la famille BM, aucun groupe de marqueurs consécutifs n'a montré des lod scores d'au moins 1,0, bien que les valeurs soient souvent positives avec le modèle récessif. Les meilleurs lod scores, 1,15 et 1,70, ont été obtenus avec les marqueurs D12S332 et D12S1030, distants seulement d'environ 0,03 morgans mais séparés par trois autres marqueurs sur cet haplotype. Comme D12S332 et D12S1030 ne sont pas immédiatement voisins, ces résultats n'apparaissent pas au tableau 3.7.

Dans l'analyse par familles réunies, c'est encore le modèle récessif qui a généré les lod scores les plus élevés (tableau 3.8). À peu près les mêmes marqueurs que ceux identifiés dans les analyses par nucléus et par familles individuelles ont présenté des lod scores de 1,0 ou plus, dont encore 13 des 15 de l'haplotype. On note que c'est la famille VL qui contribue majoritairement à éléver les lod scores totaux des deux familles, sauf pour de rares marqueurs. Cependant, si on considère seulement les marqueurs apparaissant à la fois dans l'analyse par familles individuelles et l'analyse par familles réunies (tableau 3.7 et 3.8), on voit que BM fait toujours augmenter les valeurs des lod scores, excepté sur le dernier marqueur de ces tableaux. Le lod score le plus élevé obtenu avec VL et BM réunies est 2,47 sur le marqueur D12S1667 ne faisant pas partie de l'haplotype sélectionné.

Tableau 3.8. Groupes de marqueurs du chromosome 12 ayant présenté des lod scores de 1,0 ou plus dans les familles VL et BM réunies, lors des analyses paramétriques (MLINK)

Locus marqueur	Distance (M)	Lod score aux fractions de recombinaison							Famille la plus fortement positive	Mode de ségrégation
		0,0	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4		
D12S1708	0,007	1,00	1,18	1,61	1,82	1,70	1,17	0,45	VL	récessif
D12S1667	0,001	0,80	1,15	2,03	2,47	2,33	1,54	0,57	VL	
D12S379	0,013	1,48	1,63	1,97	2,10	1,82	1,17	0,44	VL	
D12S81	0,013	-0,10	0,34	1,35	1,89	1,91	1,30	0,49	VL	
D12S88		-0,88	-0,54	0,32	0,83	1,04	0,76	0,29	VL,BM	
D12S393	0,001	1,33	1,53	1,95	2,06	1,68	1,02	0,33	VL	récessif
D12S836	0,001	0,69	0,88	1,37	1,61	1,50	0,98	0,33	VL	
D12S1706		-0,54	-0,16	0,76	1,25	1,31	0,86	0,28	VL,BM	
D12S306 c	0,001	0,55	0,71	1,04	1,17	1,04	0,67	0,23	VL	récessif
D12S332 c		-0,85	-0,44	0,56	1,09	1,20	0,79	0,27	BM	
D12S1030 c	0,019	0,88	1,24	2,01	2,29	1,98	1,24	0,45	BM	récessif
D12S318 c	0,014	0,30	0,49	1,01	1,33	1,31	0,85	0,28	VL	
D12S78 c	0,001	0,81	1,10	1,82	2,18	2,02	1,32	0,48	VL	
D12S338 c	0,016	-1,63	-1,09	0,34	1,19	1,49	0,98	0,32	VL	
D12S800 c	0,006	-2,57	-1,94	-0,33	0,62	1,08	0,79	0,28	BM	
D12S1597 c		-1,57	-1,05	0,24	1,01	1,36	0,97	0,34	VL	
D12S330 c	0,001	-0,72	-0,28	0,85	1,52	1,70	1,17	0,44	VL	récessif
D12S1605	0,012	-0,24	0,14	1,00	1,44	1,42	0,91	0,29	VL	
D12S84 c	0,016	-2,48	-1,82	-0,21	0,75	1,27	0,96	0,34	VL	
D12S1583 c	0,031	-2,03	-1,40	0,20	1,18	1,66	1,24	0,48	VL	
D12S79 c	0,001	-1,94	-1,35	0,09	0,90	1,26	0,90	0,32	VL	
D12S1665 c	0,001	-0,17	0,19	1,03	1,45	1,47	0,98	0,34	VL	
D12S369		-1,31	-0,71	0,54	1,15	1,30	0,90	0,31	VL	
D12S86 a	0,059	-1,01	-0,51	0,61	1,22	1,39	0,97	0,34	VL	récessif
D12S1612		-2,66	-1,98	-0,35	0,64	1,22	0,95	0,34	VL	

Note: les génotypes ont été déterminés sur 54 marqueurs en modes dominants et 57 marqueurs en mode récessif, chez les individus de la famille VL, et sur seulement 44 marqueurs en modes dominants et récessif chez les individus de la famille BM.

a Marqueur absent en modes dominants.

c Marqueur inclus dans l'étude d'haplotypes.

Les figures 3.1 et 3.2 illustrent de façon schématique la disposition des groupes de marqueurs identifiés aux tableaux 3.6, 3.7 et 3.8, sur une partie du chromosome 12.

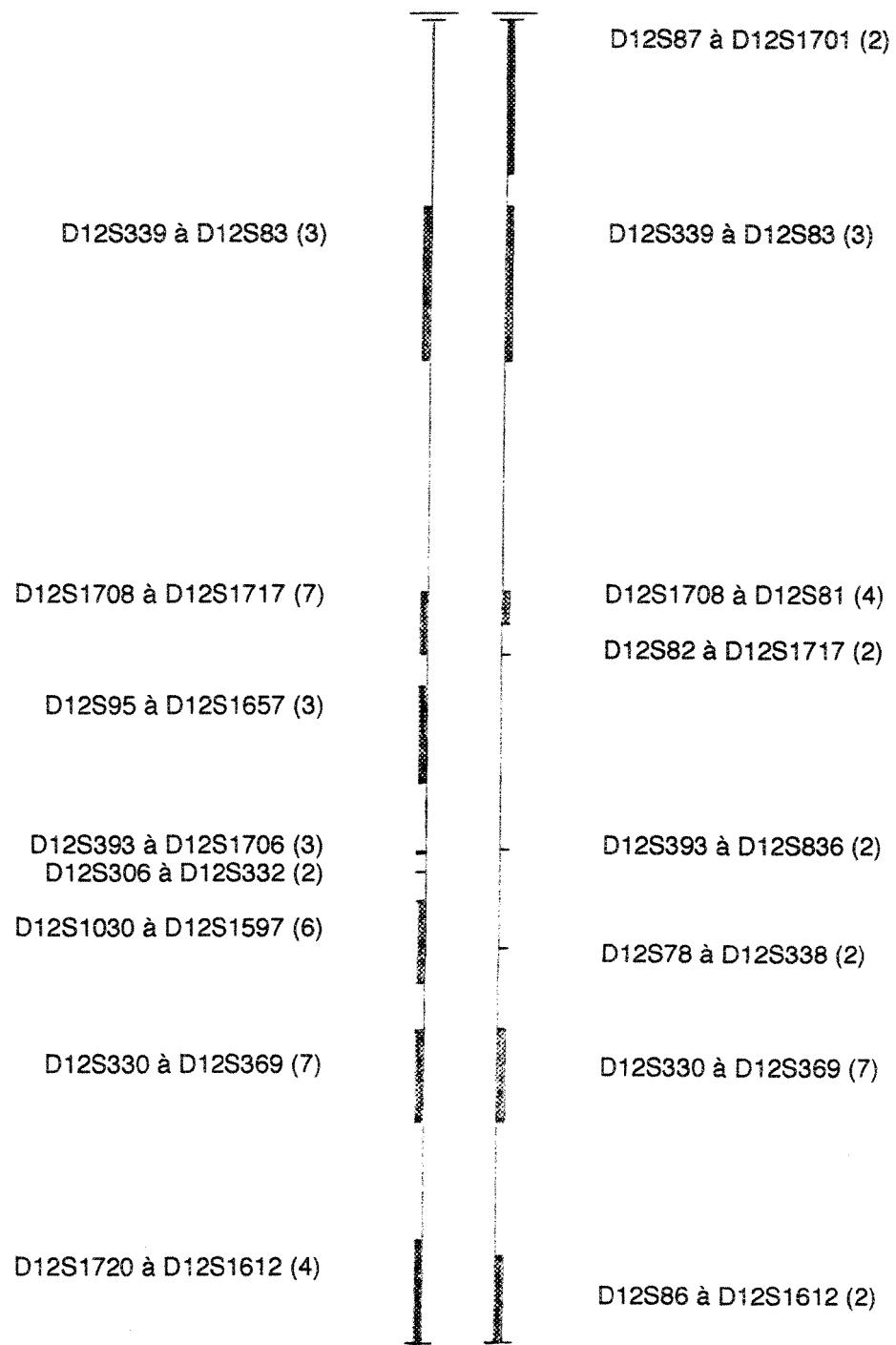
### 3.2.2 Autres chromosomes (famille VL)

L'analyse par nucléus a fait ressortir quelques marqueurs sur sept différents chromosomes soit les autosomes 1, 5, 9, 19, 20 et 21, et le chromosome sexuel 23 ou X (tableau 3.9). Pour six de ces chromosomes, les lod scores de 1,0 et plus ne concernent qu'un seul et unique groupe de deux marqueurs consécutifs. Contrairement à ce qu'on observe sur le chromosome 12, ce n'est pas toujours le même nucléus (vl2) qui génère des lod scores élevés sur les marqueurs de ces chromosomes, ni uniquement le mode de ségrégation récessif. Les nucléus présentant des lod scores d'au moins 1,0 sont vl2 sur les chromosomes 1, 19 et 20, vl3 sur le 9 et le 23, et vl1 sur le 21. Dans le cas du nucléus vl2 sur le chromosome 19, des lod scores supérieurs à 3,0 ont été produits sur un des deux marqueurs.

Sur un de ces sept chromosomes, le 5, des résultats légèrement différents ont été obtenus. Un groupe de quatre marqueurs consécutifs a produit des lod scores de 1,0 ou plus dans le nucléus vl1. Sur tous les autres chromosomes sauf le 12, jamais plus de deux marqueurs consécutifs ont montré des lod scores de 1,0 et plus dans les nucléus. Le chromosome 5 est balisé de nombreux marqueurs séparés par une distance en moyenne plus faible que sur les autres chromosomes excepté le 12, à cause des résultats positifs rapportés entre autres par Coon et son équipe en 1993 et qu'on avait alors cherché à reproduire.

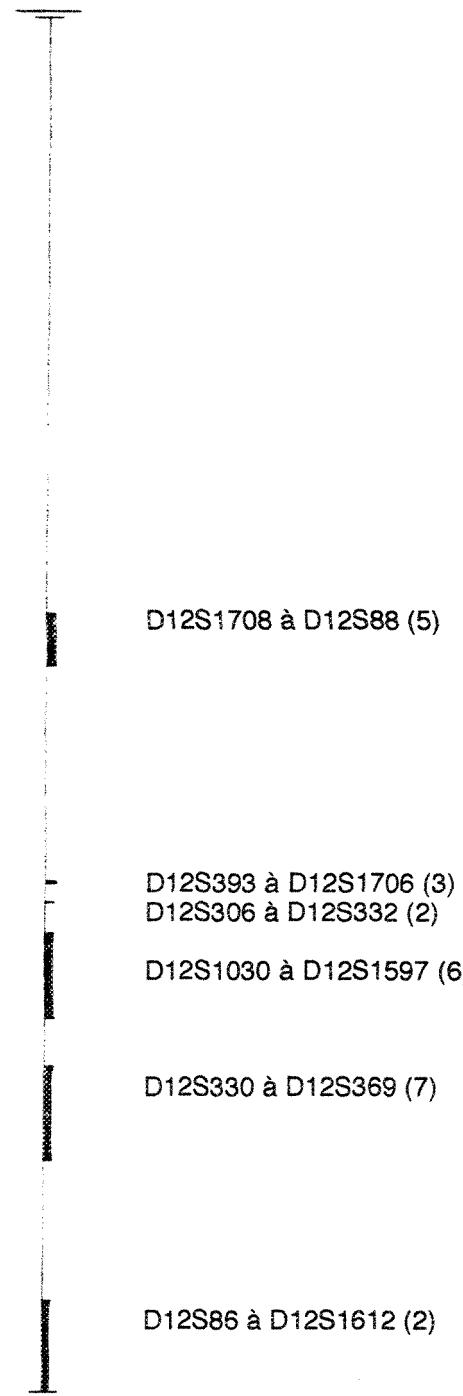
Dans l'analyse par famille, seulement deux marqueurs consécutifs situés sur le chromosome 19 ont produit des lod scores supérieurs à 1,0 (tableau 3.10). Il s'agit des mêmes marqueurs que ceux identifiés dans l'analyse par nucléus sur ce chromosome. Le nucléus contribuant

Figure 3.1. Position des groupes de marqueurs identifiés au tableau 3.6 dans les nucléus (figure de gauche), et au tableau 3.7 dans la famille VL (figure de droite), sur la même portion du chromosome 12\*



\* Le nombre de marqueurs dans chaque groupe est indiqué entre parenthèses.

Figure 3.2. Position des groupes de marqueurs identifiés au tableau 3.8 dans les familles VL et BM réunies, sur une portion\* du chromosome 12



\* La même qu'à la figure 3.1.

Tableau 3.9. Chromosomes autres que le 12 où des groupes de marqueurs ont présenté des lod scores de 1,0 ou plus dans les nucléus, lors des analyses paramétriques (MLINK)

Chromosome	Nucléus	Locus marqueur	Distance (M)	Lod score aux fractions de recombinaison							Mode de ségrégation
				0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
1	vl2	D1S413	0,11	-1,57	-1,03	0,12	0,75	<b>1,13</b>	0,97	0,47	dominant
		D1S249		-0,15	0,18	0,80	<b>1,08</b>	<b>1,13</b>	0,84	0,36	
5	vl1	D5S673	0,01 0,05 0,03	<b>1,43</b>	<b>1,40</b>	<b>1,28</b>	<b>1,12</b>	0,81	0,50	0,22	dominant
		D5S410		<b>1,17</b>	<b>1,13</b>	<b>1,00</b>	0,85	0,54	0,27	0,07	
		D5S412		<b>1,49</b>	<b>1,52</b>	<b>1,52</b>	<b>1,43</b>	<b>1,11</b>	0,69	0,27	
		D5S422		<b>1,44</b>	<b>1,47</b>	<b>1,47</b>	<b>1,39</b>	<b>1,07</b>	0,67	0,27	
9	vl3	D9S171	0,09	<b>1,37</b>	<b>1,43</b>	<b>1,54</b>	<b>1,52</b>	<b>1,29</b>	0,91	0,46	dominant
		D9S161		<b>1,96</b>	<b>1,93</b>	<b>1,82</b>	<b>1,67</b>	<b>1,32</b>	0,90	0,44	
19	vl2	D19S219	0,07	-2,26	-1,49	-0,04	0,69	<b>1,13</b>	0,97	0,47	dominant
		D19S867		<b>3,07</b>	<b>3,16</b>	<b>3,24</b>	<b>3,13</b>	<b>2,58</b>	<b>1,78</b>	0,80	
20	vl2	D20S95	0,09	0,85	0,94	<b>1,08</b>	<b>1,08</b>	0,86	0,50	0,13	récessif
		D20S175		<b>1,28</b>	<b>1,26</b>	<b>1,18</b>	<b>1,05</b>	0,74	0,39	0,09	
21	vl1	D21S265	0,11	<b>1,90</b>	<b>1,86</b>	<b>1,69</b>	<b>1,47</b>	<b>1,02</b>	0,54	0,14	dominant
		D21S263		<b>1,45</b>	<b>1,42</b>	<b>1,31</b>	<b>1,16</b>	0,82	0,46	0,14	
23 (X)	vl3	DXS305	0,00	<b>1,35</b>	<b>1,32</b>	<b>1,22</b>	<b>1,09</b>	0,80	0,49	0,17	récessif
		DXS304		<b>1,40</b>	<b>1,37</b>	<b>1,27</b>	<b>1,13</b>	0,83	0,50	0,17	

Tableau 3.10. Chromosome autre que le 12 où un groupe de marqueurs a présenté des lod scores de 1,0 ou plus, dans la famille VL, lors des analyses paramétriques (MLINK)

Chromosome	Locus marqueur	Distance (M)	Lod score aux fractions de recombinaison								Nucléus le plus fortement positif	Mode de ségrégation
			0,0	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4			
19	D19S219 D19S867	0,07	-4,77 -1,54	-3,46 -0,86	-0,90 0,41	0,51 <b>1,14</b>	<b>1,49</b> <b>1,66</b>	<b>1,35</b> <b>1,44</b>	0,66 0,73	vl2	dominant	

majoritairement à ces résultats est encore v12. Les lod scores supérieurs à 3,0 obtenus avec ce dernier dans l'analyse par nucléus ont permis de conserver les valeurs totales de la famille au-dessus de 1,0, malgré l'effet des autres nucléus. Sur aucun autre chromosome que le 12 et le 19 on a vu des lod scores excéder 1,0 sur au moins deux marqueurs voisins, dans une famille complète.

### 3.3 Étude d'association d'haplotypes

Des trois haplotypes aux 15 marqueurs étudiés sur le chromosome 12, un seul a montré une distribution significativement différente chez les malades et les non-malades en étant plus souvent associé aux malades, selon les deux modèles diagnostiques testés (tableau 3.11). Il s'agit de l'haplotype C, distribué dans quatre nucléus v1 mais absent de bm1, contrairement aux haplotypes A et B.

Nous avons trouvé un apparentement étroit, du troisième au deuxième degré de consanguinité en ligne collatérale, entre les plus anciens porteurs de l'haplotype C de chacun des nucléus concernés, soit v13, v14 et v156 (figure 3.3). Il s'agit d'une parenté plus rapprochée que celle liant les porteurs de l'haplotype A dans leurs nucléus respectifs, de même que ceux de l'haplotype B, qui est au minimum du cinquième degré dans les deux cas (figures 3.4 et 3.5).

Tableau 3.11. Distribution comparée de trois haplotypes sur 15 marqueurs du chromosome 12 chez les malades et les non-malades, selon deux modèles diagnostiques, dans les nucléus

Haplotype	Nucléus présentant l'haplotype	Malades <sup>a</sup>				Non-malades				$\chi^2$		<i>p</i>	
		avec haplotype		sans haplotype		avec haplotype		sans haplotype		modèle			
		modèle	modèle	modèle	modèle	modèles	modèles	modèles	modèles	1	2		
		1	2	1	2	1 et 2	1 et 2	1 et 2	1 et 2	1	2	1	2
A	vl2, bm1	9	9	16	22	13		29		0,181	0,042	n.s.	n.s.
B	vl6, bm1	5	13	13	16	6		18		0,041	2,244	n.s.	n.s.
C	vl3, vl4, vl56	11	14	14	21	5		29		6,254	5,780	0,01	0,02

<sup>a</sup> Modèle 1: BPI / S-A type BP, UP réc./ BPII réc.; modèle 2: BPI / S-A type BP, UP réc./ BPII réc., UP s. ép. / BPII s. ép.  
n.s.: non significatif.

Figure 3.3. Lien généalogique le plus étroit entre les plus anciens porteurs de l'haplotype C dans le nucléus **vl56** (individu VL-2143), le nucléus **vl4** (individu VL-3117), et le nucléus **vl3** (individu VL-3109)

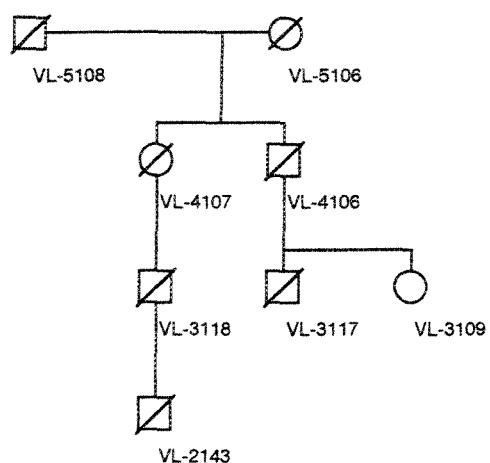
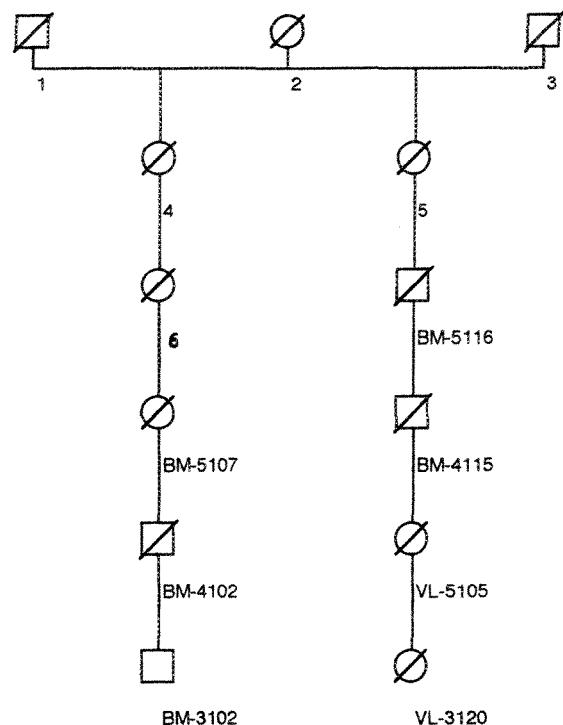
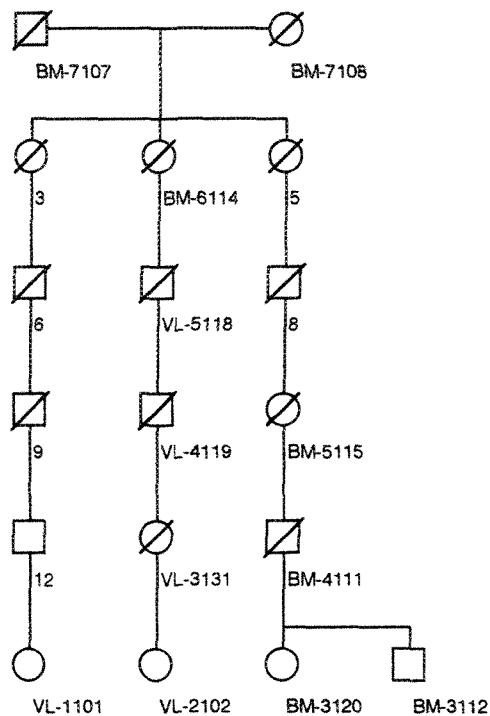


Figure 3.4. Lien généalogique le plus étroit\* entre les plus anciens porteurs de l'haplotype A dans le nucléus **bm1** (individu BM-3102) et le nucléus **vl2** (individu VL-3120)



\* Ici le lien est établi par un individu et non par un couple. Le plus proche couple d'ascendants communs serait constitué des parents de l'individu 2.

Figure 3.5. Lien généalogique le plus étroit entre les plus anciens porteurs de l'haplotype B dans le nucléus **vl6** ( individus VL-1101\*, VL-2102) et le nucléus **bm1** (individus BM-3112, BM-3120)



\* L'individu VL-1101, porteur de l'haplotype B, est apparenté par alliance (conjoint) aux individus du nucléus **vl6**.  
Note: l'individu 5 diffère de celui portant le même numéro à la figure 3.4.

## **CHAPITRE IV**

### **ANALYSE ET DISCUSSION DES RÉSULTATS**

#### **4.1 Analyse**

##### **4.1.1 Ancêtres communs**

La reconstitution généalogique a montré qu'à l'intérieur de sept générations, aucun ancêtre n'est commun aux 24 proposants totaux, mais qu'un grand nombre de proposants, en particulier ceux d'une même famille, partagent plusieurs ancêtres.

On observe donc que peu d'ancêtres sont communs à un grand nombre de proposants des deux familles à la fois. Dans presque tous les cas, les descendants apparaissant dans de nombreuses généalogies VL sont peu ou pas présents dans les généalogies BM et vice versa. Les ancêtres partagés par plus de la moitié des proposants de chaque famille sont peu fréquents. Trois couples seulement, A, B, et K, remplissent ces critères, cependant la contribution de chacun d'entre eux n'est pas égale dans les deux familles, comme l'indique le poids génétique moyen par généalogie des tableaux 3.4 et 3.5. A et B sont des couples dont l'occurrence dans VL est toujours beaucoup plus élevée que le nombre de généalogies recouvertes, alors que dans BM, le nombre de leurs apparitions est chaque fois égal au nombre de généalogies

rejointes, c'est-à-dire que A et B ne sont jamais présents plus d'une fois dans une même généalogie BM (tableau 3.4). Cette situation ne se présente pas avec le couple K, qui recouvre plus de la moitié de la famille VL, en plus de la famille BM au complet, mais tardivement, c'est-à-dire seulement en septième génération dans la majorité des généalogies (tableau 3.5). Ces observations nous poussent à croire que A et B sont davantage des couples d'ancêtres de la lignée VL, et donc plus susceptibles d'y avoir introduit des gènes morbides que le couple K qui appartient plutôt à BM. Même si les proposants étaient issus de groupes à l'intérieur desquels une forte parenté existait déjà, l'apparentement entre les deux familles ne devient élevé qu'après plusieurs générations (sept), et sa valeur se compare alors à celle trouvée chez certaines sous-populations du Saguenay-Lac-Saint-Jean plus endogames (De Breakeleer et al., 1991). Cet apparentement dénote ainsi la présence de nombreux liens éloignés. Les deux familles paraissent donc assez distinctes sur le plan généalogique, du moins jusqu'à la septième génération ascendante. La famille BM possède cependant davantage l'effectif et la structure d'un grand nucléus, et la recherche d'ascendants communs a pu y être biaisée par le fait que tous ses proposants sont rejoints par un même couple d'ancêtres dès la cinquième génération ascendante.

#### **4.1.2 Liaison sur le chromosome 12 et association d'un haplotype à la maladie**

Les lod scores élevés de la famille VL sur le chromosome 12 sont presque exclusivement générés par le nucléus vl2. Ce nucléus est principalement constitué d'une famille nombreuse comprenant 15 frères et sœurs, où presque tous les membres présentent un diagnostic malade, conditions jusqu'à maintenant jugées idéales pour la recherche d'une liaison génétique (Terwilliger et Ott, 1994; Lander et Schork, 1994; Weeks et Lathrop, 1995). Les indices en faveur d'une telle liaison, qu'auparavant on croyait impliquer la famille VL en entier, semblent surtout provenir d'un de ses sous-groupes. Dans la présente étude du moins, les résultats d'analyse de liaison obtenus avec les autres subdivisions nucléaires de la famille VL, bien que souvent positifs, ne sont pas aussi convaincants qu'avec vl2.

L'existence d'un haplotype associé plus souvent aux individus malades dans plusieurs nucléus de la famille VL incite à une investigation plus poussée dans la région entourant les 15 marqueurs sélectionnés. Cette partie du chromosome 12 pourrait même être réduite à sept marqueurs consécutifs dans la recherche d'un allèle mutant, puisque les individus malades du nucléus vi4 portant l'haplotype C ne possèdent en réalité que sept des 15 allèles<sup>1</sup>. Ces recombinants malades pourraient servir à restreindre la région chromosomique susceptible d'accueillir des marqueurs supplémentaires pour une exploration plus serrée en vue de la localisation génique.

Nous avons trouvé un apparentement plus étroit entre les porteurs de l'haplotype C qu'entre les porteurs des haplotypes A et B dans leurs nucléus respectifs (figures 3.3 à 3.5). Même si les premiers descendants communs aux individus des nucléus de l'haplotype C sont rapprochés, cela n'implique pas obligatoirement que ces ancêtres en particulier aient été porteurs de l'haplotype et qu'ils l'aient transmis - bien que les probabilités dans leur cas soient plus élevées - ou qu'ils aient été les seuls à le faire.

Étudiés séparément, les nucléus présentant l'haplotype C, vi3, vi4 et vi56, ont malheureusement produit des lod scores toujours inférieurs à 1,0 et souvent négatifs sur le chromosome 12, pour les différents modes de ségrégation testés. Le partage d'un même haplotype, conséquence probable de leur apparentement étroit comme il vient d'être souligné, et son association avec les maladies bipolaires, montrent qu'il pourrait être opportun de considérer ces nucléus comme un seul groupe homogène dans les analyses de liaison.

Par ailleurs, aucun individu constituant le nucléus vi2, contribuant majoritairement aux lod scores élevés de la famille VL, ne présente les allèles de l'haplotype C, associé significativement aux malades. Ces résultats laissent croire que la liaison soupçonnée chez les individus appartenant au nucléus

---

<sup>1</sup> Ces sept marqueurs sont D12S78, D12S338, D12S800, D12S1597, D12S330, D12S84 et D12S1583.

vi2 devrait être recherchée ailleurs que sur la région délimitée par l'haplotype de 15 marqueurs. Pourtant, c'est dans vi2 que de nombreux marqueurs de l'haplotype sélectionné ont généré les lod scores les plus élevés de l'analyse par nucléus sur le chromosome 12. Des lod scores supérieurs à 2,0 y ont même été enregistrés (tableaux 3.6 et 3.7). Il apparaît possible qu'une liaison soit présente dans vi2 sans qu'il y ait association haplotypique. Cette association existe peut-être au niveau allélique et alors elle n'a pas été recherchée, ou encore l'haplotype pouvant montrer une association avec la maladie n'est pas correctement délimité. Il est également possible que l'association significative trouvée pour l'haplotype C avec les malades des trois nucléus vi3, vi4 et vi56 soit due au hasard. Qu'un gène de susceptibilité différent de celui de vi2 existe quelque part sur cet haplotype dans ces trois nucléus, et que les indices ou les preuves le démontrant n'apparaissent pas encore dans les analyses de liaison demeure aussi une hypothèse valide. D'autre part, les haplotypes A et B ne semblent pas associés à la maladie bipolaire, ce qui n'incite pas à y rechercher la présence d'un allèle mutant, dans les nucléus où ils ont été recensés. Il faut cependant rappeler que les calculs ont été faits sur de faibles effectifs, et que cette étude d'association n'a pu tenir compte de facteurs tels que la pénétrance incomplète et l'âge d'apparition variable.

Le modèle diagnostique étroit ou bipolaire restrictif adopté pour évaluer le partage de l'haplotype C par les malades a produit des résultats encore plus significatifs que le modèle large. Ce modèle étroit pourrait être privilégié dans la recherche d'un gène de susceptibilité, les seuls individus considérés malades portant un diagnostic de trouble bipolaire de type I ou trouble schizoaffectif de type bipolaire, ou de dépression majeure récurrente ou trouble bipolaire de type II à épisodes hypomaniaques récurrents. Un phénotype inconnu devrait être attribué aux individus possédant un diagnostic de dépression majeure à épisode unique ou trouble bipolaire de type II à épisode hypomaniaque unique, et ces derniers ne seraient pas inclus dans l'effectif des malades ni dans celui des non malades ou "normaux". Ce modèle diagnostique correspond bien à ceux ayant généré les lod scores les plus élevés en analyse de liaison pour le trouble bipolaire, dans la présente étude

et la recherche sur laquelle elle se base (Barden et al., 1997), ainsi que dans l'étude de Dawson et ses collaborateurs (1995b) (tableau 1.6). Un éventail phénotypique étroit correspond cependant moins bien au meilleur modèle diagnostique de Craddock et son équipe (1994).

#### **4.1.3 Différences entre les familles VL et BM**

Au plan nucléaire ou familial, BM n'a pas montré de lod score supérieur ou égal à 1,0 sur au moins deux marqueurs consécutifs du chromosome 12, selon les divers modes de ségrégation testés, bien qu'elle ait souvent produit des résultats positifs avec le modèle récessif. Comme vu précédemment, cette famille est différente de VL à cause de son effectif beaucoup plus faible et de sa structure qui la font ressembler davantage à un grand nucléus. Elle contient proportionnellement moins de malades, ce qui est un facteur défavorable à la recherche d'une liaison, et malades et non malades partagent souvent les mêmes allèles aux 15 marqueurs sélectionnés, comme le montrent les résultats des tests comparatifs avec les haplotypes A et B existant chez BM. Les lod scores moins spectaculaires mais tout de même positifs obtenus dans la famille BM, et faisant grimper les résultats des deux familles combinées, permettent de croire qu'il existe aussi chez ce groupe une liaison du phénotype des maladies bipolaires à des marqueurs du chromosome 12.

#### **4.1.4 Liaison sur d'autres chromosomes**

Certains résultats générés par la famille VL sur différents chromosomes ont mérité une attention particulière. Sur le chromosome 5, les lod scores de quatre marqueurs très rapprochés, suggérant la présence d'une liaison chez les individus du nucléus vl1, exigent une investigation plus poussée tant au point de vue paramétrique que non paramétrique. Sur les chromosomes 1, 9, 19, 20, 21 et 23 ou X, où un maximum de deux marqueurs consécutifs a produit des lod scores de 1,0 ou plus et parfois même de 3,0, des analyses supplémentaires détermineront s'il s'agit de résultats précurseurs de la présence de liaison ou obtenus par hasard. Ces évaluations complémentaires

jugeront l'utilité de poursuivre l'investigation des nucléus concernés et de couvrir ces différentes régions génomiques d'un plus grand nombre de marqueurs, afin d'augmenter les chances de détecter toute liaison.

## 4.2 Discussion

Les visées de ce mémoire étant principalement exploratoires et non pas comparatives, compte tenu qu'il se situait dans un contexte d'analyse de liaison génétique n'impliquant pas les groupes témoins qu'on trouve habituellement dans les études épidémiologiques, la discussion des résultats paraît assez complexe. Cependant, de grandes lignes et idées générales peuvent être dégagées en rapport avec les orientations de départ qui consistent en la recherche d'ascendants communs aux individus des familles étudiées, une analyse de liaison sur tout le génome et particulièrement sur le chromosome 12, et finalement une étude d'association d'haplotypes sur ce même chromosome, dans le but de mettre en évidence un gène de prédisposition aux maladies affectives bipolaires.

Sur le plan généalogique, on a observé que plusieurs ancêtres sont communs à de nombreux proposants d'une même grande famille, soit VL, soit BM, même si la reconstitution des ascendances a été limitée à sept générations. Ces résultats ne sont pas exceptionnels dans une population de formation récente comme celle du Saguenay-Lac-Saint-Jean (moins de 160 ans), originant en majeure partie d'une première population à effet fondateur. Il est normal de trouver au moins un apparentement éloigné - au-delà de la sixième génération - remontant souvent aux débuts de la colonisation ou à Charlevoix, entre les proposants d'un groupe tiré de cette population (Bouchard et De Braekeleer, 1992).

Pour les mêmes raisons, il est assez surprenant qu'on n'ait pas trouvé d'ancêtres communs à l'ensemble des proposants des deux familles, et qu'on en ait identifié peu qui soient particulièrement fréquents chez les deux groupes. Il est rare que deux lignées familiales reconstituées à partir de

proposants saguenayens actuels partagent peu d'ancêtres communs sur un nombre de générations atteignant la population-mère charlevoisiennne, comme il semble être le cas ici. L'identification d'ancêtres communs s'est arrêtée après sept générations, un nombre nettement insuffisant pour retracer hors de tout doute des individus transmetteurs de gènes morbides, même dans le cas de maladies monogéniques aux modes de ségrégation bien connus<sup>2</sup>. À l'exemple de plusieurs maladies mendéliennes le plus souvent récessives, pour l'ensemble des proposants des deux familles saguenayennes à l'étude, la reconstitution généalogique ne semble pas converger vers un seul ou quelques couples fondateurs du Saguenay ou résidants de Charlevoix ayant introduit et transmis un gène mutant dans la population régionale, mais plutôt vers plusieurs couples aux apparitions assez fréquentes. Ces résultats semblent aller dans le même sens que ceux obtenus par Heyer et Tremblay (1995) pour cinq maladies récessives présentes au Saguenay-Lac-Saint-Jean, bien que la profondeur généalogique utilisée dans cette étude ait été supérieure à sept générations. Rappelons que les meilleurs résultats d'analyse de liaison obtenus dans la présente recherche sont majoritairement apparus sous le mode récessif. Plusieurs éléments tendent donc à confirmer que la transmission des troubles bipolaires dans les deux familles saguenayennes étudiées suivrait un mode récessif, du moins en ce qui concerne le gène de susceptibilité qu'on croit situé sur le chromosome 12. Toutefois, le fait que de multiples ancêtres soient plus ou moins communs à beaucoup de proposants suggère aussi l'hétérogénéité d'une maladie complexe, c'est-à-dire la présence de plus d'un gène de susceptibilité dans les groupes étudiés, ou encore l'existence de plus d'une porte d'entrée pour un même gène dans ces familles, à partir de la population-mère. D'où l'utilité d'arriver à définir des sous-groupes de proposants plus homogènes, comme on a tenté de le faire ici.

---

<sup>2</sup> Pour ces maladies où un seul gène est en cause, au Québec, la recherche d'ancêtres communs peut parfois s'étendre jusqu'aux premiers arrivants en Nouvelle-France, et même au-delà. Cette recherche est facilitée par le mode de ségrégation bien établi et le caractère monogénique de la maladie. Il arrive alors qu'on puisse suivre à rebours la trace de la ou des mutations, sur un grand nombre de générations.

Dans le cas qui nous intéresse, l'ajout d'un certain nombre de générations à la reconstitution des ascendances aurait probablement abouti à l'identification de plusieurs ancêtres lointains, d'avant les débuts du peuplement au Saguenay, communs à tous les proposants des deux familles. Cette caractéristique (partage de nombreux ancêtres éloignés) est cependant propre à la majorité des Québécois d'origine française, dont nos proposants saguenayens font partie (Bouchard et De Braekeleer, 1991). Une recherche généalogique plus étendue aurait apporté peu d'information pertinente à l'étude, puisque l'identification d'ascendants communs visait d'abord à retracer les voies possibles de transmission d'haplotypes du chromosome 12 aux individus des générations actuelles dans les familles. Cette reconstitution des chemins suivis par les allèles ne peut s'étendre au-delà de quelques générations parce que les individus des plus anciennes, décédés depuis longtemps et dont les génotypes restent inconnus, ne sont d'aucune utilité.

En ce qui concerne les troubles affectifs bipolaires, maladie complexe où l'environnement entre en jeu et où l'hétérogénéité génétique est plus que soupçonnée à l'intérieur même de populations soi-disant homogènes (Kelsoe et al., 1993; Lander et Schork, 1994; Pauls et al., 1995), il a semblé peu pertinent ou utile d'étendre une recherche d'ancêtres communs jusqu'aux premiers arrivants français et européens du dix-septième siècle et du début du dix-huitième. La question n'a pas été explorée ici, mais la présente étude a tenté par contre d'identifier des individus fondateurs, appartenant à la population-mère, pour lesquels les probabilités d'introduction et de transmission d'un gène de susceptibilité aux maladies bipolaires dans les familles du Saguenay-Lac-Saint-Jean étudiées semblaient élevées. Nous avons montré qu'il existait de fortes chances que deux couples d'ancêtres, rattachés plus spécifiquement à la famille VL, aient transmis un ou des gènes de susceptibilité dans cette famille, et de fortes chances qu'un autre couple, relié davantage à BM, ait fait de même dans cette deuxième famille.

Le fait que plusieurs ancêtres identiques se retrouvent dans les généalogies d'un grand nombre de proposants d'une même famille, soit VL, soit BM, après sept générations, prêche en faveur de la présence de plus d'un

gène de susceptibilité conférant une prédisposition à développer la maladie bipolaire dans cette population, et/ou en l'existence de plus d'une voie de transmission pour un même gène, sans éliminer l'hypothèse d'un gène majeur causal. Ces particularités sont caractéristiques des maladies complexes et semblables à ce qu'on retrouve chez d'autres populations où les maladies bipolaires sont présentes (Pauls et al., 1995; Blackwood et al., 1996; Ginns et al., 1996; Smyth et al., 1997). Selon nos résultats, des gènes de susceptibilité pourraient se trouver sur des chromosomes différents dans les deux familles, et même à l'intérieur d'une même famille dans les subdivisions nucléaires, mais il semble bien établi qu'il en existe au moins un sur le chromosome 12 chez VL et BM. L'effet de ce gène varierait chez les deux groupes familiaux et dans les nucléus, puisque les lod scores suggestifs de liaison à certains marqueurs ne le sont pas dans les deux familles ou dans tous les nucléus à la fois.

Jusqu'à la septième génération ascendante inclusivement, les structures des deux familles à l'étude paraissent donc assez distinctes, ce que confirment les mesures d'apparentement entre VL et BM puisque peu d'ancêtres sont présents dans la plupart des ascendances des deux familles à la fois. L'étude comparative des haplotypes du chromosome 12 appuie aussi ces différences entre les deux groupes en laissant voir une plus grande homogénéité dans la famille VL: le seul haplotype associé significativement aux malades n'existe que dans des nucléus VI, et les descendants communs aux individus possédant cet haplotype particulier sont plus proches que dans le cas des deux autres haplotypes étudiés.

La transmission d'un haplotype de 15 marqueurs à travers trois nucléus d'une même grande famille peut être expliquée par le partage, par les individus de ces subdivisions, d'ancêtres peu éloignés. Si l'haplotype C a effectivement été véhiculé par ces descendants, les probabilités de transmission aux individus des nucléus concernés sont plus élevées que dans le cas des deux autres haplotypes, partagés par des individus de nucléus de familles différentes et dont l'apparentement est plus éloigné. Cependant, avec les données actuelles, on ne peut chiffrer ces probabilités de façon précise.

Concernant l'analyse de liaison, il pourrait être intéressant d'observer le comportement des lod scores sur le chromosome 12, particulièrement aux 15 marqueurs de l'haplotype, en regroupant les nucléus vi3, vi4, et vi56 en un seul grand nucléus. Il serait utile que le recrutement de participants se poursuive dans la famille VL, en particulier à l'intérieur de ces trois subdivisions, pour apporter des preuves plus solides de l'association de l'haplotype C aux individus malades, et pour voir si ces nucléus "augmentés" produiraient des résultats différents de ceux obtenus jusqu'ici dans les analyses paramétriques. L'ajout d'apparentés - s'il en reste - au nucléus vi2, et la poursuite des études de lod scores, contribueraient potentiellement à la localisation précise du gène de susceptibilité dont la présence est pressentie sur le chromosome 12.

Il est difficile de comparer les résultats d'analyse de liaison des deux familles étant donné la différence d'effectif et donc de puissance statistique des tests paramétriques sur le chromosome 12. On peut cependant dire que cette étude apporte des preuves supplémentaires de la présence d'une liaison du phénotype de la maladie bipolaire à des marqueurs situés sur ce chromosome, dans la famille VL par le biais de certains de ses sous-groupes. Les modèles diagnostiques et les modes de ségrégation testés permettent aussi d'affirmer, de façon moins convaincante cependant, qu'il existe une liaison du même phénotype malade avec des marqueurs du chromosome 12, dans la famille BM ou son nucléus tels qu'ils sont définis présentement.

Des lod scores du même ordre que ceux obtenus ici, suggérant une liaison, ont déjà été rapportés pour la même région du chromosome 12, dans la recherche dirigeant ce mémoire, mais selon des modèles génétiques variant légèrement, et souvent sans utiliser de subdivisions intrafamiliales, VL et BM étant considérées en totalité et non fragmentées (Barden et al., 1997). Des résultats du même genre ont aussi été obtenus antérieurement sur ce chromosome dans quelques études, pour différentes familles ou populations (Craddock et al., 1994; Dawson et al., 1995b).

Pour tout le reste du génome, étudié uniquement dans la famille VL, les modèles diagnostiques et de ségrégation testés laissent entrevoir des régions chromosomiques où pourraient exister des gènes de susceptibilité à la maladie bipolaire. Des lod scores supérieurs à 1,0 et parfois même à 3,0, obtenus avec quelques groupes de marqueurs dans certains nucléus, incitent à une exploration plus serrée par analyse de liaison. Ceci concerne particulièrement des régions situées sur le chromosomes 5, et sur les chromosomes 1, 9, 19, 20, 21, et 23 ou X<sup>3</sup>.

Que des régions génomiques autres que le bras long du chromosome 12 produisent des résultats suggérant une liaison dans certains nucléus vi constitue un indice supplémentaire de la présence possible de différents gènes de susceptibilité, à l'intérieur d'un groupe d'individus supposé génétiquement homogène parce que issu du Saguenay-Lac-Saint-Jean. Si, dans une telle population, on arrive difficilement sinon pas du tout à mettre en évidence la présence d'un gène à effet majeur dans la maladie bipolaire, il est permis de croire qu'il sera encore plus ardu de le faire chez des groupes ne possédant pas cette caractéristique. Que divers gènes puissent être en cause dans différents sous-groupes d'une grande famille comptant plusieurs individus atteints de maladie bipolaire, et originant d'une population dont l'homogénéité génétique a été démontrée à plusieurs locus, laisse supposer que le nombre de gènes impliqués dans ces maladies est encore supérieur, dans des populations plus hétérogènes. Ces résultats suggèrent également que l'homogénéité génétique attribuée depuis longtemps aux individus du Saguenay-Lac-Saint-Jean a peut-être été surestimée.

Dans le présent mémoire, il n'y a pas de chromosome ou de région chromosomique qui se sont nettement démarqués par des lod scores très élevés lors des analyses paramétriques de liaison, selon les modèles testés pour la maladie affective bipolaire. Aucun groupe de marqueurs n'a montré des lod scores nettement supérieurs à 3,0. Même le chromosome 12, pourtant

---

<sup>3</sup> L'investigation de ces régions génomiques ne faisait pas partie des objectifs du mémoire, qui visait d'abord leur identification, en plus de la poursuite de l'exploration du chromosome 12. L'évaluation complémentaire du potentiel des régions chromosomiques identifiées est effectuée par des membres de l'équipe de recherche du directeur de l'étude, Nicholas Barden.

largement balisé, n'a jamais produit de lod scores très forts ou très différents de ceux obtenus sur les quelques autres chromosomes qui se sont distingués. On a plutôt observé, dans la famille VL, diverses régions chromosomiques présentant des lod scores "moyens", c'est-à-dire entre 1,0 et 2,0, suggérant une liaison, mais non extrêmement significatifs. Ces faits constituent un indice supplémentaire de la présence, dans la population étudiée, de plusieurs gènes de susceptibilité qui pourraient tous avoir différents rôles à jouer dans le développement et la manifestation de la maladie bipolaire. L'action de tous ces gènes à la fois pourrait être indispensable à l'apparition des symptômes de la maladie. La nature du rôle de chacun de ces gènes et leur interaction avec tous les facteurs appelés environnement, dans les familles et leurs subdivisions étudiées ici, restent encore largement inconnues.

## **CONCLUSION**

Même si les effectifs et les proportions de malades dans les deux familles étudiées sont dissemblables, nous pouvons tirer de l'étude quelques conclusions générales.

Plusieurs descendants et couples d'ascendants, éloignés d'un maximum de sept générations et communs à de nombreux proposants généalogiques de la famille VL, ont pu participer à l'introduction de gènes mutants impliqués dans les maladies affectives bipolaires dans la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean, et à leur transmission jusqu'à certains individus des générations actuelles de la famille VL. Un couple trouvé commun à la totalité des proposants VL et à aucun BM est particulièrement susceptible de l'avoir fait.

Des descendants et couples d'ascendants communs aux proposants généalogiques de la famille BM et éloignés d'au plus sept générations ont pu transmettre un gène de susceptibilité aux maladies bipolaires à des individus de cette famille et participer à son introduction dans la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean. Un couple-ancêtre, commun à la totalité des proposants généalogiques BM dès la cinquième génération ascendante, et à aucun proposant VL, est particulièrement susceptible de l'avoir fait.

Peu d'ascendants ou couples d'ascendants ont été trouvés communs à plusieurs proposants des deux familles à la fois, sur un intervalle de sept générations, indiquant que les deux groupes sont assez distincts sur le plan généalogique et apparentés à un degré "normal", c'est-à-dire non exceptionnel à l'intérieur de ces limites, diminuant ainsi les probabilités qu'un

seul et même gène soit impliqué dans les maladies bipolaires chez VL et BM, et dans la population actuelle du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Les résultats de la recherche de liaison sont en faveur de la présence d'au moins un gène de susceptibilité aux maladies affectives bipolaires sur le chromosome 12 dans l'ensemble de la famille VL, mais particulièrement dans une de ses subdivisions nucléaires, et dans la famille BM. Ce gène obéirait à un mode de ségrégation récessif, comme le suggèrent aussi les résultats de la recherche d'ascendants communs, et sa localisation la plus probable serait la région 12q23-24. Les marqueurs de cette zone ont présenté les lod scores les plus élevés de tout le chromosome 12 dans au moins trois études indépendantes sur les maladies bipolaires chez différentes populations (Craddock et al., 1994; Dawson et al., 1995b; Barden et al., 1997). Les conclusions du présent mémoire vont dans le même sens.

Les résultats des analyses de liaison appuient aussi la présence d'autres gènes de susceptibilité sur différents chromosomes dans la famille VL ou dans certains de ses nucléus.

Finalement, des trois haplotypes du chromosome 12 qui ont été testés, le seul qui soit présent uniquement dans des nucléus vi, donc partagé par des individus plus étroitement apparentés que dans le cas des deux autres haplotypes recensés à la fois dans un nucléus vi et dans le bm1, est associé significativement aux individus malades.

Les résultats des analyses généalogiques, de liaison génétique et d'haplotypes montrent que l'hétérogénéité génétique caractérise les maladies affectives bipolaires dans les deux familles étudiées, et possiblement dans la population d'où elles sont issues.

Ce mémoire a tenté d'apporter certains éclaircissements à la recherche complexe visant l'identification de gènes de prédisposition aux maladies affectives bipolaires dans des familles du Saguenay-Lac-Saint-Jean. Il a

généré de nombreuses interrogations et suggère de nouvelles pistes d'investigation concernant particulièrement l'analyse de liaison par subdivisions familiales, et l'association d'haplotypes sur le chromosome 12. Il est à espérer que le recrutement de nouvelles familles de malades et leur inclusion dans l'étude apporteront des preuves tangibles de la présence depuis longtemps supposée d'un gène de susceptibilité sur le chromosome 12, et contribueront à sa localisation précise et à son identification, dans le plus grand intérêt des personnes atteintes.

## BIBLIOGRAPHIE

- Allen, M.G., Cohen, S., Pollin, W., Greenspan, S.I. (1974). Affective illness in veteran twins: a diagnostic review, *Am. J. Psychiatry*, 131:1234-1239.
- American Psychiatric Association, *DSM-III/R Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, troisième édition révisée* (Version internationale, Washington DC, 1989) Traduction française par J.-D. Guelfi et al., Masson, Paris, 624 pages.
- American Psychiatric Association, *DSM-IV Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition* (Version internationale, Washington DC, 1995) Traduction française par J.-D. Guelfi et al., Masson, Paris, 1996, 1056 pages.
- Andreasen, N.C., Rice, J., Endicott, J., Coryell, W., Grove, W.M., Reich, T. (1987). Familial rates of affective disorder. A report from the National Institute of Mental Health collaborative study, *Arch. Gen. Psychiatry*, 44:461-469.
- Angst, J., Frey, R., Lohmeyer, R., Zerben-Rubin, E. (1980). Bipolar manic depressive psychoses: results of a genetic investigation, *Hum. Genet.*, 55:237-254.
- Barden, N., Morissette, J., Rochette, D., Gagné, B., Bordeleau, L., Villeneuve, A., Cardon, L., Shaw, S., Hopkins, P., Sherrington, R. (1997). High density marker map supports bipolar affective disorder susceptibility locus on chromosome 12 in an homogeneous population in Québec, *Am. J. Med. Genet.*, 74:670-671.
- Baron, M., Gruen, R., Anis, L., Kane, J. (1983). Schizoaffective illness, schizophrenia and affective disorders: morbidity risk and genetic transmission, *Acta Psychiatr. Scand.*, 65: 253-262.
- Bashir, R., Munro, C.S., Mason, S., Stephenson, A., Rees, J.L., Strachan, T. (1993). Localisation of a gene for Darier's disease, *Hum. Molec. Genet.*, 21:1937-1939.
- Berrettini, W. (1997). Molecular linkage studies of manic-depressive illness, in *Handbook of Psychiatric Genetics*, ed. K. Blum, E.P. Noble, CRC Press, Boca Raton, FLA, 261-272.

- Bertelsen, A., Harvald, B., Hauge, M. (1977). A Danish twin study of manic-depressive disorders, *Br. J. Psychiatry*, 130:330-351.
- Blackwood, D.H.R., He, L., Morris, S.W., McLean, A., Whitton, C., Thomson, M., Walker, M.T., Woodburn, K., Sharp, C.M., Wright, A.F., Shibasaki, Y., St.Clair, D.M., Porteous, D.J., Muir, W.J. (1996). A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p, *Nature Genetics*, 12:427-430.
- Bland, R.C., Newman, S.C., Orn, H. (1986). Recurrent and nonrecurrent depression: A family study, *Arch. Gen. Psychiatry*, 43:1085-1089.
- Bordeleau, L. (1993). *Génétique et problématique de la psychose maniacodépressive: étude d'une grande lignée familiale*, mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 86 pages.
- Bouchard G. (1994). *Institut interuniversitaire de recherches sur les populations: Rapport annuel 1993-1994*, 216 pages.
- Bouchard, G., Bélanger, C. (1997). *Institut interuniversitaire de recherches sur les populations: Rapport annuel 1996-1997*, 222 pages.
- Bouchard, G., De Braekeleer, M. (1991). Mouvements migratoires, effets fondateurs et homogénéisation génétique, dans *Histoire d'un génome: Population et génétique dans l'est du Québec*, sous la direction de G. Bouchard et M. De Braekeleer, Presses de l'Université du Québec, Sillery, 281-321.
- Bouchard, G., De Braekeleer, M. (1992). *Pourquoi des maladies héréditaires? Population et génétique au Saguenay-Lac-Saint-Jean*, Septentrion, Sillery, 185 pages.
- Bouchard, G., De Braekeleer, M. et al. (1991). *Histoire d'un génome: Population et génétique dans l'est du Québec*, Presses de l'Université du Québec, Sillery, 607 pages.
- Bucher, K.D., Elston, R.C. (1981). The transmission of manic depressive illness I. Theory, description of the model and summary of results, *J. Psychiatr. Res.*, 16:53-63.
- Burge, S.M., Wilkinson, J.D. (1992). Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 27:40-50.
- Cauli, G., Macchiardi, F., Verga, M., Franchini, L., Cavallini, C., Serretti, A., Srace, S., Smeraldi, E. (1995). TH and D4 as candidate genes for bipolar disorder, *Psychiatr. Genet.*, 5:S94.
- Cazes, M.-H., Cazes, P. (1996). Comment mesurer la profondeur généalogique d'une ascendance?, *Population*, 1:117-140.

- Chaventré, A. (1983). *Évolution anthropo-biologique d'une population touarègue. Les Kel Kummer et leurs apparentés*, INED, Travaux et documents, Presses universitaires de France, Paris, 334 pages.
- Ciaranello, R.D., Ciaranello, A.L. (1991). Genetics of major psychiatric disorders, *Annu. Rev. Med.*, 42:151-158.
- Conneally, M. (1997). Introductory Remarks: Historical Overview of Molecular Genetic Advances in Psychiatry, in *Handbook of Psychiatric Genetics*, ed. K. Blum, E.P. Noble, CRC Press, Boca Raton, FLA, 1-4.
- Coon, H., Jensen, S., Hoff, M., Holik, J., Plaetke, R., Reimherr, F., Wender, P., Leppert, M., Byerley, W. (1993). A genome-wide search for genes predisposing to manic-depression, assuming autosomal dominant inheritance, *Am. J. Hum. Genet.*, 52:1234-1249.
- Craddock, N., Dawson, E., Burge, S., Parfitt, L., Mant, B., Roberts, Q., Daniels, J., Gill, M., McGuffin, P., Powell, J., Owen, M. (1993). The gene for Darier's disease maps to chromosome 12q23-q24.1, *Hum. Mol. Genet.*, 2:1941-1943.
- Craddock, N., Owen, M., Burge, S., Kurian, R., Thomas, P., McGuffin, P. (1994). Familial cosegregation of major affective disorder and Darier's disease (keratosis follicularis), *Br. J. Psychiatry*, 164:355:358.
- Davies, J.L., Kawaguchi, Y., Bennett S.T., Coperman, J.B., Cordell, H.J., Pritchard, L.E., Reed, P.W., et al. (1994). A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes, *Nature*, 371:130-136.
- Davis, S., Schroeder, M., Goldin, L.R., Weeks, D. (1996). Nonparametric simulation-based statistics for detecting linkage in general pedigrees, *Am. J. Hum. Genet.*, 58:867-880.
- Dawson, E., Gill, M., Curtis, D., Castle, D., Hunt, N., Murray, R., Powell, J. (1995a). Genetic association between alleles of pancreatic phospholipase A2 gene and bipolar affective disorder, *Psychiatric Genetics*, 5:177-180.
- Dawson, E., Parfitt, E., Roberts, Q., Daniels, J., Lim, L., Sham, P., Nothen, M., Propping, P., Lanczik, M., Maier, W., Reuner, U., Weissenbach, J., Gill, M., Powell, J., McGuffin, P., Owen, M., Craddock, N. (1995b). Linkage studies of bipolar disorder in the region of the Darier's disease gene on chromosome 12q23-24.1, *Am. J. Med. Genet.*, 60:94-102.
- De Braekeleer, M., Bouchard, G., Gradie, M. (1991). Consanguinité et parenté au Saguenay, dans *Histoire d'un génome: Population et génétique dans l'est du Québec*, sous la direction de G. Bouchard et M. De Braekeleer, Presses de l'Université du Québec, Sillery, 323-342.

- Drouin (1990). *Répertoire alphabétique des mariages canadiens-français 1760-1935*, Institut généalogique Drouin, Montréal, 113 volumes.
- Farmer, A.E., Williams, J., Jones, I. (1994). Phenotypic definition of psychotic illness for molecular genetic research, *Am. J. Med. Genet.*, 54:365-371.
- Freimer, N.B., Reus, V.I., Escamilla, M.A., McInnes, L.A., Spesny, M., Leon, P., Service, S.K., Smith, L.B., Silva, S., Rojas, E., Gallegos, A., Meza, L., Fournier, E., Baharloo, S., Blankenship, K., Tyler, D.J., Batki, S., Vinogradov, S., Weissenbach, J., Barondes, S.H., Sandkuyl, L.A. (1996). Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23, *Nature Genet.*, 12:436-441.
- Gershon, E.S. (1990). Genetics, in *Manic-Depressive Illness*, F.K. Goodwin, K. Redfield Jamison, Oxford University Press, New York, 373-401.
- Gershon, E.S., Berrettini, W., Nurnberger, J. Jr., Goldin, L. (1987). Genetics of affective illness, in *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, ed. H.Y. Meltzer, New York: Raven, 481-491.
- Gershon, E.S., Hamovit, J., Guroff, J.J., Dibble, E., Leckman, J.F., Sceery, W., Targum, S.D., Nurnberger, J.I., Jr., Goldin, L.R., Bunney, W.E., Jr. (1982). A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands, *Arch. Gen. Psychiatry*, 39:1157-1167.
- Gershon, E.S., Hamovit, J.H., Guroff, J.J., Nurnberger, J.I., Jr. (1987). Birth-cohort changes in manic and depressive disorders in relatives of bipolar and schizoaffective patients, *Arch. Gen. Psychiatry*, 44:314-319.
- Gershon, E.S., Martinez, M., Goldin, L.R., Gejman, P.V. (1990). Genetic mapping of common disease: the challenges of manic-depressive illness and schizophrenia, *Trends in Genetics*, 6:282-287.
- Ginns, E.I., Ott, J., Egeland, J.A., Allen, C.R., Fann, C.S.J., Pauls, D.L., Weissenbach, J., Carulli, J.P., Falls, K.M., Keith, T.P., Paul, S.M. (1996). A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the Old Order Amish, *Nature Genetics*, 12:431-435.
- Goldin, L.R., Gershon, E.S., Targum, S.D., Sparkes, R.S., McGinniss, M. (1983). Segregation and linkage analyses in families of patients with bipolar, unipolar, and schizoaffective mood disorders, *Am. J. Hum. Genet.*, 35:274-287.
- Harada, H., Nakajima, T., Inazawa, J., Abe, T. (1995). Bipolar affective disorder associated with  $\beta$ -thalassemia minor, *Biol. Psychiatry*, 37:477-480.
- Hashimoto, L., Habita, C., Beressi, J.P., Delepine M., Besse, C., Cambon Thomsen, A., Deschamps, I., et al. (1994). Genetic mapping of a susceptibility

locus for insulin-dependent diabetes mellitus on chromosom 11q, *Nature*, 371:161-164.

Helzer, J.E., Winokur, G. (1974). A family interview study of male manic-depressives, *Arch. Gen. Psychiatry*, 31:73-77.

Heyer, E., Tremblay, M. (1995). Variability of the genetic contribution of Quebec population founders associated to some deleterious genes, *Am. J. Hum. Genet.*, 56:970-978.

Jacquard, A. (1974). *Génétique des populations humaines*, Presses universitaires de France, Paris, 220 pages.

James, N.M., Chapman, C.J. (1975). A genetic study of bipolar affective disorder, *Br.J. Psychiatry*, 126:449-456.

Jetté, R. *Fichier des mariages du Québec: 1731-1825*, manuscrit non édité.

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

Jetté, R. (1991). *Traité de généalogie*, Les Presses de l'Université de Montréal, Montréal, 716 pages.

Jetté, R. (1996). *Dictionnaire généalogique des familles du Québec des origines à 1730. Corrections et additions*, Les Presses de l'Université de Montréal, Montréal, 38 pages.

Johnson, G.F.S., Leeman, M.M. (1977). Analysis of familial factors in bipolar affective illness, *Arch. Gen. Psychiatry*, 34:1074-1083.

Joyce, P.R., Oakley-Brown, M.A., Wells, J.E., Bushnell, J.A., Hornblow, A.R. (1990). Birth cohort trends in major depression: increasing rates and earlier onset in New Zealand, *J. Affective Disord.*, 18:83-89.

Kathol, R.G., Jaeckle, R.S., Lopez, J.F., Meller, W.H. (1989). Pathophysiology of HPA axis abnormalities in patients with major depression: an update, *Am. J. Psychiatry*, 146:311-317.

Kawada, Y., Hattori, M., Dai, X.Y., Nanko, S. (1995). Possible association between monoamine oxidase gene and bipolar affective disorder, *Am. J. Hum. Genet.*, 56:335-336.

Kelsoe, J.R., Kristbjarnarson, H., Bergesch, P., Shilling, P., Hirsch, S., Mirow, A., Moises, H.W., Helgason, T., Gillin, J.C., Egeland, J.A. (1993). A genetic linkage study of bipolar disorder and 13 markers on chromosome 11 including the D2 dopamine receptor, *Neuropsychopharmacology*, 9:293-301.

- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.C., Eaves, L.J. (1992). A population based twin study of major depression in women: the impact of varying definitions of illness. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49:257-266.
- Kendler, K.S., Petersen, N., Johnson, L., Neale, M.C., Mathe, A.A. (1993). A pilot Swedish twin study of affective illness, including hospital and population ascertained subsamples, *Arch. Gen. Psychiatry*, 50:699-706.
- Kennedy, J.L., Sidenberg, D.G., Macciardi, F.M., Joffe, R.T. (1993). Genetic association study of tyrosine hydroxylase and D4 receptor variants in bipolar I patients, *Psychiatr. Genet.*, 3:120.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.U., Kendler, K.S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey, *Arch. Gen. Psychiatry*, 51:8-19.
- Klerman, G.L., Lavori, P.W., Rice, J., Reich, T., Endicott, J., Andreasen, N.C., Keller, M.B., Hirschfield, R.M.A. (1985). Birth-cohort trends in rates of major depressive disorder among relatives of patients with affective disorder, *Arch. Gen. Psychiatry*, 42:689-693.
- Klerman, G.L., Weissman, M.M. (1989). Increasing rates of depression, *JAMA*, 261:2229-2235.
- Kupfer, D.J. et al. (1985). *Am. J. Psychiatry*, 142:469-476.
- Lander, E.S., Schork, N.J. (1994). Genetic Dissection of Complex Traits, *Science*, 265:2037-2048.
- Lathrop, G.M., Lalouel, J.-M. (1984). Easy calculations of LOD scores and genetic risks on small computers, *Am. J. Hum. Genet.*, 36:460-465.
- Lathrop, G.M., Lalouel, J.-M., Julier, C., Ott, J. (1984). Strategies for multilocus analysis in humans, *PNAS*, 81:3443-3446.
- Leblanc, J. et al. (1996). *Démystifier les maladies mentales: les dépressions et les troubles affectifs cycliques*, Gaétan Morin, Montréal, 296 pages.
- Leboyer, M., Malafosse, A., Boularand, S., Campion, D., Gheysen, F., Samolyk, D., Henriksson, B., Denise, E., des Lauriers, A., Lepine, J.-P., Zarifian, E., Clerget-Darpoux, F., Mallet, J. (1990). Tyrosine hydroxylase polymorphisms associated with manic-depressive illness, *Lancet*, 335:1219.
- Loiselle, A. *Fichier de mariages*, Archives nationales du Québec à Chicoutimi.

- Maier, W., Lichtermann, D., Minges, J., Hallmayer, J., Heun, R., Benkert, O., Levinson, D.F. (1993). Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study, *Arch Gen. Psychiatry*, 50:871-883.
- Malécot, G. (1966). *Probabilités et hérédité*, Presses universitaires de France, Paris, 356 pages.
- McGuffin, P., Katz, R., Watkins, S., Rutherford, J. (1996). A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression, *Arch. Gen. Psychiatry*, 53:129-136.
- Meloni, R., Leboyer, M., Campion, D., Savoie, C., Poirier, M.-F., Samolyk, D., Malafosse, A., Mallet, J. (1993). Association of manic depressive illness with the TH locus using a microsatellite marker localized in the tyrosine hydroxylase gene, *Psychiatr. Genet.*, 3:121.
- Mendlewicz, J., Rainer, J.D. (1974). Morbidity risk and genetic transmission in manic-depressive illness, *Am. J. Hum. Genet.*, 26:692-701.
- Morton, N.E. (1955). *Am. J. Hum. Genet.*, 7:277-318.
- Nurnberger, J.I., Jr., Goldin, L.R., Gershon, E.S. (1986). Genetics of psychiatric disorders, in *The Medical Basis of Psychiatry*, Winokur, G., Clayton, P., Ed., W.B. Saunders, New York, 486-521.
- Nylander, P.-O., Engström, C., Chotai, J., Wahlström, J., Adolfsson, R. (1994). Anticipation in Swedish families with bipolar affective disorder, *J. Med. Genet.*, 31:686-689.
- Organisation mondiale de la santé, (1993). *Classification internationale des maladies: CIM-10, dixième édition*, Paris, Masson, 305 pages.
- O'Rourke, D.H., McGuffin, P., Reich, T. (1983). Genetic analysis of manic-depressive illness, *Am. J. Phys. Anthropol.*, 62:51-59.
- Ott, J. (1991). *Analysis of Human Genetic Linkage*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- Parfitt, E., Burge, S., Craddock, N., Roberts, Q., McLean, W.H.I., Weissenbach, J., McGuffin, P., Owen, M. (1994). The gene for Darier's disease maps between D12S78 and D12S79, *Hum. Molec. Genet.*, 3:35-38.
- Pauls, D.L., Bailey, J.N., Carter, A.S., Allen, C.R., Egeland, J.A. (1995). Complex segregation analyses of Old Order Amish families ascertained through bipolar I individuals, *Am. J. Med Genet.*, 60: 290-297.

- Pericak-Vance, M.A., Bebout, J.L., Gaskell, P.C., Jr., Yamaoka, L.H., Hung, W.-Y., Alberts, M.J., Walker, A.P., Bartlett, R.J., Haynes, C.A., Welsh, K.A., Earl, N.L., Heyman, A., Clark, C.M., Roses, A.D. (1991). Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage, *Am. J. Hum. Genet.*, 48:1034-1050.
- Québec, *Registres de l'état civil*, Archives nationales du Québec à Chicoutimi.
- Risch, N. (1992). Genetic linkage: interpreting lod scores, *Science*, 255:803-804.
- Risch, N., Botstein, D. (1996). A manic-depressive history, *Nature Genetics*, 12:351-353.
- Roy, R., Bouchard, G., Declos, M. (1991). La première génération de Saguenayens, dans *Histoire d'un génome: Population et génétique dans l'est du Québec*, sous la direction de G. Bouchard et M. De Braekeleer, Presses de l'Université du Québec, Sillery, 163-186.
- Rubinsztein, D.C., Leggo, J., Goodburn, S., Walsh, C., Jain, S., Paykel, E.S. (1996). Genetic association between monoamine oxidase A microsatellite and RFLP alleles and bipolar affective disorder: analysis and meta-analysis, *Hum. Mol. Genet.*, 5:779-782.
- Smyth, C., Kalsi, G., Curtis, D., Brynjolfsson, J., O'Neill, J., Rifkin, L., Moloney, E., Murphy, P., Petursson, H., Gurling, H. (1997). Two-locus admixture linkage analysis of bipolar and unipolar affective disorder supports the presence of susceptibility loci on chromosomes 11p15 and 21q22, *Genomics*, 39:271-278.
- Spence, M.A., Ameli, H., Sadovnick, A.D., Remick, F.A., Bailey-Wilson, J.A., Flodman, P., Yee, I.M.L. (1993). A single major locus is the best explanation for bipolar family data: results of complex segregation analysis, *Am. J. Hum. Genet.*, 53:862-866.
- Spitzer, R.L., Endicott, J. (1977). *The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Lifetime Version (SADS-L)*, 3rd ed., New York State Psychiatric Institute, New York.
- Spitzer, R.L., Endicott, J., Robins, E. (1978). *Research Diagnostic Criteria for a Selected Group of Functionnal Disorders (RDC)*, 3rd ed., New York State Psychiatric Institute, New York.
- Strachan, T., Read, A.P. (1996). Genetic mapping, in *Human Molecular Genetics*, BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford, UK, 313-334.
- Talbot, E.-G., f.m.s. (1996). *Recueil de généalogies des comtés de Charlevoix et Saguenay depuis l'origine jusqu'à 1939, troisième édition*, Les Publications de la Société historique du Saguenay, Chicoutimi, 1249 pages.

- Tanguay, C. (1975). *Dictionnaire généalogique des familles canadiennes depuis la fondation de la colonie jusqu'à nos jours*, Elysée, Montréal, 7 tomes.
- Terwilliger, J.D., Ott, J. (1994). *Handbook of Human Genetic Linkage*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 307 pages.
- Tsuang, M.T., Faraone, S.V. (1991). *The Genetics of Mood Disorders*, The Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore.
- Turecki, G., Rouleau, G.A., Mari, J.J., Morgan, K. (1996). A systematic evaluation of linkage studies in bipolar disorder, *Acta Psychiatr. Scand.*, 93:317-326.
- Verga, M., Marino, C., Petronis, A., Cavallini, M.C., Cauli, G., Smeralki, E., Kennedy, J.L., Macciardi, F. (1993). Association of tyrosine hydroxylase gene and neuropsychiatric disorders, *Psychiatr. Genet.*, 3:168.
- Vigneault, A. (1991). *Épidémiologie génétique de l'hémochromatose au Saguenay*, mémoire de maîtrise, Université Laval, 99 pages.
- Weeks, D.E., Lange, K. (1988). The affected-pedigree-member method of linkage analysis, *Am. J. Hum. Genet.*, 42:315-326.
- Weeks, D.E., Lathrop, G.M. (1995). Polygenic disease: methods for mapping complex disease traits, *Trends in Genetics*, 11:513-519.
- Weissman, M. (1987). Advances in psychiatric epidemiology: rates and risks for major depression, *Am. J. Public Health*, 77:445-451.
- Weissman, M.M., Myers, J.K. (1978). Affective disorders in a U.S. urban community: the use of research diagnostic criteria in an epidemiological survey, *Arch. Gen. Psychiatry*, 35:1304-1311.
- Weissman, M.M., Gershon, E.S., Kidd, K.K., Prusoff, B.A., Leckman, J.F., Dibble, E., Hamovit, J., Thompson, W.D., Pauls, D.L., Guroff, J.J. (1984). Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. The Yale University-National Institute of Mental Health Collaborative Study, *Arch. Gen. Psychiatry*, 41:13-21.
- Wickramaratne, P.J., Weissman, M.M., Leaf, P.J., Holford, T.R. (1989). Age, period and cohort effects on the risk of major depression: results from five United States communities, *J. Clin. Epidemiol.*, 42:333.
- Winokur, G., Coryell, W., Keller, M., Endicott, J., Leon, A. (1995). A family study of manic-depressive (bipolar I) disease. Is it a distinct illness separable from primary unipolar depression?, *Arch. Gen. Psychiatry*, 52:367-373.

Winokur, G., Tsuang, M.T., Crowe, R.R. (1982). The Iowa 500. Affective disorder in relatives of manic and depressed patients, *Am. J. Psychiatry*, 139:209-212.

## ANNEXE A

**MARQUEURS UTILISÉS ET LOD SCORES OBTENUS DANS LA FAMILLE VL AVEC *MLINK*, SELON UN MODE DE SÉGRÉGATION DOMINANT (D)<sup>1</sup> ET RÉCESSIF (R)**

**chromosome 1**

marqueur	distance (morgans)	$\theta$								D	R
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4			
214yg7=D1S243	0.170	-8.46 -6.50	-7.37 -5.16	-5.53 -3.20	-4.06 -1.91	-2.26 -0.59	-1.18 -0.07	-0.49 0.02	D	R	
147yf8=D1S214	0.160	-3.98 -0.93	-3.65 -0.65	-2.88 -0.05	-2.24 0.32	-1.36 0.53	-0.76 0.39	-0.33 0.13	D	R	
196xb4=D1S228	0.170	-4.10 -0.02	-3.70 0.04	-2.64 0.24	-1.86 0.41	-0.75 0.50	-0.16 0.35	0.01 0.12	D	R	
078yg5=D1S199	0.100	-6.06 -5.59	-5.43 -5.00	-3.68 -3.31	-2.23 -2.03	-0.66 -0.70	-0.07 -0.15	0.04 0.02	D	R	
281xg9=D1S470	0.090	-7.46 -1.78	-6.92 -1.54	-5.23 -0.97	-3.61 -0.57	-1.41 -0.16	-0.34 0.01	0.01 0.04	D	R	
329xd5=D1S496	0.010	-5.78 -4.82	-5.26 -4.49	-4.07 -3.19	-3.09 -2.06	-1.50 -0.81	-0.39 -0.24	0.05 -0.03	D	R	
pTHI-54=D1S62	0.110	-2.41 -2.98	-2.20 -2.74	-1.57 -2.16	-1.04 -1.60	-0.42 -0.65	-0.13 -0.19	-0.03 -0.04	D	R	
073xe9=D1S197	0.100	-8.61 -6.40	-7.86 -5.99	-5.81 -4.69	-4.10 -3.36	-1.96 -1.61	-0.78 -0.64	-0.19 -0.14	D	R	
289yc1=D1S476	0.090	-3.21 -2.73	-2.93 -2.64	-2.44 -2.33	-1.92 -1.82	-0.82 -0.81	-0.20 -0.30	0.02 -0.09	D	R	
120xd4=D1S209	0.140	-5.54 -3.37	-5.00 -3.04	-3.67 -2.05	-2.64 -1.24	-1.11 -0.36	-0.26 -0.05	0.05 -0.01	D	R	
154xc7=D1S216	0.100	-5.72 -4.24	-4.85 -4.00	-3.32 -3.11	-2.29 -2.13	-1.07 -0.86	-0.42 -0.26	-0.12 -0.05	D	R	
116xb2=D1S207	0.160	11.14 -6.27	-9.97 -5.81	-7.10 -4.54	-4.98 -3.39	-2.49 -1.61	-1.10 -0.62	-0.34 -0.17	D	R	

<sup>1</sup> Les lod scores obtenus avec le modèle dominant 2 uniquement sur le chromosome 12 ne sont pas montrés.

205ta11=D1S236	0.110	-3.48 -3.36	-3.23 -3.07	-2.46 -2.08	-1.66 -1.22	-0.69 -0.30	-0.25 0.01	-0.06 0.03	D R
234vb4=D1S248	0.110	-5.85 -5.25	-5.43 -4.73	-4.16 -3.20	-2.89 -1.99	-1.25 -0.70	-0.43 -0.20	-0.09 -0.08	D R
249zg9=D1S252	0.100	-6.81 -6.96	-5.88 -6.35	-3.90 -4.48	-2.56 -2.83	-1.10 -1.02	-0.43 -0.30	-0.15 -0.09	D R
220xf8=D1S305	0.220	-2.97 -7.16	-2.51 -6.54	-1.68 -4.68	-1.13 -3.15	-0.44 -1.40	-0.10 -0.53	0.03 -0.15	D R
063xg9=D1S196	0.100	-2.45 -3.79	-1.83 -3.31	-0.65 -2.06	-0.01 -1.12	0.45 -0.18	0.45 0.10	0.20 0.06	D R
185xd6=D1S416	0.110	-2.83 -3.01	-2.56 -2.55	-1.47 -1.51	-0.48 -0.85	0.44 -0.27	0.59 -0.11	0.32 -0.08	D R
205xg1=D1S238	0.100	-2.56 -2.79	-1.98 -2.61	-0.71 -1.99	0.05 -1.34	0.61 -0.48	0.58 -0.11	0.26 -0.02	D R
pEKH7.4=D1S65	0.010	-1.56 -1.79	-1.43 -1.58	-1.05 -1.03	-0.73 -0.63	-0.33 -0.23	-0.12 -0.06	-0.02 -0.01	D R
165xc9=D1S413	8.000	-4.52 -4.05	-3.79 -3.70	-2.07 -2.75	-0.90 -1.99	0.24 -1.02	0.56 -0.46	0.35 -0.14	D R
234wf6=D1S249	0.180	-2.60 -7.06	-1.93 -6.40	-0.48 -4.66	0.39 -3.26	0.97 -1.45	0.83 -0.52	0.38 -0.11	D R
196xh4=D1S229	0.180	-3.18 -4.40	-2.94 -3.82	-2.00 -2.29	-1.15 -1.18	-0.24 -0.09	0.10 0.22	0.12 0.13	D R
203yg9=D1S235	0.140	-5.25 -4.76	-4.34 -4.03	-2.95 -2.38	-1.80 -1.31	-0.47 -0.34	0.05 -0.02	0.11 0.02	D R
116xf8=D1S304	0.090	-4.71 -2.14	-4.12 -1.93	-2.92 -1.28	-2.11 -0.75	-0.92 -0.18	-0.23 0.00	0.02 0.01	D R
042xe3=D1S423		-0.49 -1.31	-0.35 -1.23	-0.09 -0.95	0.04 -0.69	0.10 -0.35	0.07 -0.15	0.02 -0.04	D R

## chromosome 2

marqueur	distance (morgans)	θ							
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
108xh8=D2S319	0.160	-6.57 -4.21	-6.04 -3.84	-4.77 -2.78	-3.69 -1.92	-2.05 -0.90	-0.96 -0.38	-0.29 -0.12	D R
225zg5=D2S162	0.140	-7.53 -3.34	-7.18 -2.82	-6.10 -1.62	-4.86 -0.84	-2.73 -0.10	-1.27 0.11	-0.40 0.08	D R
155yd2=D2S131	0.160	-9.34 -6.55	-7.99 -6.22	-5.77 -4.75	-4.17 -3.16	-2.17 -1.30	-0.90 -0.44	-0.19 -0.07	D R
242yd8=D2S171	0.140	-6.63 -4.63	-6.03 -4.44	-4.60 -3.71	-3.36 -2.70	-1.58 -1.14	-0.52 -0.36	-0.04 -0.06	D R
pEFD-122=D2S48	0.020	-1.54 -3.75	-1.44 -3.53	-0.99 -2.69	-0.61 -1.81	-0.17 -0.70	0.04 -0.18	0.10 -0.00	D R
267zc9=D2S177	0.170	-2.46 -3.16	-1.99 -2.72	-0.96 -1.46	-0.36 -0.54	0.07 0.23	0.16 0.31	0.13 0.12	D R
320yb9=D2S378	0.090	-3.87 -2.79	-3.48 -2.48	-2.47 -1.63	-1.74 -0.98	-1.00 -0.30	-0.57 -0.05	-0.23 0.00	D R
168xg11=D2S134	0.050	-6.48 -4.47	-5.53 -3.99	-3.61 -2.70	-2.43 -1.76	-1.20 -0.73	-0.57 -0.26	-0.21 -0.06	D R

pHHH-133=D2S45	0.070	-0.25 -3.51	-0.17 -3.22	0.05 -2.34	0.23 -1.60	0.36 -0.71	0.30 -0.26	0.12 -0.06	D R
200xb2=D2S286	0.090	-5.40 -5.44	-4.83 -5.01	-3.43 -3.72	-2.42 -2.60	-1.18 -1.24	-0.48 -0.49	-0.14 -0.11	D R
177xh4=D2S139	0.100	-6.25 -6.66	-5.67 -5.97	-4.07 -4.07	-2.82 -2.69	-1.35 -1.15	-0.60 -0.40	-0.21 -0.08	D R
220ze3=D2S160	0.070	-5.11 -2.02	-4.68 -1.73	-3.61 -1.00	-2.74 -0.50	-1.57 -0.04	-0.86 0.07	-0.38 0.03	D R
289xb1=D2S347	0.110	-6.05 -5.99	-5.27 -5.53	-3.64 -4.03	-2.50 -2.69	-1.01 -1.11	-0.35 -0.36	-0.14 -0.07	D R
052xf8=D2S114	0.110	-9.59 -8.53	-8.15 -7.47	-6.16 -4.97	-4.57 -3.14	-2.59 -1.12	-1.23 -0.21	-0.39 0.06	D R
207vf8=D2S151	0.100	-6.25 -4.20	-5.63 -3.67	-4.14 -2.24	-2.96 -1.18	-1.37 -0.11	-0.51 0.23	-0.15 0.18	D R
191wg9=D2S142	0.140	-2.79 -2.43	-2.58 -1.74	-1.95 -0.38	-1.35 0.37	-0.52 0.84	-0.09 0.70	0.04 0.31	D R
205xf12=D2S294	0.130	-5.91 -4.96	-5.19 -4.36	-3.47 -2.82	-2.22 -1.72	-0.75 -0.57	-0.06 -0.10	0.13 0.02	D R
207xg1=D2S152	0.080	-7.55 -6.90	-6.52 -6.24	-4.65 -4.36	-3.44 -2.84	-1.71 -1.08	-0.58 -0.26	-0.06 0.03	D R
234zh6=D2S311	0.160	-8.20 -3.63	-7.12 -3.17	-4.97 -2.09	-3.38 -1.30	-1.31 -0.42	-0.27 -0.02	0.06 0.08	D R
191xb8=D2S143	0.100	-9.34 -7.81	-8.05 -7.09	-5.19 -4.91	-2.88 -3.18	-0.52 -1.21	0.31 -0.29	0.33 0.03	D R
119xc7=D2S126	0.090	-5.18 -5.20	-4.38 -4.80	-2.89 -3.37	-1.85 -2.16	-0.42 -0.77	0.15 -0.14	0.18 0.05	D R
218zg3=D2S159	0.120	-6.15 0.23	-5.25 0.41	-3.37 0.82	-2.13 1.03	-0.65 1.00	0.02 0.68	0.16 0.28	D R
259yc9=D2S206	0.120	-4.08 -4.36	-2.59 -4.07	-1.08 -3.21	-0.23 -2.25	0.38 -0.83	0.38 -0.21	0.18 -0.02	D R
276zf5=D2S338	0.150	-6.24 -5.24	-5.31 -4.90	-3.54 -3.89	-2.31 -2.71	-0.75 -1.11	-0.08 -0.36	0.08 -0.07	D R
pMCT-106=D2S61	0.000	0.90 -1.04	0.89 -0.99	0.84 -0.79	0.77 -0.59	0.61 -0.30	0.41 -0.12	0.20 -0.03	D R
112yd4=D2S125		-4.78 -3.73	-4.18 -3.54	-3.05 -2.65	-2.22 -1.61	-1.05 -0.38	-0.39 0.07	-0.08 0.12	D R

## chromosome 3

marqueur	distance (morgans)	0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
pMCT32.1=D3S31	0.000	-7.01 -6.38	-6.64 -5.88	-5.35 -4.55	-4.15 -3.25	-2.37 -1.42	-1.12 -0.49	-0.38 -0.07	D R
238wb12=D3S1307	0.020	-3.22 -4.60	-2.99 -4.16	-2.23 -2.78	-1.59 -1.72	-0.78 -0.63	-0.31 -0.18	-0.07 -0.03	D R
217xd2=D3S1297	0.270	-5.54 -3.03	-4.96 -2.85	-3.62 -2.29	-2.63 -1.57	-1.24 -0.53	-0.41 -0.13	-0.04 -0.04	D R
079yg5=D3S1263	0.110	-8.20 -6.01	-7.42 -5.79	-5.57 -4.93	-4.11 -3.85	-2.22 -2.10	-1.04 -0.98	-0.33 -0.31	D R

197xg11=D3S1286	0.110	-6.67 -5.47	-6.10 -5.23	-4.51 -4.35	-3.13 -3.32	-1.42 -1.76	-0.55 -0.82	-0.17 -0.26	D R
095xc1=D3S1266	1.000	-7.46 -6.40	-6.28 -5.57	-4.87 -4.21	-3.76 -3.08	-2.15 -1.57	-1.08 -0.73	-0.40 -0.24	D R
164wei=D3S1277	0.120	-3.60 -5.18	-3.36 -4.80	-2.65 -3.78	-2.08 -2.94	-1.31 -1.53	-0.86 -0.66	-0.48 -0.21	D R
268wg9=D3S1578	0.100	-7.42 -4.07	-6.77 -3.79	-5.01 -2.99	-3.53 -2.25	-1.78 -1.03	-0.86 -0.38	-0.34 -0.10	D R
220yh4=D3S1300	0.110	-3.76 -2.17	-3.47 -1.84	-2.79 -1.03	-2.20 -0.49	-1.20 -0.03	-0.44 0.07	-0.04 0.04	D R
191yg5=D3S1285	0.110	-5.60 -0.23	-5.37 -0.10	-4.60 0.24	-3.73 0.43	-2.15 0.47	-1.03 0.29	-0.36 0.06	D R
296vd5=D3S1598	0.150	-7.39 -3.47	-6.50 -3.03	-4.52 -1.71	-3.14 -0.72	-1.70 0.17	-0.81 0.30	-0.22 0.10	D R
126zc5=D3S1271	0.110	-7.01 -3.09	-5.99 -2.45	-4.31 -0.86	-3.29 0.11	-1.69 0.77	-0.61 0.71	-0.09 0.32	D R
225yd6=D3S1303	0.120	-7.44 -5.14	-7.13 -4.78	-5.99 -3.70	-4.66 -2.74	-2.40 -1.47	-0.98 -0.70	-0.23 -0.23	D R
199xd6=D3S1292	0.070	-9.64 -4.23	-8.79 -3.90	-6.76 -2.88	-5.18 -1.99	-2.80 -0.91	-1.21 -0.37	-0.31 -0.13	D R
240yall=D3S1309	0.150	-4.69 -4.12	-4.14 -3.51	-3.22 -1.97	-2.75 -0.91	-1.67 0.05	-0.70 0.28	-0.18 0.12	D R
164yg9=D3S1279	0.170	-5.95 -3.25	-5.29 -2.69	-3.51 -1.22	-2.18 -0.20	-0.70 0.64	-0.03 0.66	0.09 0.27	D R
179xh10=D3S1282	0.180	-7.13 -1.92	-6.23 -1.52	-4.09 -0.56	-2.57 0.01	-0.94 0.36	-0.24 0.28	-0.05 0.06	D R
059xa9=D3S1262	0.120	-3.15 -2.23	-2.87 -1.80	-1.93 -0.76	-0.88 -0.11	0.21 0.35	0.41 0.31	0.22 0.09	D R
260yb1=D3S1314	0.100	-3.84 -5.15	-3.33 -4.71	-1.99 -3.50	-0.96 -2.47	0.12 -1.09	0.44 -0.41	0.27 -0.11	D R
087yb7=D3S1265		-5.92 -6.89	-5.30 -6.39	-3.64 -4.71	-2.30 -3.19	-0.67 -1.38	0.10 -0.49	0.27 -0.12	D R

## chromosome 4

marqueur	distance (morgans)	0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
196xb6=D4S412	0.120	-6.03 -1.08	-5.46 -0.81	-3.83 -0.24	-2.47 0.06	-0.89 0.22	-0.19 0.16	0.01 0.05	D R
037yg1=D4S394	0.100	-3.76 -2.33	-3.61 -2.13	-2.88 -1.53	-1.85 -0.98	-0.43 -0.30	0.14 -0.01	0.15 0.04	D R
157xg3=D4S403	0.190	-5.95 -3.97	-5.68 -3.76	-4.79 -3.10	-3.70 -2.27	-1.83 -1.05	-0.70 -0.42	-0.14 -0.12	D R
203xa9=D4S418	0.180	-6.63 -3.77	-6.07 -3.61	-4.63 -2.87	-3.50 -2.05	-1.87 -0.96	-0.80 -0.38	-0.20 -0.11	D R
255zf1=D4S428	0.080	-8.58 -4.07	-7.82 -3.82	-6.06 -3.08	-4.64 -2.41	-2.47 -1.24	-1.05 -0.56	-0.27 -0.20	D R
135xc3=D4S398	0.080	-7.57 -3.81	-6.73 -3.51	-4.72 -2.52	-3.32 -1.55	-1.69 -0.52	-0.78 -0.13	-0.27 -0.02	D R

022xcl=D4S392	0.140	-6.43 -2.79	-5.85 -2.68	-4.22 -2.27	-2.83 -1.76	-1.19 -0.90	-0.37 -0.38	-0.04 -0.14	D R
046xd4=D4S395	0.130	-3.81 -3.86	-3.56 -3.58	-2.80 -2.71	-2.05 -1.92	-0.96 -0.92	-0.34 -0.37	-0.07 -0.09	D R
218xh8=D4S421	0.110	-8.18 -4.35	-7.38 -3.74	-5.41 -2.32	-3.82 -1.28	-1.85 -0.20	-0.77 0.17	-0.22 0.14	D R
164wd10=D4S407	0.140	10.97 -7.63	-9.92 -7.00	-7.17 -4.98	-5.05 -3.22	-2.38 -1.26	-0.92 -0.38	-0.21 -0.04	D R
256za9=D4S429	0.150	-4.78 -7.64	-4.33 -7.18	-3.58 -5.46	-3.08 -3.78	-1.88 -1.72	-0.73 -0.62	-0.10 -0.11	D R
225xb10=D4S424	0.150	-6.39 -6.03	-5.86 -5.72	-4.59 -4.36	-3.48 -2.94	-1.77 -1.24	-0.75 -0.41	-0.19 -0.06	D R
196xe1=D4S413	0.090	-6.70 -5.62	-6.05 -5.20	-4.52 -4.26	-3.40 -3.25	-1.84 -1.61	-0.77 -0.65	-0.20 -0.16	D R
200vb10=D4S417	0.080	-5.96 -2.66	-5.43 -2.48	-4.19 -1.86	-3.31 -1.32	-1.93 -0.64	-0.87 -0.26	-0.24 -0.06	D R
070ya9=D4S621	0.060	-3.07 -4.63	-2.60 -4.43	-1.71 -3.72	-1.07 -2.80	-0.20 -1.30	0.09 -0.47	0.09 -0.08	D R
197xa11=D4S415	0.140	-6.77 -6.74	-5.48 -6.30	-3.62 -4.91	-2.51 -3.48	-1.21 -1.53	-0.45 -0.54	-0.08 -0.09	D R
165xc11=D4S408	0.140	-5.85 -3.35	-5.43 -3.10	-4.04 -2.32	-2.73 -1.60	-1.13 -0.69	-0.36 -0.22	-0.07 -0.02	D R
238ve3=D4S426		-5.65 -5.40	-5.04 -5.13	-3.62 -3.97	-2.49 -2.75	-1.05 -1.22	-0.31 -0.44	-0.03 -0.09	D R

## chromosome 5

marqueur	distance (morgans)	0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
pMLZ7.5=D5S120	0.000	-2.50 -0.71	-2.39 -0.61	-1.89 -0.32	-1.29 -0.11	-0.51 0.07	-0.15 0.09	-0.02 0.03	D R
pD1=D5	0.000	-2.56 -2.02	-2.33 -2.01	-1.78 -1.92	-1.36 -1.64	-0.83 -0.89	-0.47 -0.37	-0.20 -0.09	D R
028xb12=D5S392	0.090	-3.14 -4.11	-2.65 -3.92	-1.50 -3.20	-0.78 -2.31	-0.14 -1.06	0.04 -0.40	0.01 -0.09	D R
154xg3=D5S406	0.130	-5.62 -5.50	-4.23 -4.95	-2.73 -3.25	-1.76 -1.91	-0.72 -0.53	-0.29 -0.04	-0.16 0.00	D R
255xb9=D5S432	0.130	-2.89 -0.15	-2.44 0.10	-1.27 0.63	-0.46 0.89	0.26 0.91	0.36 0.59	0.14 0.20	D R
193xe11=D5S411	0.140	-4.24 -2.66	-3.61 -2.63	-2.21 -2.40	-1.25 -1.95	-0.33 -0.93	-0.03 -0.32	-0.00 -0.08	D R
238well=D5S426	0.150	-3.99 -6.01	-3.61 -5.69	-2.40 -4.38	-1.45 -3.06	-0.48 -1.37	-0.12 -0.50	-0.02 -0.11	D R
163xa11=D5S407	0.100	-7.99 -4.18	-6.96 -3.78	-4.66 -2.43	-3.06 -1.23	-1.11 -0.09	-0.19 0.19	0.04 0.11	D R
M4=D5S6	0.700	-5.15 -2.34	-4.53 -1.98	-2.98 -1.17	-1.91 -0.67	-0.80 -0.21	-0.28 -0.05	-0.06 -0.01	D R
p105-798=D5S78	0.400	-1.36 -0.84	-1.23 -0.80	-0.84 -0.67	-0.51 -0.52	-0.06 -0.28	0.15 -0.13	0.10 -0.03	D R

p105-153=D5S39	0.000	-3.08 -3.25	-2.95 -3.06	-2.39 -2.34	-1.71 -1.66	-0.78 -0.81	-0.29 -0.33	-0.06 -0.08	D R
214zg9=D5S424	0.120	-3.90 -4.25	-3.60 -3.97	-2.75 -3.16	-1.96 -2.35	-0.91 -1.09	-0.33 -0.41	-0.05 -0.09	D R
238zf4=D5S428	0.140	-3.56 -4.79	-3.12 -4.24	-1.77 -2.58	-0.54 -1.36	0.68 -0.24	0.88 0.08	0.50 0.07	D R
184yb6=D5S409	0.090	-3.11 -4.19	-2.71 -4.01	-1.94 -3.11	-1.26 -2.14	-0.33 -0.95	0.10 -0.35	0.19 -0.07	D R
210vd6=D5S421	0.110	-1.49 -3.76	-1.37 -3.32	-0.87 -2.08	-0.34 -1.17	0.30 -0.25	0.48 0.04	0.34 0.05	D R
214yg1=D5S490	0.070	-3.26 -4.36	-2.50 -3.84	-1.59 -2.40	-1.01 -1.34	-0.25 -0.30	0.04 0.04	0.08 0.05	D R
042xd12=D5S393	0.070	-3.53 -2.30	-2.95 -1.93	-2.07 -1.01	-1.40 -0.43	-0.59 0.06	-0.22 0.14	-0.07 0.06	D R
263wg5=D5S436	0.080	-3.70 -7.78	-2.95 -7.09	-1.43 -5.26	-0.46 -3.66	0.41 -1.61	0.54 -0.56	0.31 -0.11	D R
329tf5=D5S673	0.010	-3.44 -3.97	-2.81 -3.53	-1.57 -2.27	-0.82 -1.21	0.05 -0.17	0.39 0.11	0.32 0.07	D R
191xd8=D5S410	0.050	-0.44 -5.84	-0.31 -5.50	0.08 -4.42	0.35 -3.25	0.63 -1.57	0.61 -0.62	0.33 -0.14	D R
198well1=D5S412	0.030	-3.32 -7.26	-2.52 -6.69	-0.83 -5.10	0.18 -3.65	0.93 -1.61	0.91 -0.55	0.50 -0.09	D R
211yc7=D5S422	0.070	-2.28 -6.03	-1.91 -5.44	-0.98 -3.95	-0.15 -2.79	0.61 -1.36	0.60 -0.54	0.27 -0.13	D R
203xa7=D5S415		-6.19 -8.72	-5.11 -8.09	-2.86 -6.33	-1.33 -4.66	0.13 -2.27	0.49 -0.91	0.31 -0.21	D R

## chromosome 6

marqueur	distance (morgans)	θ							
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
092xb7=D6S344	0.130	-5.11 -4.66	-4.49 -4.23	-3.25 -2.92	-2.41 -1.81	-1.27 -0.67	-0.57 -0.24	-0.19 -0.10	D R
265zh9=D6S309	0.170	-5.24 -4.82	-4.90 -4.36	-3.89 -3.12	-2.89 -2.14	-1.47 -1.00	-0.72 -0.39	-0.33 -0.09	D R
056xel=D6S260	0.160	-5.56 -4.40	-4.41 -3.89	-2.59 -2.45	-1.43 -1.33	-0.34 -0.21	0.03 0.16	0.04 0.12	D R
158ye9=D6S276	0.010	-7.73 -6.04	-7.07 -5.61	-5.65 -4.28	-4.47 -2.91	-2.51 -1.23	-1.11 -0.40	-0.31 -0.06	D R
pCH6=D6S10	0.150	-3.55 -2.57	-3.22 -2.42	-2.32 -1.92	-1.58 -1.38	-0.70 -0.55	-0.25 -0.15	-0.05 -0.02	D R
238zf4=D6S426	0.130	-5.90 -3.02	-5.22 -2.66	-3.72 -1.70	-2.62 -0.99	-1.10 -0.29	-0.32 -0.05	-0.04 0.02	D R
301wb9=D6S452	0.160	-6.73 -3.59	-5.69 -3.27	-3.92 -2.04	-2.72 -0.99	-1.21 -0.00	-0.33 0.22	0.03 0.12	D R
198yc11=D6S286	0.090	-4.33 -5.60	-3.85 -5.34	-2.69 -4.41	-1.82 -3.29	-0.79 -1.54	-0.24 -0.56	-0.01 -0.09	D R
317zb1=D6S462	0.120	-3.17 -2.86	-3.01 -2.34	-2.52 -1.09	-1.97 -0.34	-0.93 0.20	-0.31 0.22	-0.04 0.08	D R

190yf10=D6S283	0.110	-3.48 -4.19	-3.25 -3.49	-2.55 -1.81	-1.90 -0.71	-0.79 0.26	-0.10 0.45	0.12 0.23	D R
059xh8=D6S261	0.100	-4.18 -3.82	-3.75 -3.23	-2.80 -1.85	-1.97 -0.91	-0.67 -0.03	-0.05 0.19	0.06 0.10	D R
059yd6=D6S262	0.160	-4.07 -4.49	-3.67 -3.99	-2.59 -2.53	-1.42 -1.41	0.00 -0.27	0.51 0.10	0.39 0.09	D R
254xhl=D6S314	0.170	-3.71 -6.56	-2.76 -5.76	-1.56 -3.75	-0.94 -2.29	-0.02 -0.80	0.37 -0.18	0.31 0.01	D R
211yb10=D6S415	0.070	-6.19 -4.16	-5.48 -3.70	-3.92 -2.47	-2.82 -1.56	-1.35 -0.61	-0.40 -0.20	0.02 -0.04	D R
242zg5=D6S305	0.120	-5.55 -4.32	-4.93 -3.95	-3.47 -3.02	-2.35 -2.21	-0.98 -0.96	-0.31 -0.35	-0.07 -0.11	D R
079zb7=D6S264	0.090	-3.53 -3.41	-3.26 -2.98	-2.31 -1.83	-1.36 -0.93	-0.25 -0.11	0.16 0.08	0.14 0.03	D R
290xf5=D6S446	0.130	-1.91 -1.26	-1.79 -1.17	-1.24 -0.96	-0.67 -0.75	-0.05 -0.30	0.10 -0.09	0.04 -0.04	D R
176xh8=D6S281		-4.19 -1.86	-3.78 -1.78	-2.74 -1.52	-1.91 -1.20	-0.90 -0.52	-0.40 -0.15	-0.15 -0.05	D R

## chromosome 7

marqueur	distance (morgans)	0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
254yc9=D7S531	0.100	-3.82 -3.83	-2.97 -3.37	-1.46 -1.99	-0.54 -0.89	0.44 0.13	0.62 0.34	0.33 0.19	D R
049xe3=D7S481	0.110	-6.39 -8.42	-5.36 -7.55	-3.27 -5.32	-1.91 -3.39	-0.35 -1.20	0.24 -0.27	0.25 0.03	D R
281vc9=D7S664	0.160	-5.65 -4.02	-4.78 -3.78	-3.24 -2.93	-2.23 -2.12	-1.05 -1.04	-0.41 -0.41	-0.11 -0.09	D R
162xa7=D7S493	0.120	-5.27 -6.72	-4.70 -6.14	-3.31 -4.21	-2.20 -2.53	-0.90 -0.82	-0.29 -0.15	-0.07 0.04	D R
pRMU7.4=D7S370	0.080	-3.96 -1.04	-3.63 -0.91	-2.95 -0.54	-2.34 -0.24	-1.26 0.04	-0.54 0.11	-0.14 0.07	D R
087yd11=D7S484	0.190	0.41 -1.32	0.49 -1.11	0.64 -0.58	0.66 -0.25	0.49 0.00	0.19 0.04	-0.08 0.02	D R
238vb12=D7S519	0.040	-4.16 -6.17	-3.67 -5.94	-2.63 -4.98	-1.80 -3.73	-0.79 -1.83	-0.35 -0.71	-0.19 -0.13	D R
pTHH28=D7S371	0.050	-3.89 -3.54	-3.41 -3.38	-2.35 -2.86	-1.60 -2.30	-0.77 -1.24	-0.33 -0.49	-0.08 -0.08	D R
199vh8=D7S502	0.130	-6.50 -5.11	-5.79 -4.79	-4.06 -3.61	-2.68 -2.48	-1.15 -1.09	-0.46 -0.40	-0.15 -0.09	D R
286xf9=D7S669	0.080	-6.24 -6.22	-5.60 -5.72	-3.91 -4.22	-2.55 -2.99	-1.00 -1.47	-0.28 -0.61	-0.04 -0.15	D R
248ta5=D7S524	0.190	-4.81 -1.97	-4.35 -1.74	-3.33 -1.09	-2.60 -0.59	-1.49 -0.09	-0.61 0.06	-0.14 0.05	D R
225xg9=D7S518	0.140	-6.50 -5.39	-5.90 -4.86	-4.18 -3.36	-2.68 -2.13	-0.98 -0.82	-0.26 -0.26	-0.03 -0.05	D R
098xg9=D7S486	0.090	-6.02 -1.37	-5.41 -1.19	-4.19 -0.65	-3.27 -0.20	-1.92 0.23	-0.92 0.27	-0.31 0.12	D R

249xf9=D7S530	0.120	-5.31 -4.01	-4.72 -3.40	-3.12 -1.92	-1.88 -0.91	-0.50 0.00	0.06 0.20	0.14 0.09	D R
168xc3=D7S495	0.120	-3.62 -4.48	-3.12 -3.86	-2.15 -2.21	-1.54 -1.00	-0.91 0.16	-0.41 0.44	-0.14 0.24	D R
277zf5=D7S661	0.110	-2.97 -3.07	-2.51 -2.76	-1.52 -1.91	-0.82 -1.25	-0.08 -0.48	0.18 -0.13	0.16 -0.01	D R
074xg5=D7S483	0.140	-4.25 -2.43	-3.76 -2.26	-2.56 -1.54	-1.56 -0.70	-0.44 0.16	-0.01 0.32	0.06 0.17	D R
224xh4=D7S550		-5.90 -4.38	-5.48 -3.95	-4.20 -2.53	-3.04 -1.36	-1.58 -0.19	-0.77 0.15	-0.30 0.11	D R
<b>chromosome 8</b>									
marqueur	distance (morgans)	0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
143xd8=D8S264	0.100	-4.32 -6.73	-3.36 -6.17	-1.53 -4.64	-0.44 -3.25	0.49 -1.43	0.58 -0.48	0.28 -0.07	D R
198wd2=D8S277	0.090	-9.67 -5.83	-8.62 -5.41	-6.08 -4.11	-4.18 -2.84	-1.92 -1.26	-0.70 -0.47	-0.13 -0.12	D R
144zb2=D8S265	0.130	-6.77 -5.13	-6.11 -4.62	-4.50 -3.19	-3.25 -2.08	-1.67 -0.87	-0.72 -0.30	-0.19 -0.06	D R
123xg5=D8S261	0.080	-5.61 -3.70	-5.06 -3.22	-3.88 -2.01	-2.91 -1.10	-1.38 -0.18	-0.45 0.12	-0.05 0.09	D R
234yh10=D8S298	0.170	-4.04 -3.60	-3.69 -3.12	-2.74 -1.99	-1.94 -1.17	-0.89 -0.32	-0.32 -0.02	-0.06 0.02	D R
238yh12=D8S283	0.110	-7.58 -3.63	-6.46 -3.46	-4.30 -2.84	-2.74 -2.17	-0.92 -0.98	-0.18 -0.34	0.01 -0.10	D R
255yb9=D8S285	0.090	-2.89 -0.24	-2.44 0.03	-1.27 0.62	-0.46 0.91	0.26 0.93	0.36 0.61	0.14 0.21	D R
114xe7=D8S260	0.100	-7.61 -7.62	-6.74 -6.72	-4.71 -4.57	-2.97 -2.98	-0.91 -1.28	-0.08 -0.51	0.10 -0.16	D R
203wc1=D8S279	0.110	-2.65 -4.47	-2.32 -4.09	-1.61 -3.27	-1.14 -2.63	-0.60 -1.50	-0.30 -0.69	-0.11 -0.20	D R
179yf6=D8S273	0.080	-4.83 -4.95	-4.35 -4.31	-3.18 -2.87	-2.41 -1.86	-1.55 -0.81	-0.79 -0.34	-0.22 -0.12	D R
077ya5=D8S257	0.080	-1.85 -5.95	-1.68 -5.53	-1.20 -4.37	-0.85 -3.21	-0.38 -1.48	-0.06 -0.55	0.06 -0.12	D R
192xc5=D8S276	0.090	-4.30 -7.06	-3.63 -6.54	-2.17 -5.12	-1.15 -3.82	-0.05 -2.00	0.33 -0.88	0.24 -0.24	D R
205yh4=D8S281	0.120	-3.01 -3.14	-2.47 -2.92	-1.54 -2.08	-0.95 -1.28	-0.26 -0.37	0.03 -0.04	0.06 0.01	D R
151ye3=D8S266	0.070	-4.20 -5.34	-4.00 -5.12	-3.33 -4.27	-2.55 -3.16	-1.23 -1.37	-0.53 -0.46	-0.23 -0.09	D R
248td9=D8S284	0.110	-3.50 -5.10	-3.07 -4.57	-2.13 -2.94	-1.49 -1.48	-0.77 -0.09	-0.40 0.26	-0.22 0.17	D R
175xb4=D8S272		-0.34 -2.15	-0.26 -1.83	0.03 -0.74	0.27 0.06	0.47 0.66	0.35 0.56	0.12 0.20	D R

## chromosome 9

marqueur	distance (morgans)	$\theta$							D	R
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4		
a123xg1=D9S288	0.130	-9.43 -5.48	-7.90 -5.12	-5.01 -3.98	-3.28 -2.80	-1.43 -1.14	-0.50 -0.36	-0.08 -0.06	D	R
158xf12=D9S168	0.090	-8.27 -5.48	-7.40 -5.13	-5.33 -3.98	-3.89 -2.75	-1.95 -1.19	-0.69 -0.44	-0.10 -0.10	D	R
051xd6=D9S156	0.140	-7.43 -5.69	-6.72 -5.27	-4.86 -4.05	-3.43 -2.73	-1.67 -0.98	-0.59 -0.20	-0.07 0.04	D	R
186xc3=D9S171	0.090	0.51 -4.03	0.67 -3.75	1.08 -2.83	1.34 -1.75	1.37 -0.41	1.04 0.09	0.52 0.13	D	R
087yd3=D9S161	0.130	-0.61 0.62	-0.46 0.75	-0.15 1.03	-0.04 1.14	-0.06 1.00	0.03 0.65	0.08 0.26	D	R
280th5=D9S273	0.130	-3.80 -3.75	-3.30 -3.42	-2.22 -2.44	-1.46 -1.33	-0.39 -0.08	0.17 0.25	0.23 0.17	D	R
025yb2=D9S153	0.150	-2.46 -2.18	-1.82 -2.13	-0.69 -1.87	-0.07 -1.34	0.43 -0.39	0.46 0.01	0.27 0.07	D	R
183xh10=D9S257	0.130	-5.38 -4.60	-4.87 -4.29	-3.80 -3.34	-2.88 -2.28	-1.43 -0.78	-0.50 -0.14	-0.05 0.03	D	R
225xf10=D9S176	0.150	-4.00 -3.27	-3.73 -2.92	-2.64 -1.99	-1.43 -1.25	-0.05 -0.42	0.41 -0.08	0.29 0.02	D	R
297wb1=D9S279	0.110	-4.20 -1.80	-3.80 -1.61	-2.75 -1.05	-1.94 -0.59	-0.96 -0.11	-0.41 0.04	-0.12 0.03	D	R
193yg5=D9S195	0.130	-2.46 -2.00	-2.07 -1.89	-1.36 -1.35	-0.94 -0.84	-0.51 -0.29	-0.33 -0.08	-0.20 -0.02	D	R
a131yg9=D9S290	0.070	-4.67 -3.70	-3.93 -3.44	-2.52 -2.53	-1.65 -1.73	-0.77 -0.77	-0.37 -0.30	-0.14 -0.07	D	R
122xf4=D9S164	0.140	-3.65 -2.31	-3.31 -1.83	-2.51 -0.71	-1.64 0.04	-0.54 0.61	-0.06 0.55	0.04 0.22	D	R
073yb11=D9S158	0.030	-4.49 -3.13	-3.90 -3.01	-2.69 -2.57	-1.88 -1.97	-0.95 -0.85	-0.42 -0.24	-0.13 -0.03	D	R
pEKZ-19.3=D9S17		-4.40 -3.24	-4.11 -2.92	-3.11 -2.02	-2.22 -1.36	-1.07 -0.62	-0.42 -0.24	-0.09 -0.06	D	R

## chromosome 10

marqueur	distance (morgans)	$\theta$							D	R
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4		
207wd12=D10S249	0.180	-4.44 -4.32	-3.89 -3.95	-2.90 -3.00	-2.19 -2.13	-1.04 -0.88	-0.32 -0.28	-0.02 -0.05	D	R
063xf4=D10S189	0.120	-1.94 -3.29	-1.67 -3.10	-0.99 -2.50	-0.55 -1.72	-0.11 -0.65	0.03 -0.16	0.03 0.02	D	R
214yc9=D10S547	0.080	-5.60 -8.59	-5.04 -7.81	-3.82 -6.09	-2.72 -4.61	-1.24 -2.32	-0.46 -0.95	-0.08 -0.22	D	R
066xa1=D10S191	0.160	-5.81 -2.20	-4.89 -1.85	-3.33 -1.17	-2.21 -0.69	-0.87 -0.17	-0.19 0.03	0.02 0.03	D	R
119xh12=D10S197	0.180	-6.18 -6.88	-5.60 -6.37	-4.14 -4.85	-3.06 -3.40	-1.60 -1.47	-0.75 -0.52	-0.28 -0.11	D	R
240xa9=D10S220	0.070	-7.14	-6.25	-4.31	-2.80	-1.12	-0.36	-0.07	D	

		-4.41	-3.99	-2.80	-1.84	-0.78	-0.28	-0.07	R
pTB10.163=D10S22	0.070	-3.37 -0.66	-2.84 -0.51	-1.82 -0.15	-1.01 0.07	-0.16 0.21	0.05 0.17	-0.00 0.06	D R
pTB10.171=D10S19	0.200	0.17 -1.49	0.28 -1.50	0.51 -1.45	0.62 -1.16	0.59 -0.54	0.41 -0.21	0.20 -0.06	D R
186xe5=D10S210	0.170	-3.64 -2.47	-2.93 -2.40	-1.38 -2.09	-0.42 -1.59	0.41 -0.67	0.54 -0.20	0.29 -0.03	D R
155zc3=D10S201	0.070	-9.38 -4.33	-8.41 -4.09	-6.32 -3.27	-4.67 -2.25	-2.48 -0.82	-1.11 -0.22	-0.33 -0.03	D R
094tc9=D10S192	0.160	-6.51 -5.63	-5.75 -5.29	-3.84 -4.19	-2.37 -2.92	-0.68 -1.15	0.07 -0.30	0.20 0.01	D R
065yh11=D10S190	0.180	-4.02 -4.51	-3.71 -4.35	-2.91 -3.59	-2.17 -2.54	-1.08 -1.00	-0.39 -0.27	-0.05 0.01	D R
023xc3=D10S186	0.150	-6.12 -1.22	-5.43 -1.08	-3.98 -0.62	-2.91 0.05	-1.42 0.72	-0.50 0.64	-0.06 0.28	D R
198zb4=D10S212		-3.42 -4.91	-2.98 -4.75	-2.04 -3.94	-1.38 -2.82	-0.63 -1.27	-0.24 -0.41	-0.06 -0.03	D R

## chromosome 11

marqueur	distance (morgans)	0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
Ty-7=THD11	0.000	-3.70 -2.50	-3.26 -2.25	-2.15 -1.57	-1.33 -1.04	-0.50 -0.46	-0.15 -0.17	-0.03 -0.04	D R
phins310=INSD11	0.000	-8.11 -7.75	-7.37 -6.81	-5.28 -4.90	-3.62 -3.22	-1.54 -1.31	-0.54 -0.44	-0.15 -0.09	D R
217yb10=D11S922	0.130	-10.53 -7.82	-9.65 -7.12	-7.06 -5.30	-4.96 -3.58	-2.30 -1.55	-0.90 -0.57	-0.24 -0.13	D R
240vh2=D11S932	0.090	-9.60 -8.62	-8.77 -8.04	-6.67 -6.24	-4.95 -4.49	-2.61 -2.18	-1.14 -0.89	-0.31 -0.21	D R
022th2=D11S899	0.090	-6.54 -7.99	-5.44 -6.76	-3.57 -4.48	-2.34 -2.78	-0.96 -1.01	-0.29 -0.28	-0.01 -0.02	D R
234xc3=D11S929	0.100	-11.40 -8.00	-9.85 -7.45	-6.84 -5.79	-4.78 -4.17	-2.20 -1.86	-0.73 -0.66	-0.06 -0.13	D R
109ya1=D11S907	0.140	-6.70 -4.99	-5.87 -4.52	-4.09 -3.29	-2.72 -2.21	-0.98 -0.82	-0.17 -0.20	0.08 -0.02	D R
105xb10=D11S905	0.170	-5.34 -3.59	-4.71 -3.22	-3.36 -2.24	-2.36 -1.34	-0.92 -0.28	-0.07 0.05	0.19 0.05	D R
164zf12=D11S913	0.090	-4.78 -5.33	-3.83 -5.00	-1.81 -4.10	-0.60 -3.14	0.43 -1.58	0.63 -0.65	0.40 -0.15	D R
185ya1=D11S916	0.100	-6.41 -7.88	-4.73 -7.29	-2.57 -5.50	-1.23 -3.91	0.04 -1.89	0.39 -0.76	0.26 -0.18	D R
063yg1=D11S901	0.120	-7.16 -6.46	-6.09 -5.50	-3.59 -3.81	-1.90 -2.53	-0.24 -1.07	0.34 -0.36	0.29 -0.06	D R
198yb4=D11S917	0.080	-4.70 -6.20	-4.25 -5.46	-3.26 -4.21	-2.44 -3.08	-1.02 -1.39	-0.18 -0.49	0.10 -0.10	D R
225yb4=D11S927	0.120	-6.12 -3.96	-5.54 -3.77	-4.18 -3.20	-3.08 -2.45	-1.40 -1.12	-0.39 -0.40	0.02 -0.08	D R
267yh5=D11S939	0.110	-3.10	-2.85	-2.07	-1.27	-0.28	0.11	0.14	D

		-0.99	-0.89	-0.38	0.08	0.42	0.35	0.13	R
240yel=D11S933	0.080	-1.51 -2.25	-1.40 -2.12	-1.16 -1.71	-1.05 -1.26	-0.76 -0.64	-0.27 -0.31	-0.05 -0.13	D R
157xh6=D11S912	0.070	-6.11 -6.58	-5.52 -6.01	-3.80 -4.56	-2.48 -3.41	-1.09 -1.69	-0.46 -0.69	-0.15 -0.19	D R
154yh2=D11S910		-5.15 -4.45	-4.33 -3.46	-2.62 -2.09	-1.57 -1.30	-0.53 -0.53	-0.09 -0.19	0.04 -0.04	D R

## chromosome 12

marqueur	distance (morgans)	8							
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
303xd9=D12S352	0.140	-6.07 -6.32	-4.92 -5.49	-3.49 -4.11	-2.72 -2.91	-1.50 -1.19	-0.61 -0.35	-0.16 -0.03	D R
217xa7=D12S99	0.080	-6.96 -6.52	-6.12 -5.39	-4.30 -3.25	-2.93 -1.84	-1.24 -0.46	-0.45 0.01	-0.14 0.04	D R
026tb5=D12S77	0.160	-4.96 -3.90	-4.41 -3.46	-3.24 -2.34	-2.41 -1.50	-1.19 -0.57	-0.49 -0.14	-0.16 0.01	D R
205xg3=D12S310	0.160	-1.44 -1.56	-1.32 -1.32	-0.91 -0.73	-0.56 -0.34	-0.17 0.00	-0.04 0.07	-0.01 0.03	D R
135xe3=D12S87	0.106	-3.07 -3.51	-1.87 -2.83	-0.09 -1.26	0.98 -0.25	1.61 0.59	1.25 0.67	0.49 0.34	D R
345xf1=D12S1701	0.021	2.50 -2.22	2.70 -1.88	3.02 -0.98	3.02 -0.40	2.48 0.03	1.57 0.08	0.57 0.03	D R
294wc5=D12S339	0.010	-2.85 -2.54	-1.98 -1.47	-0.74 0.31	0.04 1.20	0.74 1.60	0.71 1.18	0.20 0.46	D R
b347vb9=D12S1677	0.097	-3.53 -1.94	-2.89 -1.01	-1.62 0.44	-0.76 1.11	0.10 1.37	0.28 1.01	0.09 0.40	D R
112yf4=D12S83	0.077	-5.00 -3.26	-4.35 -2.41	-2.75 -0.56	-1.60 0.51	-0.52 1.19	-0.16 0.98	-0.05 0.40	D R
102xd6=D12S80	0.047	-2.06 -2.42	-1.62 -2.07	-1.04 -1.12	-0.73 -0.43	-0.40 0.21	-0.23 0.32	-0.13 0.16	D R
mfdl55=D12S64	0.037	-5.45 -1.01	-4.63 -0.59	-2.77 0.47	-1.47 1.11	-0.30 1.39	0.04 1.00	0.04 0.36	D R
UT5627=D12S824	0.001	-4.82 -1.02	-3.56 -0.83	-1.63 -0.31	-0.64 0.03	0.10 0.26	0.20 0.20	0.08 0.06	D R
a054xf1=D12S1708	0.007	-5.23 0.73	-4.33 0.92	-2.67 1.38	-1.49 1.62	-0.32 1.56	0.05 1.09	0.06 0.43	D R
b320vd1=D12S1667	0.001	-6.71 0.22	-5.64 0.56	-3.42 1.44	-1.90 1.92	-0.46 1.95	0.00 1.35	0.06 0.52	D R
GATA4B09=D12S379	0.013	-4.07 0.91	-3.52 1.07	-2.28 1.47	-1.46 1.67	-0.65 1.53	-0.28 1.03	-0.10 0.40	D R
102xg9=D12S81	0.013	-6.59 -0.55	-5.65 -0.19	-3.78 0.68	-2.60 1.21	-1.36 1.41	-0.66 1.04	-0.23 0.42	D R
158yb4=D12S88	0.007	-4.16 -1.12	-3.48 -0.87	-1.92 -0.17	-0.83 0.32	0.08 0.67	0.23 0.58	0.09 0.25	D R
107xc11=D12S82	0.001	-3.85 0.32	-3.14 0.59	-1.97 1.20	-1.40 1.46	-0.82 1.35	-0.29 0.89	-0.07 0.31	D R
a066yb5=D12S1717	0.018	-4.03	-3.43	-2.31	-1.68	-1.00	-0.39	-0.11	D

		0.88	1.18	1.80	2.04	1.78	1.12	0.38	R
224xf12=D12S322	0.001	-6.66 -2.73	-5.43 -2.37	-3.19 -1.39	-1.92 -0.68	-0.72 -0.04	-0.22 0.08	-0.04 -0.01	D R
077yc1=D12S1345	0.001	-6.36 -4.42	-5.49 -4.06	-3.66 -2.99	-2.41 -2.07	-1.00 -0.97	-0.26 -0.42	0.04 -0.15	D R
207vel=D12S95	0.057	-6.20 -0.29	-5.38 0.10	-3.52 1.02	-2.10 1.49	-0.53 1.52	0.05 1.01	0.13 0.35	D R
a65yd5=D12S1716	0.012	-10.90 -2.68	-9.35 -2.11	-6.01 -0.73	-3.66 0.09	-1.34 0.63	-0.42 0.56	-0.14 0.22	D R
b293ye5=D12S1657	0.035	-0.92 0.66	-0.62 0.78	-0.02 1.06	0.28 1.21	0.43 1.15	0.34 0.82	0.15 0.32	D R
a114vh1=D12S1588	0.012	-1.33 -0.98	-1.13 -0.73	-0.67 -0.15	-0.39 0.18	-0.13 0.36	-0.02 0.26	0.00 0.08	D R
GATA15A03=D12S393	0.001	-2.66 0.99	-1.80 1.18	-0.16 1.59	0.68 1.71	1.15 1.43	0.92 0.89	0.41 0.30	D R
UT7506=D12S836	0.001	-4.62 0.54	-4.04 0.72	-2.51 1.17	-1.22 1.41	0.01 1.34	0.31 0.90	0.19 0.31	D R
094ya9=D12S1706	0.007	-3.39 -1.23	-2.72 -0.88	-1.36 0.01	-0.51 0.55	0.20 0.84	0.30 0.65	0.16 0.24	D R
298xe5=D12S346	0.005	-10.10 -2.17	-8.77 -1.76	-5.52 -0.80	-3.25 -0.25	-1.04 0.08	-0.20 0.04	-0.02 -0.04	D R
198wc3=D12S306	0.001	-2.98 0.36	-2.23 0.51	-1.16 0.86	-0.67 1.02	-0.29 0.94	-0.13 0.63	-0.04 0.22	D R
263zd1=D12S332	0.005	-7.91 -2.00	-6.72 -1.59	-4.26 -0.52	-2.71 0.15	-1.21 0.62	-0.51 0.54	-0.15 0.22	D R
a85xh9=D12S1727	0.014	-8.95 -2.74	-7.53 -2.37	-4.90 -1.45	-3.05 -0.84	-1.09 -0.30	-0.27 -0.13	-0.01 -0.08	D R
PAH=PAHD12	0.001	-8.57 -0.80	-7.41 -0.45	-4.86 0.49	-2.97 1.06	-0.95 1.24	-0.11 0.87	0.04 0.31	D R
a196zg5=D12S1607 <sup>2</sup>	0.018	-6.75 -2.75	-5.65 -2.21	-3.70 -0.98	-2.56 -0.27	-1.36 0.20	-0.69 0.20	-0.28 0.07	D R
GATA6H09=D12S1030	0.001	-3.60 -0.82	-2.76 -0.41	-1.58 0.57	-1.01 1.10	-0.49 1.27	-0.26 0.93	-0.12 0.38	D R
214xc9=D12S318	0.014	-6.42 -0.32	-5.85 -0.13	-4.26 0.41	-2.98 0.79	-1.47 0.96	-0.63 0.70	-0.18 0.25	D R
026tf3=D12S78	0.001	-4.45 0.26	-3.85 0.51	-2.70 1.16	-1.83 1.54	-0.72 1.58	-0.19 1.12	-0.04 0.44	D R
291wd9=D12S338	0.016	-6.29 -1.93	-5.14 -1.44	-2.89 -0.10	-1.54 0.74	-0.24 1.17	0.21 0.84	0.16 0.30	D R
UT638=D12S800	0.006	-10.18 -3.55	-8.65 -2.92	-5.81 -1.26	-3.88 -0.20	-1.60 0.55	-0.51 0.54	-0.09 0.22	D R
a141zh1=D12S1597	0.011	-6.53 -1.79	-5.59 -1.31	-3.71 -0.09	-2.40 0.66	-0.83 1.08	-0.17 0.82	-0.01 0.30	D R
UT5891=D12S826	0.021	-0.24 0.70	-0.21 0.66	-0.12 0.50	-0.06 0.34	-0.00 0.13	0.01 0.04	0.00 0.01	D R

<sup>2</sup> Ce marqueur a souvent été ignoré dans les analyses de liaison et l'étude d'association d'haplotypes. Dans ce cas une distance de 0,019 M séparant D12S1030 et D12S318 a été fixée.

086xd7=D12S330	0.001	-5.16 -1.44	-4.13 -1.03	-2.51 0.06	-1.56 0.79	-0.43 1.22	0.01 0.96	0.03 0.40	D R
a191xh9=D12S1605	0.012	-3.05 -0.39	-2.52 -0.06	-1.31 0.69	-0.54 1.09	0.17 1.14	0.36 0.77	0.21 0.26	D R
116xb8=D12S84	0.016	-8.43 -1.91	-6.90 -1.41	-4.58 -0.15	-2.98 0.63	-1.12 1.09	-0.29 0.85	-0.03 0.31	D R
a106wh5=D12S1583	0.031	-5.01 -1.29	-3.86 -0.85	-2.07 0.36	-1.13 1.13	-0.33 1.52	-0.05 1.15	0.01 0.46	D R
067yc5=D12S79	0.001	-8.50 -1.62	-7.49 -1.14	-5.28 0.04	-3.54 0.72	-1.54 1.05	-0.62 0.78	-0.21 0.29	D R
b317yg1=D12S1665	0.001	-4.76 -0.58	-4.02 -0.22	-2.42 0.62	-1.24 1.07	-0.12 1.20	0.11 0.84	-0.00 0.30	D R
a142zc5=D12S369	0.030	-5.31 -0.97	-4.77 -0.45	-3.54 0.61	-2.37 1.11	-0.84 1.20	-0.15 0.83	0.04 0.29	D R
nosr=nosrD12	0.050	-5.64 -1.80	-4.89 -1.34	-3.14 -0.34	-1.95 0.24	-0.71 0.61	-0.23 0.52	-0.12 0.21	D R
351tb9=D12S366	0.001	-6.44 -1.99	-5.58 -1.53	-3.91 -0.39	-2.81 0.34	-1.42 0.83	-0.66 0.68	-0.30 0.26	D R
a081wa5=D12S1720	0.012	-6.18 -2.78	-5.29 -2.30	-3.68 -1.05	-2.50 -0.20	-1.06 0.49	-0.47 0.52	-0.25 0.22	D R
123xh2s=D12S86S	0.001	-8.48 -1.83	-7.29 -1.43	-5.03 -0.36	-3.55 0.35	-1.62 0.81	-0.58 0.66	-0.16 0.24	D R
123xh2=D12S86	0.059	-6.87 -0.51	-5.86 -0.22	-4.03 0.57	-2.85 1.05	-1.26 1.21	-0.43 0.86	-0.10 0.30	D R
a205wf5=D12S1612	0.065	-6.41 -1.52	-5.73 -0.90	-4.09 0.46	-3.01 1.17	-1.69 1.42	-0.94 1.01	-0.50 0.35	D R
294ze9=D12S342	0.040	-3.97 -2.35	-3.28 -1.80	-1.80 -0.47	-0.93 0.37	-0.25 0.92	-0.15 0.73	-0.20 0.27	D R
234tb10=D12S324	0.120	-7.47 -1.41	-6.90 -1.12	-5.26 -0.34	-3.86 0.20	-2.08 0.65	-1.01 0.61	-0.35 0.29	D R
a123xel=D12S367		-1.44 -1.68	-1.40 -1.59	-1.24 -1.28	-1.04 -0.95	-0.72 -0.51	-0.58 -0.25	-0.40 -0.09	D R

## chromosome 13

marqueur	distance (morgans)	0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
249xb1=D13S175	0.080	-4.73 -4.49	-3.82 -3.87	-2.38 -2.40	-1.58 -1.41	-0.74 -0.46	-0.31 -0.11	-0.13 -0.01	D R
248wc1=D13S221	0.130	-6.13 -6.57	-5.31 -6.08	-3.73 -4.47	-2.72 -2.98	-1.52 -1.24	-0.66 -0.42	-0.22 -0.08	D R
255ze9=D13S171	0.140	-3.81 -6.47	-3.51 -6.01	-2.37 -4.67	-1.44 -3.40	-0.41 -1.62	0.01 -0.64	0.09 -0.15	D R
210yg11=D13S263	0.080	-8.96 -8.77	-7.70 -8.18	-4.91 -6.42	-3.01 -4.69	-1.06 -2.22	-0.29 -0.86	-0.08 -0.19	D R
303zg5=D13S284	0.140	-7.57 -2.20	-6.92 -2.01	-5.26 -1.40	-3.77 -0.89	-1.71 -0.33	-0.62 -0.10	-0.16 -0.02	D R
093yel=D13S156	0.090	-4.90 -3.24	-4.35 -2.98	-3.02 -2.10	-2.06 -1.28	-0.80 -0.35	-0.25 -0.01	-0.11 0.03	D R

240wh2=D13S170	0.120	-3.84 -4.12	-3.27 -3.78	-2.14 -2.79	-1.43 -1.93	-0.47 -0.88	-0.08 -0.34	-0.09 -0.08	D R
065xe9=D13S154	0.110	-4.25 -5.60	-4.01 -4.83	-3.40 -2.75	-2.79 -1.28	-1.57 0.03	-0.68 0.30	-0.21 0.14	D R
135xb8=D13S158	0.080	-6.83 -6.72	-5.87 -6.08	-4.09 -4.09	-2.77 -2.52	-1.27 -0.88	-0.50 -0.22	-0.13 -0.03	D R
310yd5=D13S286	0.210	-3.95 -6.86	-3.54 -6.21	-2.32 -4.25	-1.29 -2.64	-0.13 -0.84	0.29 -0.09	0.23 0.08	D R
309va9=D13S285		-6.75 -5.48	-5.80 -4.83	-3.85 -3.10	-2.34 -1.73	-0.65 -0.29	0.04 0.22	0.13 0.18	D R

## chromosome 14

marqueur	distance (morgans)	$\theta$							
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
199zf4=D14S72	0.160	-6.74 -3.13	-6.23 -3.08	-4.88 -2.64	-3.72 -1.86	-1.90 -0.78	-0.72 -0.26	-0.13 -0.05	D R
242xa9=D14S80	0.130	-4.87 -1.86	-4.57 -1.69	-3.52 -1.07	-2.44 -0.40	-1.07 0.19	-0.41 0.21	-0.15 0.06	D R
191vel=D14S70	0.140	-4.22 0.16	-3.40 0.27	-2.02 0.52	-1.18 0.65	-0.32 0.64	0.02 0.44	0.09 0.18	D R
292wei=D14S276	0.120	-1.68 -1.83	-1.50 -1.49	-0.99 -0.65	-0.55 -0.14	-0.08 0.20	0.05 0.18	0.03 0.06	D R
058yh2=D14S63	0.110	-4.79 -3.12	-4.11 -2.77	-2.47 -1.83	-1.36 -1.15	-0.27 -0.45	0.12 -0.15	0.15 -0.03	D R
218zh4=D14S77	0.070	-5.73 -5.17	-4.76 -4.69	-2.72 -3.20	-1.42 -2.00	-0.18 -0.71	0.23 -0.16	0.21 0.01	D R
210zh4=D14S74	0.090	-5.24 -3.72	-4.64 -3.41	-2.96 -2.41	-1.62 -1.57	-0.30 -0.60	0.13 -0.17	0.14 -0.00	D R
164tb12=D14S68	0.140	-6.00 -4.93	-4.59 -4.32	-2.33 -2.66	-1.01 -1.45	0.18 -0.28	0.46 0.09	0.28 0.07	D R
260xbl=D14S81	0.120	-5.25 -5.42	-4.57 -4.91	-3.13 -3.40	-2.25 -2.15	-1.32 -0.80	-0.66 -0.25	-0.23 -0.09	D R
263wh9=D14S267	0.120	-8.37 -6.77	-7.14 -6.13	-5.17 -4.61	-3.61 -3.44	-1.65 -1.77	-0.65 -0.78	-0.20 -0.25	D R
a120xg5=D14S292		-6.24 -6.97	-5.75 -6.51	-4.59 -5.12	-3.48 -3.77	-1.70 -1.93	-0.66 -0.88	-0.13 -0.28	D R

## chromosome 15

marqueur	distance (morgans)	$\theta$							
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
273yf9=D15S128	0.130	-7.49 -3.52	-6.92 -3.14	-5.59 -2.05	-4.31 -1.19	-2.22 -0.26	-0.85 0.08	-0.17 0.08	D R
248vc5=D15S165	0.120	-6.99 -5.77	-6.50 -4.85	-4.94 -3.08	-3.54 -1.87	-1.84 -0.62	-0.90 -0.11	-0.33 0.00	D R
112xal=D15S118	0.150	-7.20 -3.36	-6.52 -3.02	-4.74 -2.05	-3.26 -1.33	-1.50 -0.54	-0.62 -0.18	-0.21 -0.04	D R
218yf12=D15S126	0.160	-8.38 -5.40	-7.59 -5.18	-5.34 -4.34	-3.60 -3.28	-1.62 -1.61	-0.64 -0.65	-0.23 -0.15	D R

205ye3=D15S153	0.110	-8.43 -6.51	-7.41 -6.06	-4.80 -4.64	-3.01 -3.35	-1.16 -1.71	-0.36 -0.76	-0.09 -0.24	D R
019tc9=D15S114	0.140	-2.70 -5.77	-2.40 -5.45	-1.58 -4.42	-0.97 -3.40	-0.41 -1.88	-0.23 -0.91	-0.12 -0.30	D R
224xe11=D15S127	0.150	-4.53 -6.26	-3.77 -5.89	-2.08 -4.80	-0.88 -3.70	0.37 -1.87	0.70 -0.73	0.44 -0.16	D R
309vg9=D15S207	0.100	-3.71 -3.87	-3.26 -3.69	-2.29 -2.99	-1.58 -2.24	-0.67 -1.15	-0.28 -0.49	-0.19 -0.13	D R
164zc9=D15S120		-6.29 -4.34	-5.35 -4.23	-3.53 -3.71	-2.08 -2.86	-0.50 -1.39	0.02 -0.53	-0.02 -0.13	D R

## chromosome 16

marqueur	distance (morgans)	0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
a139wg1=D16S521	0.170	-3.75 -4.04	-3.09 -3.35	-1.95 -1.59	-1.27 -0.50	-0.29 0.31	0.16 0.39	0.15 0.20	D R
113xe3=D16S407	0.110	-3.55 -4.18	-3.01 -3.74	-1.87 -2.62	-1.15 -1.59	-0.44 -0.38	-0.15 0.05	-0.05 0.08	D R
070yal=D16S405	0.140	-3.34 -1.59	-3.04 -1.53	-2.19 -1.31	-1.38 -1.03	-0.41 -0.56	-0.01 -0.23	0.07 -0.05	D R
238xb2=D16S420	0.150	-5.91 -4.87	-5.42 -4.16	-4.08 -2.46	-2.94 -1.30	-1.47 -0.18	-0.60 0.17	-0.14 0.11	D R
186xa3=D16S411	0.170	-10.27 -8.72	-9.67 -7.97	-7.71 -6.07	-5.66 -4.29	-2.97 -1.96	-1.39 -0.75	-0.44 -0.18	D R
137xf8=D16S408	0.110	-5.20 -4.37	-4.79 -3.90	-3.69 -2.76	-2.76 -1.91	-1.37 -0.91	-0.54 -0.38	-0.13 -0.11	D R
214zg5=D16s496	0.090	-5.56 -5.52	-5.20 -5.14	-4.41 -3.90	-3.67 -2.80	-2.34 -1.42	-1.23 -0.63	-0.45 -0.18	D R
a132xg9=D16S518	0.170	-7.83 -8.83	-6.97 -8.18	-5.04 -6.23	-3.59 -4.44	-1.68 -2.01	-0.63 -0.77	-0.13 -0.19	D R
249xc5=D16S422	0.170	-8.76 -6.40	-7.67 -6.04	-5.50 -4.70	-4.04 -3.15	-2.04 -1.21	-0.76 -0.35	-0.12 -0.05	D R
a135xg5=D16S520		-4.98 -3.37	-4.70 -3.22	-3.98 -2.56	-3.29 -1.83	-1.84 -0.84	-0.73 -0.31	-0.17 -0.07	D R

## chromosome 17

marqueur	distance (morgans)	0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
177xh6=D17S796	0.060	-4.16 -2.01	-3.84 -1.94	-2.58 -1.70	-1.43 -1.37	-0.25 -0.58	0.15 -0.17	0.16 -0.05	D R
225zc1=D17S804	0.120	-1.17 -2.74	-1.09 -2.61	-0.78 -2.11	-0.45 -1.60	-0.06 -0.88	0.06 -0.43	0.05 -0.15	D R
192yh2=D17S799	0.150	-2.11 -1.07	-1.86 -0.71	-1.20 0.19	-0.68 0.70	-0.09 0.88	0.10 0.59	0.08 0.19	D R
026vh7=D17S783	0.070	-6.55 -1.86	-5.85 -1.37	-4.06 -0.24	-2.70 0.43	-1.21 0.86	-0.46 0.70	-0.10 0.28	D R
179xg11=D17S798	0.090	-4.36 -2.34	-3.89 -1.95	-2.74 -0.99	-1.85 -0.35	-0.81 0.22	-0.30 0.32	-0.07 0.16	D R
200zf4=D17S800	0.060	-6.94	-5.95	-3.98	-2.70	-1.20	-0.41	-0.07	D

		-4.52	-4.05	-2.74	-1.70	-0.53	-0.03	0.06	R
234td2=D17S806	0.080	-1.44 -1.97	-1.14 -1.59	-0.61 -0.56	-0.31 0.16	0.12 0.70	0.24 0.62	0.11 0.26	D R
095zd11=D17S788	0.010	-2.30 -2.05	-2.05 -1.94	-1.55 -1.52	-1.17 -1.09	-0.61 -0.50	-0.25 -0.19	-0.06 -0.05	D R
095tc5=D17S787	0.070	-4.23 -2.88	-4.01 -2.68	-3.36 -1.98	-2.63 -1.33	-1.22 -0.52	-0.38 -0.15	-0.09 -0.02	D R
238yf8=D17S808	0.080	-3.60 -4.28	-3.32 -3.69	-2.61 -2.13	-2.02 -0.98	-1.07 0.12	-0.46 0.39	-0.19 0.21	D R
107yb8=D17S789	0.150	-6.90 -4.79	-6.05 -4.35	-4.28 -2.95	-3.00 -1.81	-1.39 -0.56	-0.54 -0.06	-0.15 0.02	D R
049xc1=D17S785	0.050	-6.26 -1.26	-5.67 -1.15	-4.01 -0.77	-2.46 -0.42	-0.73 -0.04	-0.02 0.08	0.10 0.06	D R
210xa5=D17S802	0.130	-7.96 -4.41	-6.80 -3.92	-4.22 -2.74	-2.40 -1.70	-0.55 -0.56	0.13 -0.11	0.16 0.00	D R
044xg3=D17S784		-7.00 -4.44	-6.02 -3.48	-3.90 -2.50	-2.46 -1.73	-0.88 -0.71	-0.17 -0.23	0.02 -0.04	D R

## chromosome 18

marqueur	distance (morgans)	$\theta$							
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
178xc3=D18S59	0.080	-8.77 -8.32	-7.68 -7.29	-5.19 -4.89	-3.52 -3.14	-1.67 -1.23	-0.69 -0.35	-0.20 -0.06	D R
020tf12=D18S52	0.100	-6.19 -4.70	-5.60 -4.35	-4.01 -3.35	-2.83 -2.29	-1.42 -0.97	-0.61 -0.35	-0.20 -0.11	D R
197xh12=D18S62	0.130	-4.76 -3.86	-3.36 -3.58	-1.26 -2.72	-0.14 -1.93	0.70 -0.88	0.71 -0.36	0.33 -0.13	D R
259vh9=D18S464	0.100	-0.00 -0.97	-0.01 -0.90	-0.02 -0.68	-0.03 -0.47	-0.01 -0.21	0.01 -0.08	0.01 -0.02	D R
036yal=D18S53	0.020	-7.69 -5.02	-7.02 -4.59	-5.48 -3.34	-4.23 -2.32	-2.17 -1.10	-0.83 -0.45	-0.15 -0.11	D R
266wa5=D18S73	0.000	-3.20 -3.27	-2.90 -3.12	-2.12 -2.34	-1.51 -1.52	-0.71 -0.58	-0.25 -0.17	-0.03 -0.03	D R
214xd2=D18S453	0.090	-7.39 -6.54	-6.72 -6.07	-5.26 -4.49	-4.14 -2.98	-2.17 -1.21	-0.79 -0.39	-0.13 -0.07	D R
240xc7=D18S66	0.040	-4.47 -3.67	-4.10 -3.34	-3.24 -2.42	-2.57 -1.66	-1.38 -0.73	-0.52 -0.27	-0.10 -0.06	D R
123yal=D18S56	0.150	-4.49 -4.97	-4.26 -4.61	-3.40 -3.46	-2.45 -2.32	-1.15 -0.91	-0.41 -0.26	-0.06 -0.04	D R
295xh1=D18S474	0.120	-5.96 -1.77	-5.56 -1.49	-4.60 -0.82	-3.70 -0.36	-1.98 0.06	-0.78 0.14	-0.16 0.08	D R
212xg5=D18S64	0.120	-8.03 -2.96	-7.31 -2.76	-5.60 -1.84	-4.20 -0.95	-2.11 -0.09	-0.79 0.14	-0.15 0.08	D R
248yb9=D18S68	0.100	-7.75 -1.38	-6.75 -1.08	-4.73 -0.06	-3.21 0.69	-1.27 1.04	-0.29 0.72	0.06 0.23	D R
193yf8=D18S61	0.080	-7.45 -5.93	-6.51 -5.50	-4.57 -4.13	-3.17 -2.69	-1.37 -0.93	-0.42 -0.19	-0.03 0.03	D R
164xe3=D18S58	0.070	-3.86	-3.31	-2.00	-1.08	-0.19	0.09	0.08	D

		-2.98	-2.84	-2.24	-1.47	-0.45	-0.04	0.06	R
296wd5=D18S554	0.080	-8.90 -6.56	-7.89 -6.15	-5.73 -4.74	-4.17 -3.27	-2.11 -1.38	-0.86 -0.41	-0.24 -0.01	D R
254vd5=D18S70		-5.21 -3.20	-4.42 -2.96	-2.79 -2.24	-1.78 -1.62	-0.75 -0.80	-0.29 -0.29	-0.10 -0.03	D R

## chromosome 19

marqueur	distance (morgans)	0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
164zb8=D19S216	0.130	-3.54 -6.12	-3.15 -5.67	-2.22 -4.38	-1.53 -3.14	-0.68 -1.55	-0.23 -0.66	-0.02 -0.19	D R
292wd9=D19S413	0.160	-7.59 -2.43	-6.61 -2.33	-4.79 -2.05	-3.29 -1.70	-1.43 -0.87	-0.48 -0.32	-0.09 -0.08	D R
214yf6=D19S407	0.110	-6.85 -4.60	-6.08 -4.10	-4.00 -2.85	-2.43 -1.85	-0.86 -0.77	-0.25 -0.31	-0.03 -0.11	D R
248zc1=D19S225	0.170	-3.88 -3.03	-3.31 -2.80	-2.08 -2.02	-1.27 -1.32	-0.39 -0.52	-0.03 -0.17	0.00 -0.06	D R
210yg9=D19S219	0.070	-4.77 -4.42	-3.46 -4.05	-0.90 -3.05	0.51 -2.28	1.49 -1.21	1.35 -0.45	0.66 -0.11	D R
all15wg5=D19	0.150	-1.54 -1.47	-0.86 -1.31	0.41 -0.90	1.14 -0.63	1.66 -0.21	1.44 0.02	0.73 0.01	D R
319vb5=D19S418	0.080	-3.54 -5.89	-3.33 -5.42	-2.56 -4.06	-1.82 -2.92	-0.79 -1.47	-0.22 -0.63	0.02 -0.18	D R
119xh6=D19S210		-5.83 -4.62	-5.42 -4.04	-4.29 -2.72	-3.21 -1.76	-1.48 -0.66	-0.52 -0.18	-0.11 -0.04	D R

## chromosome 20

marqueur	distance (morgans)	0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
248yc5=D20S117	0.140	-5.14 -4.89	-4.44 -4.37	-2.93 -3.04	-1.76 -2.06	-0.51 -0.97	-0.07 -0.43	0.00 -0.15	D R
023tal=D20S95	0.090	-8.00 -1.54	-7.30 -1.09	-5.65 -0.10	-4.22 0.44	-2.15 0.70	-0.92 0.49	-0.26 0.14	D R
234zb12=D20S175	0.190	-4.99 0.88	-4.56 0.95	-3.57 1.10	-2.78 1.12	-1.54 0.88	-0.66 0.48	-0.19 0.12	D R
102xa7=D20S104	0.150	-6.74 -2.64	-5.95 -2.19	-4.10 -1.14	-2.62 -0.42	-0.85 0.20	-0.08 0.27	0.07 0.10	D R
190xg1=D20S111	0.160	-4.45 -3.33	-4.08 -3.10	-3.01 -2.25	-2.07 -1.48	-0.87 -0.61	-0.27 -0.21	-0.04 -0.04	D R
273yh9=D20S119	0.130	-4.23 -2.34	-3.97 -2.01	-3.25 -1.22	-2.59 -0.68	-1.32 -0.19	-0.48 -0.03	-0.08 -0.00	D R
165kh2=D20S109	0.110	-4.32 -3.70	-3.88 -3.34	-3.00 -2.33	-2.36 -1.50	-1.21 -0.56	-0.41 -0.16	-0.07 -0.03	D R
057xa3=D20S100	0.120	-3.59 -0.36	-3.38 -0.24	-2.80 0.04	-2.23 0.18	-1.12 0.19	-0.41 0.10	-0.09 0.02	D R
218xe7=D20S173	0.100	-6.87 -5.63	-5.90 -5.13	-3.90 -3.90	-2.54 -2.77	-0.97 -1.17	-0.18 -0.41	0.07 -0.09	D R
046xf6=D20S171		-6.40 -6.71	-5.26 -6.18	-3.12 -4.77	-1.81 -3.54	-0.44 -1.75	0.09 -0.69	0.15 -0.16	D R

## chromosome 21

marqueur	distance (morgans)	θ							
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
284xe9=D21S1256	0.120	-3.42 -3.99	-3.20 -3.80	-2.42 -3.14	-1.72 -2.37	-0.85 -1.12	-0.36 -0.39	-0.10 -0.06	D R
234wa5=D21S265	0.100	-2.25 -3.11	-0.99 -2.61	0.46 -1.34	1.09 -0.49	1.27 0.21	0.81 0.28	0.19 0.11	D R
211zg9=D21S263	0.090	-2.56 -2.35	-1.95 -2.15	-0.84 -1.48	-0.17 -0.80	0.45 -0.03	0.54 0.17	0.31 0.09	D R
261zg1=D21S1252	0.060	-3.58 -2.89	-2.87 -2.15	-1.47 -0.42	-0.67 0.56	-0.10 1.11	0.05 0.85	0.06 0.34	D R
326tf1=D21S1259	0.040	-3.89 -2.55	-3.56 -2.20	-2.73 -1.34	-1.94 -0.75	-0.86 -0.17	-0.28 0.05	-0.02 0.08	D R
a152wd1=D21S1260		-2.53 -5.23	-2.17 -4.73	-1.43 -3.46	-0.92 -2.37	-0.25 -1.01	0.08 -0.36	0.13 -0.07	D R

## chromosome 22

marqueur	distance (morgans)	θ							
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
217xf4=D22S420	0.090	-6.82 -3.34	-6.07 -2.90	-4.42 -1.77	-3.11 -0.95	-1.30 -0.13	-0.38 0.11	-0.02 0.07	D R
265yf5=D22S425	0.090	-3.55 -2.91	-3.26 -2.73	-2.74 -2.06	-2.30 -1.44	-1.30 -0.64	-0.52 -0.23	-0.11 -0.05	D R
183xe9=D22S315	0.160	-7.42 -5.18	-6.52 -4.67	-4.46 -3.17	-3.02 -2.01	-1.41 -0.76	-0.57 -0.23	-0.17 -0.04	D R
168xa1=D22S277	0.150	-5.51 -5.41	-5.00 -4.97	-3.63 -3.42	-2.66 -2.01	-1.47 -0.58	-0.74 -0.05	-0.30 0.07	D R
164th8=D22S274		-9.13 -6.31	-7.96 -5.44	-5.43 -3.34	-3.84 -1.85	-2.01 -0.43	-0.85 0.03	-0.27 0.06	D R

## chromosome 23 (X)

marqueur	distance (morgans)	θ							
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
212xe5=DXS996	0.140	-4.63 -0.65	-4.21 -0.53	-3.18 -0.21	-2.40 0.02	-1.42 0.19	-0.76 0.18	-0.30 0.07	D R
120xa9=DXS987	0.030	-4.66 -3.01	-4.37 -1.16	-3.43 -0.42	-2.37 -0.10	-0.97 0.13	-0.31 0.14	-0.07 0.05	D R
234yf12=DXS999	0.120	-0.92 -0.76	-0.66 -0.65	-0.12 -0.35	0.16 -0.13	0.32 0.07	0.26 0.09	0.13 0.05	D R
135xe7=DXS989	0.100	-1.88 -1.76	-1.77 -1.61	-1.48 -1.17	-1.23 -0.81	-0.66 -0.36	-0.17 -0.13	0.03 -0.03	D R
217xa5=DXS997	0.090	-1.05 0.31	-0.94 0.41	-0.66 0.57	-0.44 0.60	-0.13 0.47	0.03 0.27	0.07 0.09	D R
238yc11=DXS1068	0.090	-4.83 0.36	-4.25 0.48	-2.91 0.71	-1.99 0.81	-0.98 0.76	-0.43 0.53	-0.10 0.22	D R
203wf4=DXS993	0.120	-1.75 -0.80	-1.53 -0.66	-0.95 -0.31	-0.51 -0.10	-0.13 0.05	-0.04 0.06	-0.01 0.02	D R
276xf5=DXS1003	0.110	-1.34	-1.15	-0.66	-0.32	-0.02	0.05	0.04	D

		-0.80	-0.52	0.04	0.32	0.43	0.29	0.10	R
151xf6=DXS991	0.060	-7.67 -2.74	-6.71 -2.44	-4.44 -1.59	-2.89 -0.99	-1.27 -0.38	-0.49 -0.11	-0.10 -0.01	D R
078zal=DXS983	0.030	-3.70 -0.84	-3.11 -0.75	-2.27 -0.50	-1.67 -0.31	-0.91 -0.11	-0.42 -0.02	-0.14 0.01	D R
116xg1=DXS986	0.070	-0.92 -1.25	-0.67 -1.13	-0.11 -0.66	0.23 -0.29	0.47 0.03	0.44 0.09	0.27 0.05	D R
136yc7=DXS990	0.160	-4.96 -3.26	-4.09 -2.25	-2.84 -1.35	-2.06 -0.88	-1.03 -0.42	-0.39 -0.19	-0.06 -0.06	D R
203yd8=DXS1059	0.060	-3.71 -3.80	-1.41 -2.72	-0.30 -1.74	0.11 -1.12	0.33 -0.45	0.28 -0.14	0.15 -0.01	D R
248we5=DXS1001	0.130	-6.73 -4.63	-5.63 -4.13	-3.64 -2.84	-2.39 -1.93	-0.84 -0.94	-0.06 -0.41	0.16 -0.12	D R
205wd2=DXS994	0.060	-2.50 -0.59	-2.31 -0.43	-1.63 -0.10	-1.01 0.08	-0.32 0.16	-0.05 0.10	0.01 0.02	D R
P1=F9DX	0.000	-3.16 -1.17	-2.89 -1.10	-2.05 -0.86	-1.39 -0.61	-0.66 -0.29	-0.30 -0.11	-0.10 -0.03	D R
CX38.1=DXS102	0.000	-0.32 -1.18	-0.22 -1.14	0.02 -0.91	0.16 -0.64	0.23 -0.30	0.17 -0.12	0.06 -0.03	D R
105xc5=DXS984	0.050	-0.34 -0.98	-0.23 -0.90	0.04 -0.59	0.20 -0.31	0.30 -0.05	0.26 0.02	0.15 0.01	D R
CX55.7=DXS105	0.170	-0.53 0.72	-0.43 0.70	-0.22 0.61	-0.06 0.50	0.22 0.28	0.23 0.09	0.05 -0.02	D R
224zg11=DXS998	0.020	-4.37 -2.17	-3.76 -1.95	-2.44 -1.39	-1.50 -0.95	-0.44 -0.42	0.00 -0.17	0.08 -0.07	D R
35-691=DXS305	0.000	-3.21 0.46	-2.90 0.49	-2.18 0.57	-1.64 0.60	-0.84 0.53	-0.29 0.35	-0.02 0.12	D R
U6.2(spl)=DXS304	0.000	-0.51 1.28	-0.43 1.26	-0.23 1.19	-0.12 1.09	-0.03 0.84	-0.01 0.52	-0.00 0.18	D R
St-14-1=DXS52	0.000	-5.19 -1.48	-4.56 -1.42	-3.40 -1.20	-2.59 -0.95	-1.25 -0.53	-0.38 -0.25	-0.00 -0.08	D R
p114.12=F8CDX		-0.58 0.29	-0.33 0.30	0.07 0.31	0.26 0.31	0.36 0.26	0.29 0.18	0.15 0.09	D R

## ANNEXE B

**MARQUEURS UTILISÉS ET LOD SCORES OBTENUS SUR LE  
CHROMOSOME 12 DANS LA FAMILLE BM AVEC *MLINK*, SELON UN MODE  
DE SÉGRÉGATION DOMINANT (D)<sup>3</sup> ET RÉCESSIF (R)**

marqueur	distance (morgans)	$\theta$							
		0,00	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	
303xd9=D12S352	0.140	0.00 0.00	D R						
217xa7=D12S99	0.080	0.00 0.00	D R						
026tb5=D12S77	0.160	0.00 0.00	D R						
205xg3=D12S310	0.160	0.00 0.00	D R						
135xe3=D12S87	0.106	0.00 0.00	D R						
345xf1=D12S1701	0.021	-2.01 -1.46	-1.87 -1.36	-1.40 -1.04	-0.98 -0.75	-0.47 -0.36	-0.19 -0.15	-0.05 -0.03	D R
294wc5=D12S339	0.010	0.00 0.00	D R						
b347vb9=D12S1677	0.097	-0.09 -0.36	-0.09 -0.32	-0.08 -0.20	-0.08 -0.11	-0.06 -0.02	-0.03 0.00	-0.01 0.00	D R
112yf4=D12S83	0.077	0.00 0.00	D R						
102xd6=D12S80	0.047	0.00 0.00	D R						
mfd155=D12S64	0.037	-1.05 0.55	-0.97 0.54	-0.70 0.50	-0.46 0.43	-0.19 0.28	-0.06 0.14	-0.01 0.04	D R
UT5627=D12S824	0.001	-0.10 0.39	-0.10 0.38	-0.07 0.33	-0.05 0.27	-0.02 0.16	-0.01 0.08	-0.01 0.02	D R
a054xf1=D12S1708	0.007	-0.84 0.27	-0.59 0.26	-0.20 0.23	-0.03 0.20	0.05 0.14	0.04 0.08	0.01 0.02	D R

<sup>3</sup> Les lod scores obtenus avec le modèle dominant 2 ne sont pas montrés.

b320vd1=D12S1667	0.001	-0.75 0.58	-0.69 0.59	-0.50 0.59	-0.32 0.55	-0.11 0.38	-0.03 0.19	-0.01 0.05	D R
GATA4B09=D12S379	0.013	-1.02 0.57	-0.91 0.56	-0.58 0.50	-0.34 0.43	-0.11 0.29	-0.03 0.14	-0.01 0.04	D R
102xg9=D12S81	0.013	-1.24 0.45	-1.06 0.53	-0.59 0.67	-0.45 0.68	-0.15 0.50	-0.02 0.26	0.01 0.07	D R
158yb4=D12S88	0.007	-1.48 0.24	-1.28 0.33	-0.90 0.49	-0.65 0.51	-0.31 0.37	-0.12 0.18	-0.03 0.04	D R
107xc11=D12S82	0.001	0.00 0.00	D R						
a066yb5=D12S1717	0.018	-1.64 -0.03	-1.40 0.06	-0.84 0.24	-0.48 0.30	-0.15 0.27	-0.03 0.15	-0.00 0.04	D R
224xf12=D12S322	0.001	-0.79 0.41	-0.73 0.48	-0.55 0.59	-0.41 0.58	-0.20 0.42	-0.08 0.22	-0.01 0.06	D R
077yc1=D12S1345	0.001	-1.77 -0.10	-1.42 -0.04	-0.90 0.08	-0.60 0.14	-0.28 0.12	-0.12 0.07	-0.03 0.02	D R
207vel=D12S95	0.057	-0.63 0.14	-0.57 0.17	-0.39 0.23	-0.22 0.25	-0.04 0.19	0.01 0.10	0.02 0.03	D R
a65yd5=D12S1716	0.012	-1.05 0.39	-0.85 0.41	-0.46 0.44	-0.25 0.42	-0.08 0.29	-0.02 0.14	-0.00 0.04	D R
b293ye5=D12S1657	0.035	-2.34 -1.40	-1.94 -1.19	-1.18 -0.71	-0.74 -0.42	-0.31 -0.14	-0.11 -0.04	-0.02 -0.00	D R
a114vh1=D12S1588	0.012	1.18 0.69	1.16 0.68	1.06 0.64	0.92 0.56	0.59 0.36	0.27 0.16	0.05 0.03	D R
GATA15A03=D12S393	0.001	-0.86 0.34	-0.81 0.35	-0.63 0.36	-0.45 0.35	-0.22 0.25	-0.09 0.13	-0.03 0.03	D R
UT7506=D12S836	0.001	-0.14 0.15	-0.14 0.16	-0.12 0.20	-0.10 0.20	-0.06 0.16	-0.03 0.08	-0.01 0.02	D R
094ya9=D12S1706	0.007	-0.46 0.69	-0.45 0.72	-0.44 0.75	-0.42 0.70	-0.30 0.47	-0.16 0.21	-0.05 0.04	D R
298xe5=D12S346	0.005	-0.68 0.49	-0.51 0.52	-0.16 0.58	0.01 0.55	0.11 0.38	0.07 0.17	0.02 0.04	D R
198wc3=D12S306	0.001	0.03 0.19	0.03 0.19	0.03 0.18	0.03 0.15	0.02 0.10	0.00 0.04	-0.01 0.01	D R
263zdl=D12S332	0.005	-0.34 1.15	-0.34 1.15	-0.35 1.08	-0.35 0.94	-0.27 0.58	-0.15 0.25	-0.06 0.05	D R
a85xh9=D12S1727	0.014	0.43 0.31	0.43 0.31	0.40 0.31	0.35 0.29	0.22 0.20	0.10 0.10	0.02 0.03	D R
PAH=PAHD12	0.001	-0.37 0.28	-0.37 0.30	-0.37 0.34	-0.34 0.34	-0.23 0.23	-0.11 0.10	-0.03 0.01	D R
a196zg5=D12S1607 <sup>4</sup>	0.018	-0.44 0.57	-0.44 0.60	-0.41 0.65	-0.34 0.61	-0.22 0.40	-0.14 0.16	-0.06 0.02	D R
GATA6H09=D12S1030	0.001	0.57 1.70	0.55 1.65	0.47 1.44	0.37 1.19	0.20 0.71	0.07 0.31	0.00 0.07	D R
214xc9=D12S318	0.014	-0.83 0.62	-0.79 0.62	-0.67 0.60	-0.54 0.54	-0.33 0.35	-0.17 0.15	-0.06 0.03	D R

<sup>4</sup> Voir note 2 à l'annexe A.

