

UNIVERSITÉ LAVAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ A

L'UNIVERSITÉ LAVAL

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAITRISE EN MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

VOLET GÉNÉTIQUE

OFFERTE A L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC A CHICOUTIMI

EN VERTU D'UN PROTOCOLE D'ENTENTE

PAR

SANDRA GAUTHIER

LES MALADIES AUTOSOMALES RÉCESSIVES AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN:

ÉTUDE DE LA CONSANGUINITÉ ET DE LA PARENTÉ

15 JUILLET 1992

Droits réservés



Mise en garde/Advice

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

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

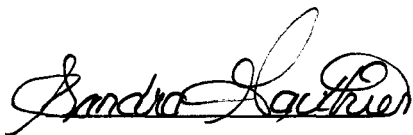
L'auteur conserve néanmoins la propriété du droit d'auteur qui protège ce mémoire ou cette thèse. Ni le mémoire ou la thèse ni des extraits substantiels de ceux-ci ne peuvent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

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

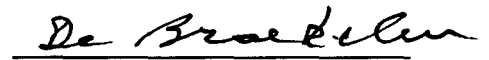
Ce mémoire a été réalisé à l'Université du Québec à Chicoutimi dans le cadre du programme de maîtrise en médecine expérimentale (volet génétique) extensionné de l'Université Laval à l'Université du Québec à Chicoutimi.

RÉSUMÉ

Ce travail a été réalisé à partir des calculs des coefficients moyens de consanguinité et de parenté dans 17 maladies autosomales récessives ayant une fréquence élevée au Saguenay-Lac-St-Jean. Pour les besoins, les résultats ont été comparés à ceux obtenus dans trois groupes témoins associés à chacune des maladies. Les coefficients moyens de consanguinité des groupes malades étaient marginalement élevés par rapport aux groupes témoins, mais sans excès de consanguinité proche. En général, les coefficients moyens de parenté étaient de 2 à 5 fois plus élevés dans les groupes malades que dans les groupes témoins. Dès lors, un grand nombre de porteurs ont dû amener ces gènes au Saguenay-Lac-St-Jean et ainsi contribuer à leur multiplication dans cette population. Nous retenons donc l'hypothèse de l'effet fondateur comme étant la plus plausible pour expliquer la présence des maladies héréditaires autosomales récessives au Saguenay-Lac-St-Jean.



Sandra Gauthier



Marc De Braekeleer

AVANT-PROPOS

Par la présente, je veux remercier mon directeur de recherche, Dr. Marc De Braekeleer, mon mari, Denis Choquette et mes parents, M. et Mme. Gonzague Gauthier, pour le support, l'encouragement et la patience ainsi que pour toutes actions directes ou indirectes de leur part qui ont contribué à me faire persister dans la démarche de mon mémoire et ce en vue de l'obtention de mon diplôme final.

TABLE DES MATIERES

	Page
RÉSUMÉ.....	3
AVANT-PROPOS.....	4
TABLE DES MATIERES.....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES FIGURES.....	9
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	10
 CHAPITRE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE ET OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	12
1.1 Revue de la littérature.....	12
1.2 Aperçu clinique des 17 maladies.....	17
1.2.1 Ataxie spastique de Charlevoix- Saguenay.....	17
1.2.2 Atrésie intestinale multiple.....	18
1.2.3 Déficit en cytochrome C oxidase.....	18
1.2.4 Cystinose.....	19
1.2.5 Fibrose kystique.....	19
1.2.6 Fibrose hépatique congénitale.....	20
1.2.7 Hémochromatose.....	20
1.2.8 Histidinémie.....	21
1.2.9 Hyperchylomicronémie.....	21
1.2.10 Mucopolipidose II.....	22
1.2.11 Polyneuropathie sensori-motrice avec ou sans agénésie du corps calleux...	22
1.2.12 Déficit en pyruvate kinase.....	23
1.2.13 Rachitisme vitamino-dépendant.....	23
1.2.14 Sarcosinémie.....	24

1.2.15	Maladie de Tay-Sachs.....	24
1.2.16	Tyrosinémie.....	25
1.2.17	Syndrome de Zellweger.....	25
1.2.18	Incidence à la naissance et taux de porteurs dans la plupart des mala- dies autosomales récessives au Saguenay-Lac-St-Jean.....	26
1.3	Objectifs.....	26
1.3.1	Objectif général.....	26
1.3.2	Objectifs spécifiques.....	26
CHAPITRE 2	MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	28
2.1	La région étudiée.....	28
2.2	Les populations étudiées.....	30
2.3	Méthodes.....	32
2.3.1	Création des groupes témoins.....	32
2.3.2	Reconstitution généalogique.....	34
2.3.3	Calculs des coefficients de consanguinité.....	34
2.3.4	Calculs des coefficients de parenté..	36
CHAPITRE 3	RÉSULTATS.....	39
3.1	La consanguinité.....	39
3.1.1	Coefficient moyen de consanguinité..	39
3.1.2	Distribution des mariages consan- guins.....	39
3.2	L'apparentement.....	46
3.2.1	Coefficient moyen de parenté.....	46
3.2.2	Distribution des liens d'apparente- ment.....	47

CHAPITRE 4	DISCUSSION.....	51
4.1	Critique des sources et de la méthodologie..	51
	4.1.1 Fichier de population.....	51
	4.1.2 Méthodologie.....	52
4.2	La consanguinité et la parenté au Saguenay- Lac-St-Jean (SLSJ).....	55
4.3	La consanguinité et la parenté dans les maladies récessives au SLSJ.....	58
4.4	La formation de la population du SLSJ.....	60
4.5	Hypothèse: L'origine des maladies récessi- ves au SLSJ.....	63
	CONCLUSION GÉNÉRALE.....	65
	BIBLIOGRAPHIE.....	66

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 1 : Incidence à la naissance et taux de porteurs dans la plupart des maladies autosomales récessives au Saguenay-Lac-St-Jean.....	27
Tableau 2 : Distribution du nombre de familles par maladie autosomale récessive au Saguenay-Lac-St-Jean.....	33
Tableau 3 : Coefficient moyen de consanguinité et de parenté dans les maladies autosomales récessives et leurs groupes témoins respectifs.....	40
Tableau 4 : Distribution des mariages consanguins dans les maladies autosomales récessives et leurs groupes témoins respectifs.....	43
Tableau 5 : Distribution des liens d'apparentement entre les probants dans les différentes maladies autosomales récessives et leurs groupes témoins respectifs.....	48
Tableau 6 : Distribution des mariages consanguins dans la population du Saguenay-Lac-St-Jean.....	57
Tableau 7 : Comparaison de la consanguinité dans l'ensemble des maladies autosomales récessives et des groupes témoins respectifs.....	59

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1 : Localisation du Saguenay-Lac-St-Jean dans la province de Québec.....	29
Figure 2 : Arbre généalogique montrant un maria- ge consanguin.....	35
Figure 3 : Arbre généalogique montrant un lien d'apparentement.....	37
Figure 4 : Premier exemple d'inégalité dans la reconstitution généalogique.....	53
Figure 5 : Deuxième exemple d'inégalité dans la reconstitution généalogique.....	54

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Au Saguenay-Lac-St-Jean (SLSJ) l'on dénombre beaucoup de maladies héréditaires dont certaines ont une incidence élevée. Il devient très intéressant d'approfondir le problème afin de mieux cerner la dynamique d'apparition, d'évolution et de propagation de ces maladies au sein de la population. Quelques statistiques nous rappellent qu'un individu sur 7 est porteur d'une maladie héréditaire autosomale récessive au SLSJ (De Braekeleer, 1991).

Plusieurs interprétations concernant les raisons pour lesquelles certaines maladies héréditaires ont atteint une fréquence élevée au SLSJ circulent parmi la population et les milieux scientifiques au Québec. L'interprétation la plus véhiculée affirme qu'une forte consanguinité au SLSJ explique l'incidence élevée des maladies héréditaires autosomales récessives. Cependant les calculs de consanguinité et de parenté qui font l'objet de ce mémoire viendront révoquer le modèle d'une consanguinité proche élevée pour le SLSJ.

L'on rapporte des taux élevés de porteurs pour plusieurs maladies héréditaires autosomales dominantes et/ou récessives dans d'autres populations. On peut citer en exemple la population Afrikaner d'Afrique du Sud, la population finlandaise et les différentes populations juives. Bien que

toutes ces populations soient caractérisées par des taux de porteurs élevés et une incidence élevée pour certaines maladies héréditaires, il n'en demeure pas moins que de tels résultats sont les conséquences de trois modèles différents d'apparition et de propagation de ces maladies, à savoir un effet fondateur, la dérive génétique ou la présence d'une consanguinité proche élevée, ou bien la combinaison des deux.

Dans le but de déterminer le modèle le plus probable pour la région du SLSJ, ce mémoire rapporte les résultats d'une comparaison des coefficients moyens de consanguinité et de parenté observés dans 17 groupes de personnes atteintes d'une maladie autosomale récessive et de 3 groupes témoins appariés pour chacune des 17 maladies.

CHAPITRE 1

REVUE DE LA LITTÉRATURE ET
OBJECTIFS DE RECHERCHE

1.1 Revue de la littérature

La littérature en génétique de population explique que trois dynamiques sous-tendent les fréquences des maladies héréditaires d'une population étudiée à une autre. Il s'agit de l'effet fondateur, la dérive génétique, ou la consanguinité proche élevée, ou encore la combinaison des deux. Pour la Finlande et l'Afrique du Sud, la littérature parle plutôt d'un effet fondateur à l'intérieur d'un bassin bien délimité alors que le modèle combiné de l'effet fondateur et de la consanguinité proche élevée dépeint le tableau des populations juives.

Selon Nevin (1982), chaque individu porte 2 ou 3 gènes anormaux qui, s'ils sont homozygotes, peuvent résulter en une maladie récessive ou en des désordres létaux tels qu'avortements spontanés ou la naissance d'enfants morts-nés. La plupart des études montrent que la progéniture des couples ayant des liens de parenté aura une mortalité infantile et une morbidité accrues (Schull, 1958; Georges et Jacquard,

1968). Pour les couples qui étaient cousins, Schull (1958) a montré un faible accroissement des malformations sévères dans leur progéniture (1,7% comparé à 1,0%).

Les problèmes de santé reliés aux maladies héréditaires ne sont pas uniques à la population du Saguenay-Lac-St-Jean. De par le monde, on peut observer dans les différentes populations des maladies héréditaires variables ainsi qu'une dynamique de propagation différente.

Tchen et al. (1977) mentionnent que depuis les 50 dernières années, il y a eu une baisse dans la fréquence des mariages entre cousins dans la population française. Ainsi la proportion de mariages entre cousins est passée de 0,9% à 0,2%. De plus, il est très probable que la diminution de la consanguinité ait entraîné une baisse de l'incidence des maladies récessives. Ils ont aussi étudié la fréquence des mariages entre cousins parmi les couples ayant eu un enfant atteint d'une maladie héréditaire. Cette fréquence était de 1,4% pour la fibrose kystique, 7,1% pour la cystinose, 4,5% pour l'atrophie musculaire spinale et 5,0% pour l'albinisme. De même, la fréquence des mariages entre cousins était plus élevée pour la cystinose qui est un désordre assez rare, que pour la fibrose kystique qui est beaucoup plus fréquente en France. L'étude des lieux de naissance des parents montrait aussi que la distance entre

pour la cystinose était plus petite que pour la fibrose kystique.

Freire-Maia (1990) rapporte une augmentation significative du pourcentage des dommages pré et post-nataux lorsqu'on passe d'unions non-consanguines à des unions entre petits cousins, entre cousins, entre oncle-nièce/tante-neveu et entre père-fille ou frère-soeur. Une augmentation de la morbidité due aux mariages consanguins comparativement aux mariages non consanguins a aussi été notée au Brésil par Elisbas et Freire-Maia (1984).

Ozalp et al. (1990) attribuent la forte prévalence des maladies héréditaires en Turquie aux mariages consanguins. Dans 72% des cas, les parents de 225 enfants atteints d'une maladie autosomale récessive avaient contracté un mariage consanguin, ce qui est 3 fois plus élevé que la fréquence des mariages consanguins dans la population générale.

Modell et Kuliev (1989) soulignent que la naissance d'individus avec des désordres récessifs est tout simplement influencée par la façon dont les hétérozygotes choisissent leurs partenaires et qu'elle est accrue par la consanguinité parentale. Ils rapportent qu'environ 15% de la population mondiale a une tradition culturelle favorisant les mariages consanguins. Ainsi, l'incidence à la naissance d'individus atteints de maladies récessives peut augmenter à court ou

moyen terme. Cependant les effets de la consanguinité à long terme seront plutôt de réduire la fréquence des gènes létaux récessifs dans la population puisqu'elle donnera naissance à des enfants atteints de maladies souvent létales et/ou incompatibles avec la reproduction (Modell et Kuliev, 1989). Ils insistent aussi sur le fait que les mariages consanguins intensifient la pression sur la sélection contre les gènes récessifs létaux en augmentant l'incidence des homozygotes pour une fréquence hétérozygote donnée. Ainsi en Europe du Nord, la promotion de la non-consanguinité a tendance à amoindrir la pression sur la sélection et peut permettre une fréquence plus élevée des gènes létaux récessifs par rapport à d'autres populations. Par exemple, autour de la mer Méditerranée, les gènes d'hémoglobinopathie atteignent leur plus haute fréquence parmi les populations chrétiennes au nord du bassin, avec une fréquence maximale d'hétérozygotes de 17% à Chypre où même les mariages entre petits cousins sont interdits. Par contre, la fréquence des hétérozygotes est beaucoup plus petite (3-4%) dans les populations au Sud et à l'Est du bassin qui ont été exposées à des pressions similaires sur la sélection, mais où les mariages consanguins sont favorisés (Modell et Kuliev, 1989).

Au Japon, Saito (1988) constate un déclin récent dans les mariages consanguins. Ce déclin serait responsable de la chute de l'incidence des maladies autosomales récessives.

Ainsi, la proportion des mariages entre cousins chez les parents d'enfants atteints a chuté de 40-70% en 1945 à 5-15% en 1983.

La population Amish des comtés de Lancaster (Pennsylvanie) et de Holmes (Ohio) a été fondée par un nombre restreint de personnes (Mc Kussick, 1978). Ainsi, sept noms de famille, chacun provenant d'un fondateur immigrant unique, comptent pour plus de 78% des Amish du Lancaster sur une population totale d'environ 13.000. Plusieurs maladies autosomales récessives y ont atteint une incidence élevée. Le facteur principal serait un effet fondateur couplé à une dérive génétique (Mc Kusick, 1978).

D'autres populations ont une structure génétique semblable à celle des Amish. Il s'agit des populations qui ont été créées par un petit nombre de fondateurs et qui sont restées isolées pendant une longue période. On peut citer en exemple les Huttérites, les Mennonites, la population afrikaner d'Afrique du Sud et la population finlandaise. Dans toutes ces populations, un effet fondateur suivi d'une dérive génétique a été postulé pour expliquer la fréquence élevée de certaines maladies héréditaires.

Les Finlandais ont traversé une période de population minimale plus tôt dans le courant de leur histoire, pendant laquelle une petite population de fondateurs s'est répartie

sur une grande superficie. Les Finlandais sont demeurés séparés principalement à cause de leur langage distinctif mais aussi à cause des barrières géographiques et de la distance les séparant de leurs voisins scandinaves d'un côté et de leurs voisins allemands de l'autre. Aujourd'hui un nombre considérable de gènes récessifs rares sont inhabituellement fréquents chez les Finlandais (Norio, 1984). La population de Sottunga en Finlande qui présente une fréquence élevée de désordres génétiques a été étudiée en détails par O'Brien et al. (1988 a,b). La haute consanguinité n'est pas à l'origine de ces maladies. Par contre, les gènes de maladies récessives peuvent avoir existé avec des fréquences relativement élevées chez les fondateurs initiaux de la population à cause de l'échantillonnage non aléatoire d'une plus grande population mère. Des situations similaires sont observées dans les différentes populations juives (Ashkénazes, Séphardiques, Orientaux) (Goodman, 1979).

1.2 Aperçu clinique des 17 maladies

1.2.1 Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay

Elle se caractérise par un manque de coordination dans les mouvements volontaires et se manifeste dès la jeune enfance; elle évolue lentement.

Les principaux signes et symptômes sont une difficulté à prononcer les mots (dysarthrie), des spasmes musculaires aux membres inférieurs, une faiblesse et une atrophie musculaire distale entraînant des déformations des pieds et des mains, une malhabilité dans l'exécution des mouvements fins avec les mains et un nystagmus. Il n'existe aucun traitement curatif (Bouchard et al. 1978).

1.2.2 Atrésie intestinale multiple

Il s'agit d'une maladie létale caractérisée par des segments de l'intestin qui ne se sont pas développés.

Les principaux signes et symptômes sont une absence de méconium, des vomissements, et un certain degré d'ictère. Le traitement chirurgical consiste en la résection des segments non fonctionnels (Dallaire et Perrault 1974).

1.2.3 Déficit en cytochrome C oxidase

Le cytochrome C oxidase est un enzyme qui fait partie de la chaîne respiratoire mitochondriale. En cas de jeûne ou d'infection, les enfants deviennent hypotoniques et développent une acidose lactique sévère. La majorité des enfants décèdent avant l'âge de deux ans (Robinson 1989).

Les principaux signes et symptômes sont une hypotonie avec retard psycho-moteur apparaissant au cours des premiers

mois de la vie, des troubles de la parole, de la vision et un certain dysmorphisme du visage (Morin et De Braekeleer, communication personnelle).

1.2.4 Cystinose

Elle est caractérisée par un désordre du transport des lysosomes et une accumulation de l'acide aminé cystine.

Les principaux signes et symptômes sont un syndrome tubulaire rénal apparaissant entre 6 et 12 mois (rachitisme), de la polyurie et polydypsie, de l'acidose métabolique, un manque de développement et une photophobie. A plus long terme, il y a installation d'une insuffisance rénale nécessitant l'hémodialyse ou la transplantation rénale vers 6 à 12 ans. La cystéamine semble aussi donner de bons résultats en diminuant la quantité de cystine accumulée dans les tissus (Gahl et al. 1989).

1.2.5 Fibrose kystique

Cette maladie est due à un défaut dans la protéine régulant la pompe ionique cellulaire.

Les principaux signes et symptômes sont l'iléus méconial, l'insuffisance pancréatique exocrine chronique entraînant des selles abondantes et nauséabondes contenant une quantité anormale de graisses. On note aussi une maladie

pulmonaire obstructive ainsi qu'une aspermie chez 95% des hommes adultes. Le traitement symptomatique comprend des extraits pancréatiques, des vitamines liposolubles A, D et E, du clapping, des aérosols et l'antibiothérapie (Boat et al. 1989).

1.2.6 Fibrose hépatique congénitale

Cette maladie autosomale récessive létale se caractérise par une diarrhée incoercible associée à une entéropathie avec perte de protéines, une entérocolite kystique, de la lymphangiectasie intestinale et une fibrose hépatique congénitale.

Les principaux signes et symptômes sont des vomissements, de la diarrhée, une distension abdominale, de l'oedème, une hépatosplénomégalie et de l'hypoalbumémie se manifestant pendant le premier mois de vie (Pelletier et al. 1986).

1.2.7 Hémochromatose

Elle est caractérisée par une surcharge en fer dans l'organisme probablement due à un excès d'absorption.

Les principaux signes et symptômes sont une coloration bronzée de la peau, des arthralgies, une atteinte hépatique pouvant dégénérer en cirrhose et en hépatocarcinome, une

insuffisance rénale et cardiaque, une atrophie testiculaire et du diabète insulino-dépendant. Le traitement consiste en une saignée toutes les 2 semaines, puis d'un traitement d'entretien de quelques saignées par an (Bothwell et al. 1989).

1.2.8 Histidinémie

Elle se caractérise par une réduction de l'activité de l'histidase dans la peau, ce qui entraîne une augmentation de la concentration de l'histidine dans le sang et l'urine.

Bien que des symptômes non spécifiques originant du système nerveux central aient été décrits chez un certain nombre d'enfants atteint d'histidinémie, il semble que l'histidinémie ne soit pas réellement une maladie. Le traitement consiste en une diète restrictive en histidine qui normalisera le niveau d'histidine dans le sang (Levy 1989).

1.2.9 Hyperchylomicronémie

L'hyperchylomicronémie familiale due à une déficience en lipoprotéine lipase est caractérisée par des concentrations élevées de triglycérides et de chylomicrons.

Les principaux signes et symptômes consistent en des douleurs abdominales aiguës avec ou sans pancréatite, de la splénomégalie, de l'hépatomégalie, une "lipémie rétinale", et des xanthomes éruptifs. Le traitement sera une diète

pauvre en acide gras à longues et moyennes chaînes (Brunzell, 1989).

1.2.10 Mucopolidose II

C'est une maladie autosomale récessive létale et rare, due à une déficience en N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase qui attache un groupement N-acétylglucosamine phosphate aux résidus mannose de plusieurs enzymes lysosomiaux.

Les principaux signes et symptômes sont une dislocation congénitale de la hanche, une déformation thoracique, des gencives hyperplasiques, un retard psycho-moteur et une diminution de la mobilité articulaire (Nolan et Sly, 1989).

1.2.11 Polyneuropathie sensori-motrice avec ou sans agénésie du corps calleux

Les principaux signes et symptômes sont un retard psychomoteur. L'enfant tarde à se retourner, à tenir la tête droite puis à s'asseoir; il marche entre 3 et 5 ans et a un déficit intellectuel variant de léger à modéré. On note aussi une déformation au niveau des mains et des pieds, de la faiblesse et de l'atrophie musculaire ainsi que de l'hypotonie. Le corps calleux est absent chez 70% des enfants atteints. Il n'existe aucun traitement (Andermann et al. 1975; Mathieu et al. 1990).

1.2.12 Déficit en pyruvate kinase

Les principaux signes et symptômes sont une anémie hémolytique ou un ictère dans les premiers jours après la naissance et une splénomégalie variant de légère à modérée. Le traitement consiste en des transfusions selon les besoins. On aura souvent recours à la splénectomie qui améliore l'anémie dans la majorité des cas (Valentine et al. 1989).

1.2.13 Rachitisme vitamino-dépendant

Il est caractérisé par une déficience en l'enzyme rénal 1-hydroxylase qui transforme le 25-hydroxy-cholécalciférol en 1,25-dihydroxy-cholécalciférol qui permet l'absorption et le transport du calcium de l'intestin dans le sang et la réabsorption des phosphates au niveau des reins.

Les principaux signes et symptômes sont une fontanelle déprimée, de l'irritabilité, de la léthargie, de l'hypotonie, des convulsions, des déformations osseuses et des fractures spontanées. On constate aussi de l'hypocalcémie, de l'hypophosphatasémie et de l'hyperaminoacidurie. Le traitement consiste en l'administration de fortes doses de vitamine D (de 25.000 à 50.000 unités internationales par jour) (Arnaud et al. 1970).

1.2.14 Sarcosinémie

Elle est due à une déficience enzymatique en sarcosine-déshydrogénase, surtout au niveau hépatique. Il ne s'agit pas réellement d'une maladie. Les seules anomalies constatées sont une accumulation de sarcosine dans le sang ainsi qu'une très forte élimination urinaire (Willems et al. 1971).

1.2.15 Maladie de Tay-Sachs

Elle est caractérisée par une accumulation de lipides dans un ou plusieurs organes, notamment au niveau du cerveau. Elle est due à une déficience en hexosaminidase A.

Les principaux signes et symptômes sont une apathie et une perte d'intérêt, la perte progressive des fonctions motrices acquises, la perte de la vision allant jusqu'à la cécité avec présence d'une tache rouge cerise au niveau de la macula de la rétine, un réflexe exagéré au bruit, une spasticité progressive, de l'épilepsie et une macrocéphalie. Il n'existe aucun traitement et le décès survient avant l'âge de 4 ans (Sandhoff et al. 1989).

1.2.16 Tyrosinémie

Elle est due à l'absence d'un enzyme, la fumaryl acéto-acétate hydroxylase, ce qui entraîne une augmentation de la tyrosine et de la méthionine dans le sang.

Les principaux signes et symptômes sont de l'irritabilité, un manque de développement, l'anorexie, des vomissements et de la diarrhée, une cirrhose hépatique (responsable de l'insuffisance hépatique et du décès des enfants atteints) et des crises neurologiques. Le traitement consiste en un régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine notamment en éliminant les produits d'origine animale avec un haut taux de protéines riche en tyrosine, et en la transplantation hépatique (Goldsmith et Laberge 1989).

1.2.17 Syndrome de Zellweger

Maladie des peroxysomes, le syndrome de Zellweger est aussi appelé le syndrome cérébro-hépto-rénal.

Les principaux signes et symptômes sont un dysmorphisme facial, une hypotonie musculaire extrême avec absence de réflexe ostéotendineux et du réflexe de succion, un retard du développement psychomoteur, un retard de croissance, de l'hépatomégalie et des anomalies du système nerveux central entraînant des convulsions. Il n'existe aucun traitement et

le décès survient généralement dans les 6 premiers mois (Lazarou et al. 1989).

1.2.18 Incidence à la naissance et taux de porteurs dans la plupart des maladies autosomales récessives au Saguenay-Lac-St-Jean.

Le tableau 1 montre l'incidence à la naissance et le taux de porteurs dans la plupart des maladies autosomales récessives faisant l'objet de cette recherche.

1.3 Objectifs

1.3.1 Général:

-Mieux comprendre la problématique des maladies héréditaires au Saguenay-Lac-St-Jean.

1.3.2 Spécifiques:

- Déterminer le coefficient moyen de consanguinité des groupes malades et contrôles.
- Déterminer le coefficient moyen de parenté des groupes malades et contrôles.
- Comparer les résultats obtenus dans les groupes malades et témoins.

Tableau 1

**Incidence à la naissance et taux de porteurs
dans la plupart des maladies autosomales récessives
au Saguenay-Lac-St-Jean**

	Maladie	Incidence à la naissance	Taux de porteurs
1	Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay	1/1436	1/21
2	Atrésie Intestinale multiple	-----	-----
3	Déficit en cytochrome C oxidase	1/2473	1/28
4	Cystinose	1/6237	1/39
5	Fibrose kystique	1/926	1/15
6	Fibrose hépatique congénitale	-----	-----
7	Hémochromatose	1/4566	1/36
8	Histidinémie	1/3998	1/32
9	Hyperchylomicronémie	1/7569	1/43
10	Mucopolidose II	1/6184	1/39
11	Polyneuropathie sensori- motrice avec ou sans agénésie du corps calleux	1/2214	1/24
12	Déficit en pyruvate kinase	1/16490	1/64
13	Rachitisme vitamino- dépendant	1/2358	1/26
14	Sarcosinémie	1/3414	1/29
15	Maladie de Tay-Sachs	-----	-----
16	Tyrosinémie	1/1979	1/22
17	Syndrome de Zellweger	-----	-----

Référence: De Braekeleer 1991

CHAPITRE 2

MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 La région étudiée

Le Saguenay Lac-St-Jean est une région située au nord-est du Québec (Figure 1). Ce territoire est entouré de plusieurs centaines de kilomètres carrés de forêts. Il n'y a que très peu de routes pour y accéder et elles doivent traverser de grandes étendues de forêts. Il s'agit donc d'une région isolée géographiquement.

A ses débuts, ce territoire était occupé uniquement par des Amérindiens. Ce n'est qu'en 1838 que le peuplement blanc a débuté au SLSJ. De 1838 à 1911, la population se partageait entre 50% d'immigrants de Charlevoix et 50% d'immigrants provenant d'autres régions principalement de l'est du Québec. Après 1911, l'industrialisation a amené une diversification de l'immigration avec une augmentation de l'apport venant de l'ouest de la province. Cependant le solde migratoire (immigration - émigration) est négatif depuis 1870 mais la population du SLSJ a quand même augmenté très rapidement par accroissement naturel (Gauvreau et Bourque 1988).

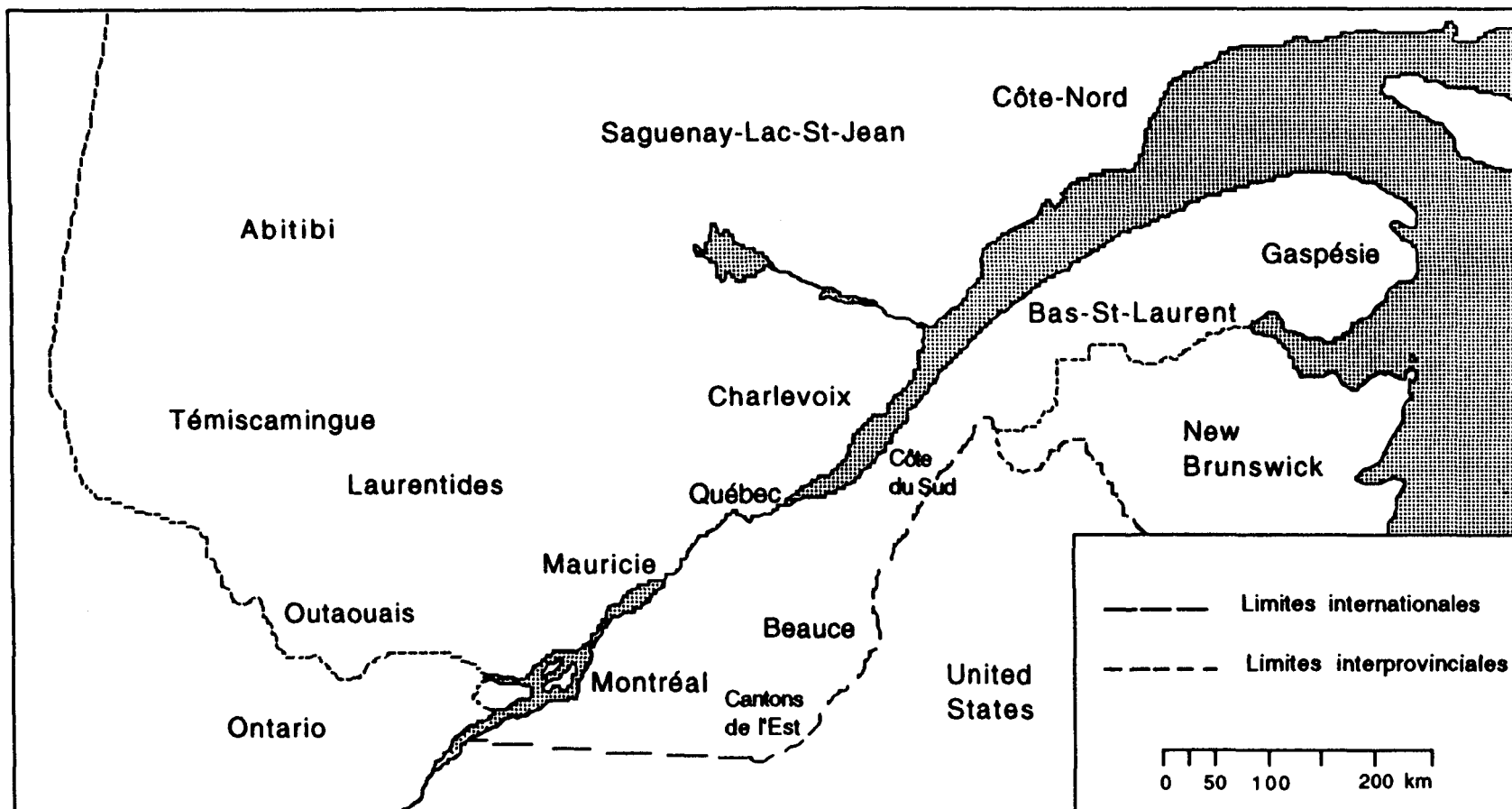


Figure 1 : Localisation du Saguenay-Lac-St-Jean dans la province de Québec

En effet, cette population canadienne française et de religion catholique à 98% est passée de 5.000 habitants en 1851 à 50.000 habitants en 1911 et à 285.000 habitants aujourd'hui.

2.2 Les populations étudiées

Toutes les populations à l'étude proviennent de listes de noms de personnes atteintes en la possession du Dr. De Braekeleer. Elles lui avaient été fournies par les médecins suivants pour chacune des maladies:

Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay: Jean Mathieu directeur de la clinique des maladies neuro-musculaires de l'hôpital de Chicoutimi, Jean-Pierre Bouchard, neurologue à l'hôpital Enfant Jésus de Québec et Madeleine Roy de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (anciens dossiers du Dr. André Barbeau).

Atrésie intestinale multiple: Louis Dallaire, généticien à l'hôpital St-Justine de Montréal.

Déficit en cytochrome C oxidase: Jean Larochelle et Charles Morin, pédiatres à Chicoutimi.

Cystinose: Jean Larochelle, Charles Morin, Gervais Aubin, Fernand Simard, Pierre Paradis, Marcel Milot, pédiatres à Chicoutimi et Jean-Guy Mongeau, néphrologue à l'hôpital St-Justine.

Fibrose kystique: Gervais Aubin et Fernand Simard, directeurs de la clinique de fibrose kystique de l'hôpital de Chicoutimi.

Fibrose hépatique: Jean Larochelle, pédiatre à Chicoutimi.

Hémochromatose: Hervé Simard, hématologue à l'hôpital de Chicoutimi.

Histidinémie: Jean Larochelle, pédiatre à Chicoutimi.

Hyperchylomicronémie: Claude Gagné, médecin au Centre de recherches des Maladies Lipidiques du Centre Hospitalier Universitaire de l'Université Laval, Marie Lambert, généticienne à l'hôpital St-Justine de Montréal, Ghyslaine Roederer, médecin à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, David Chitayat, généticien au Hospital for sick children à Toronto, Michael Hayden, généticien à la University of British Columbia.

Mucopolysaccharidose II: Jean Larochelle, pédiatre et Richard Gagné, généticien au CHUL.

Polyneuropathie sensori-motrice avec ou sans agénésie du corps calleux: Jean Mathieu, neurologue et Madeleine Roy de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal.

Déficit en pyruvate kinase: Eveline de Medicis, biochimiste à l'Université de Sherbrooke, Hervé Simard, hématologue à l'hôpital de Chicoutimi, et Marcel Milot, pédiatre à Chicoutimi.

Rachitisme vitamino-dépendant: Jean Larochelle, pédiatre à Chicoutimi, Charles Scriver, généticien à

l'Hôpital pour Enfants de Montréal et Francis Glorieux, médecin au Shriners Hospital de Montréal.

Sarcosinémie: Charles Scriver, généticien à l'Hôpital pour Enfants de Montréal, Rachelle Laframboise, généticienne au CHUL et Jean Larochelle, pédiatre à Chicoutimi.

Maladie de Tay-Sachs: Peter Hechtman, médecin à l'Hôpital pour Enfants de Montréal et Jean Larochelle, pédiatre à Chicoutimi.

Tyrosinémie: Jean Larochelle, pédiatre.

Syndrome de Zellweger: Jean Larochelle, pédiatre.

Le tableau 2 montre la distribution du nombre de familles par maladies autosomales récessives au Saguenay-Lac-St-Jean qui font l'objet de la recherche présente. Seuls les mariages ayant lieu au SLSJ ont été retenus.

2.3 Méthodes

2.3.1 Création des groupes témoins

Trois groupes témoins appariés à chacune des maladies ont été créés à partir du fichier informatisé de la population du SLSJ.

Les critères d'appariement étaient les suivants: 1- être d'origine canadienne française et de religion catholique, 2-

Tableau 2

**Distribution du nombre de familles par maladie
autosomale récessive au Saguenay Lac-St-Jean**

	Maladie	Nombre de familles
1	Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay	116
2	Atrésie Intestinale multiple	2
3	Déficit en cytochrome C oxydase	23
4	Cystinose	7
5	Fibrose kystique	94
6	Fibrose hépatique congénitale	5
7	Hémochromatose	27
8	Histidinémie	9
9	Hyperchylomicronémie	19
10	Mucopolidose II	11
11	Polyneuropathie sensori-motrice avec ou sans agénésie du corps calleux	75
12	Déficit en pyruvate kinase	7
13	Rachitisme vitamino-dépendant	43
14	Sarcosinémie	21
15	Maladie de Tay-Sachs	5
16	Tyrosinémie	90
17	Syndrome de Zellweger	4

être marié dans la même municipalité et la même année que les couples cibles et 3- être de même statut socio-économique (déterminé par la profession de l'homme). Ainsi un total de 51 groupes témoins a été constitué.

2.3.2 Reconstitution généalogique

La reconstitution généalogique des familles atteintes et des témoins a été réalisée à partir du fichier informatisé de la population du SLSJ.

Pour chaque individu, plusieurs informations sont disponibles à savoir l'âge, le sexe, la date et le lieu de naissance, la date et le lieu de mariage, les noms des frères, soeurs et parents. Les familles sont reconstituées, ce qui permet la reconstitution automatique des généalogies, à la profondeur historique du SLSJ. Cette reconstitution est faite grâce au programme Médic 4 (Simard et Kouladjian, 1986).

2.3.3 Calculs des coefficients de consanguinité

La consanguinité est le fait de reconnaître à un individu un ou plusieurs ancêtres communs à son père et à sa mère. On retrouve dans sa généalogie au moins un ancêtre commun à son père et à sa mère susceptibles de lui avoir transmis à un locus donné deux copies d'un seul et même gène existant chez l'ancêtre commun (Figure 2).

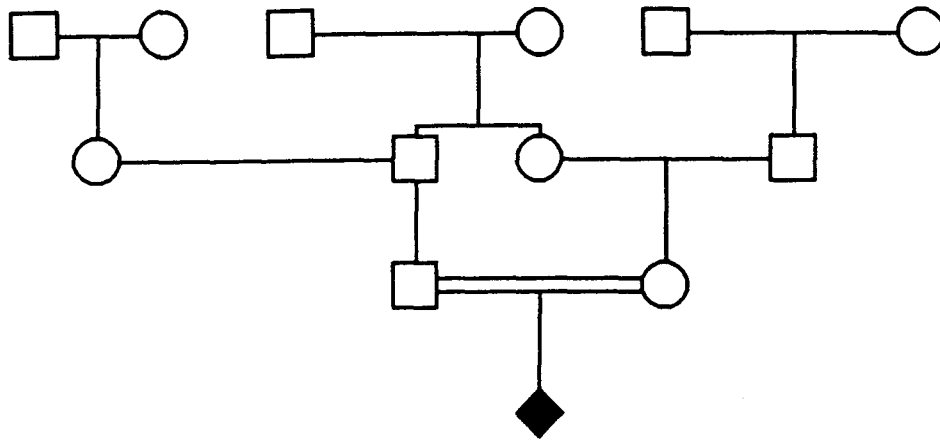


Figure 2 : Arbre généalogique montrant un mariage consanguin

Le coefficient de consanguinité est donc la probabilité que les deux gènes qu'un individu possède en un locus soient identiques par descendance et acquis de l'(des) ancêtre(s) commun(s) (Jacquard 1974).

Le coefficient de consanguinité, se calcule selon la formule

$$F = \sum_i (1/2)^{n+p+1}$$

où n = nombre de générations entre un ancêtre commun et le père de l'individu P .

p = nombre de générations entre un ancêtre commun et la mère de l'individu P .

Le coefficient moyen de consanguinité d'une population se calcule selon la formule

$$\sum P_i F_i$$

où P_i = proportion de mariages ayant un coefficient de consanguinité F_i .

F_i = coefficient de consanguinité.

2.3.4 Calculs des coefficients de parenté

On appelle apparentement ou parenté, le lien qui unit une personne à une autre. Ces liens peuvent être sociaux, culturels ou biologiques; dans ce dernier cas, l'apparentement se fait par les gènes. On dit de deux individus qu'ils sont apparentés au sens biologique du terme si l'un est l'ancêtre de l'autre ou s'ils ont un ou plusieurs ancêtres communs (Figure 3).

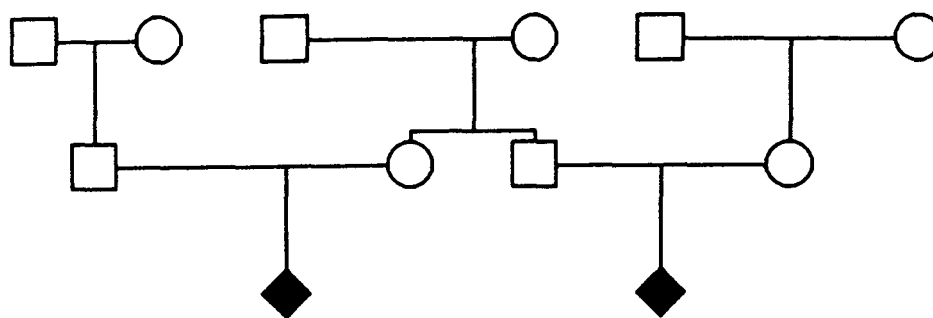


Figure 3 : Arbre généalogique montrant un lien d'apparentement

Le coefficient de parenté est la probabilité qu'un gène choisi au hasard chez l'un des individus soit identique par descendance à un gène choisi au hasard au même locus chez l'autre.

Le coefficient de parenté se calcule selon la formule

$$Q_{j,k} = \sum_i (1/2)^{n+p+1}$$

où n = nombre de générations entre un ancêtre commun et l'individu j .

p = nombre de générations entre un ancêtre commun et l'individu k .

Le coefficient moyen d'apparentement est défini comme étant la moyenne de tous les coefficients d'apparentement (nuls ou non) de toutes les combinaisons possibles d'individus pris deux à deux (Jacquard 1974).

CHAPITRE 3

RÉSULTATS

3.1 La consanguinité

3.1.1 Coefficient moyen de consanguinité

Le tableau 3 montre le coefficient moyen de consanguinité dans les 17 maladies autosomales récessives et leurs groupes témoins respectifs.

On constate quelques résultats élevés pour le coefficient de consanguinité soit de $94,9 \times 10^{-4}$ (groupe témoin 2 dans la cystinose) et de $91,0 \times 10^{-4}$ (groupe malade dans l'hémochromatose). Dans l'ensemble, les résultats ne montrent pas une consanguinité très élevée dans les groupes malades par rapport aux groupes contrôles.

3.1.2 Distribution des mariages consanguins

Le tableau 4 montre la distribution des mariages consanguins dans les différentes maladies autosomales récessives et leurs groupes témoins respectifs.

Tableau 3

**Coefficient moyen de consanguinité et de parenté
dans les maladies autosomales récessives
et leurs groupes témoins respectifs**

	Maladie	Nombre de familles	Groupes	Coef. moyen de consanguinité x .0001	Coef. moyen de parenté x .0001
1	Ataxie spastique de Charlevoix Saguenay	116	Malade	15.3	5
			Témoin 1	13.2	2.1
			Témoin 2	3.8	1.3
			Témoin 3	5.6	1.5
2	Atrésie Intestinale multiple	2	Malade	0	0
			Témoin 1	0	0
			Témoin 2	0	0
			Témoin 3	0	0
3	Déficit en cytochrome C oxidase	23	Malade	39.7	9.2
			Témoin 1	0.42	1.9
			Témoin 2	0.42	2
			Témoin 3	4.2	3
4	Cystinose	7	Malade	26.5	2.2
			Témoin 1	0	1.4
			Témoin 2	94.9	0.23
			Témoin 3	0	0.64
5	Fibrose kystique	94	Malade	7.6	4.2
			Témoin 1	10.2	1.7
			Témoin 2	2.6	1.7
			Témoin 3	1.3	1.7
6	Fibrose hépatique congénitale	5	Malade	31.2	0.24
			Témoin 1	0	0
			Témoin 2	0	3.9
			Témoin 3	0	2.6

Tableau 3

(suite)

	Maladie	Nombre de familles	Groupes	Coef. moyen de consanguinité x .0001	Coef. moyen de parenté x .0001
7	Hémo- chromatose	27	Malade	91	19.6
			Témoin 1	7.1	2.6
			Témoin 2	1.8	0.14
			Témoin 3	7.1	1.2
8	Histidinémie	9	Malade	6.5	0.9
			Témoin 1	0	2.3
			Témoin 2	0.54	4.7
			Témoin 3	17.4	0.74
9	Hyperchylomicro- némie	19	Malade	8.2	26.4
			Témoin 1	2.6	1.3
			Témoin 2	2	0.89
			Témoin 3	0	3.05
10	Mucopolidose II	11	Malade	14.2	1.9
			Témoin 1	0	1.1
			Témoin 2	0	0.8
			Témoin 3	23.1	4.03
11	Polyneuropathie sensorimotrice	75	Malade	22.8	4.2
			Témoin 1	14.5	1.3
			Témoin 2	9.2	1.7
			Témoin 3	3.2	1.7
12	Déficit en pyruvate kinase	7	Malade	22.3	119.3
			Témoin 1	0	0
			Témoin 2	0	8.4
			Témoin 3	0	0.5

Tableau 3

(suite)

	Maladie	Nombre de familles	Groupes	Coef. moyen de consanguinité x .0001	Coef. moyen de parenté x .0001
13	Rachitisme vitamino-dépendant	43	Malade	5.7	7.1
			Témoin 1	3.6	2.5
			Témoin 2	7.7	3.5
			Témoin 3	16.4	2.5
14	Sarcosinémie	21	Malade	2.5	1.6
			Témoin 1	0.5	2.8
			Témoin 2	0	1
			Témoin 3	0.9	0.7
15	Maladie de Tay-Sachs	5	Malade	0	250
			Témoin 1	0	0
			Témoin 2	0	4.4
			Témoin 3	0	0.98
16	Tyrosinémie	90	Malade	13.02	3.81
			Témoin 1	5.2	1.4
			Témoin 2	8.7	1.7
			Témoin 3	5.3	1.6
17	Syndrome de Zellweger	4	Malade	0	6.6
			Témoin 1	0	0
			Témoin 2	0	0.1
			Témoin 3	0	2.8

Tableau 4

**Distribution des mariages consanguins
dans les maladies autosomales récessives
et leurs groupes témoins respectifs**

	Maladie	Nombre de familles	Groupes	Nombre de mariages consanguins	1:2	2:2	2:3	3:3
1	Ataxie spastique de Charlevoix Saguenay	116	Malade	15			1	7
			Témoin 1	10		1	2	
			Témoin 2	6				2
			Témoin 3	7				4
2	Atrésie intestinale multiple	2	Malade	0				
			Témoin 1	0				
			Témoin 2	0				
			Témoin 3	0				
3	Déficit en cytochrome C oxidase	23	Malade	4			2	
			Témoin 1	1				
			Témoin 2	1				
			Témoin 3	4				
4	Cystinose	7	Malade	2				1
			Témoin 1	0				
			Témoin 2	2		1		
			Témoin 3	0				
5	Fibrose kystique	94	Malade	11			1	
			Témoin 1	8				
			Témoin 2	10				
			Témoin 3	5				
6	Fibrose hépatique congénitale	5	Malade	1				1
			Témoin 1	0				
			Témoin 2	0				
			Témoin 3	0				

Tableau 4

(suite)

	Maladie	Nombre de familles	Groupes	Nombre de mariages consanguins	1:2	2:2	2:3	3:3
7	Hémo-chromatose	27	Malade	7		2	1	3
			Témoin 1	1				1
			Témoin 2	1				
			Témoin 3	1				1
8	Histidinémie	9	Malade	2				
			Témoin 1	0				
			Témoin 2	1				
			Témoin 3	1				1
9	Hyperchylomicronémie	19	Malade	1				1
			Témoin 1	1				
			Témoin 2	1				
			Témoin 3	0				
10	Mucopolysaccharidose II	11	Malade	1				1
			Témoin 1	0				
			Témoin 2	0				
			Témoin 3	1				1
11	Polyneuropathie sensorimotrice	75	Malade	14		1	1	3
			Témoin 1	3		1	1	
			Témoin 2	6			1	2
			Témoin 3	4				1
12	Déficit en pyruvate kinase	7	Malade	1				1
			Témoin 1	0				
			Témoin 2	0				
			Témoin 3	0				

Tableau 4

(suite)

	Maladie	Nombre de familles	Groupes	Nombre de mariages consanguins	1:2	2:2	2:3	3:3
13	Rachitisme vitamino-dépendant	43	Malade	3				1
			Témoin 1	6				3
			Témoin 2	3				1
			Témoin 3	6			1	2
14	Sarcosinémie	21	Malade	4				
			Témoin 1	1				
			Témoin 2	0				
			Témoin 3	0				
15	Maladie de Tay-Sachs	5	Malade	0				
			Témoin 1	0				
			Témoin 2	0				
			Témoin 3	0				
16	Tyrosinémie	90	Malade	9			2	1
			Témoin 1	7				2
			Témoin 2	7			2	
			Témoin 3	4				2
17	Syndrome de Zellweger	4	Malade	0				
			Témoin 1	0				
			Témoin 2	0				
			Témoin 3	0				

Aucun mariage oncle-nièce/tante-neveu n'a été identifié. De même, seulement 3 mariages entre cousins ont été trouvés parmi les groupes malades. Les mariages entre petits cousins sont les plus représentés.

3.2 L'apparentement

3.2.1 Coefficient moyen de parenté

Le tableau 3 montre aussi la distribution des liens d'apparentement entre les probants dans les différentes maladies autosomales récessives et leurs groupes témoins respectifs.

Le coefficient moyen de parenté est très élevé dans les groupes malades du déficit en pyruvate kinase et de la maladie de Tay-Sachs. Dans le déficit en pyruvate kinase, l'augmentation est due à une mère atteinte ayant eu un fils atteint. Dans la maladie de Tay-Sachs, elle est due à des mariages impliquant un échange de fratries, ce qui a eu pour conséquence de produire des doubles cousins atteints.

Dans l'ensemble, le coefficient moyen de parenté dans les groupes malades est 2 à 5 fois plus élevé que dans les groupes contrôles respectifs.

3.2.2 Distribution des liens d'apparentement

Le tableau 5 montre la distribution des liens de parenté entre les personnes atteintes d'une des 17 maladies récessives et leurs contrôles respectifs. Outre les 2 individus identifiés dans le groupe de déficit en pyruvate kinase, 4 malades d'hémochromatose étaient apparentés comme parent-enfant. Plusieurs oncles-tantes/neveux-nièces ont été identifiés dans plusieurs maladies. Il en est de même des cousins.

Tableau 5

**Distribution des liens d'apparentement entre les probants
dans les différentes maladies autosomales récessives
et leurs groupes témoins respectifs**

	Maladie	Nombre de familles	Groupes	1:1	1:2	2:2	2:2 Dou- ble	2:3	3:3
1	Ataxie spastique de Charlevoix Saguenay	116	Malade			26		32	27
			Témoin 1			8		8	23
			Témoin 2			2		2	16
			Témoin 3			2		10	16
2	Atrésie Intestinale multiple	2	Malade						
			Témoin 1						
			Témoin 2						
			Témoin 3						
3	Déficit en cytochrome C oxidase	23	Malade					4	7
			Témoin 1						2
			Témoin 2						2
			Témoin 3						2
4	Cystinose	7	Malade						
			Témoin 1						
			Témoin 2						
			Témoin 3						
5	Fibrose kystique	94	Malade		2	7		8	28
			Témoin 1					2	12
			Témoin 2					2	8
			Témoin 3						10
6	Fibrose hépatique congénitale	5	Malade						
			Témoin 1						
			Témoin 2						
			Témoin 3						

Tableau 5

(suite)

	Maladie	Nombre de familles	Groupes	1:1	1:2	2:2	2:2 Double	2:3	3:3
7	Hémo-chromatose	27	Malade	4		2		2	4
			Témoin 1					2	
			Témoin 2						
			Témoin 3						2
8	Histidinémie	9	Malade						
			Témoin 1						
			Témoin 2						
			Témoin 3						
9	Hyperchylomicronémie	19	Malade		2		2	2	10
			Témoin 1						
			Témoin 2						
			Témoin 3						2
10	Mucopolidose II	11	Malade						
			Témoin 1						
			Témoin 2						
			Témoin 3						2
11	Polyneuropathie sensorimotrice	75	Malade		2	2		15	19
			Témoin 1						7
			Témoin 2			2			8
			Témoin 3		2				2
12	Déficit en pyruvate kinase	7	Malade	2					
			Témoin 1						
			Témoin 2						2
			Témoin 3						

Tableau 5

(suite)

	Maladie	Nombre de familles	Groupes	1:1	1:2	2:2	2:2 Double	2:3	3:3
13	Rachitisme vitamino-dépendant	43	Malade		2	2		17	
			Témoin 1			2			3
			Témoin 2		2	2		2	
			Témoin 3					4	2
14	Sarcosinémie	21	Malade						
			Témoin 1						4
			Témoin 2						
			Témoin 3						
15	Maladie de Tay-Sachs	5	Malade		2		2		
			Témoin 1						
			Témoin 2						
			Témoin 3						
16	Tyrosinémie	90	Malade		6	4		4	23
			Témoin 1			2			10
			Témoin 2			2		2	6
			Témoin 3						11
17	Syndrome de Zellweger	4	Malade						
			Témoin 1						
			Témoin 2						
			Témoin 3						

CHAPITRE 4

DISCUSSION

4.1 Critique des sources et de la méthodologie

4.1.1 Fichier de population

Le fichier de population a été créé à partir des registres paroissiaux. Ce fichier comporte certaines limites en ce qui concerne les cas d'adoption où il est impossible de retracer les vrais liens biologiques et les cas de non paternité. De plus, la qualité de l'information contenue dans le fichier de population dépend de la qualité des registres paroissiaux. Des erreurs de lecture et/ou de transcription des registres paroissiaux ont pu aussi se produire. Finalement, comme la constitution du fichier de population nécessitait le jumelage des enfants à leurs parents, des erreurs ont pu aussi se produire à cette étape. Cependant, il est probable que le risque et la fréquence des erreurs sont identiques dans les groupes malades et contrôles.

4.1.2 Méthodologie

Les généalogies reconstituées à la profondeur du SLSJ sont différentes les unes des autres dépendamment du moment de l'arrivée de la famille au SLSJ. A un certain moment pour une généalogie donnée, il n'est plus possible de trouver les informations relatives à la poursuite de la reconstitution de la dite généalogie et c'est peut-être là que l'on aurait pu trouver le lien de consanguinité ou de parenté recherché. Une autre approche aurait été d'utiliser les dispenses de consanguinité exigé par l'Eglise Catholique. Cependant, depuis 1965, ces dispenses ne sont plus requises que pour les mariages entre cousins (De Braekeleer, 1992).

Les figures 4 et 5 montrent deux exemples de problèmes rencontrés dans la reconstitution généalogique. Dans la figure 4, on constate que le nombre d'individus identifiés du côté maternel est nettement plus petit que du côté paternel bien que la profondeur généalogique soit la même des deux côtés. Par contre la figure 5 montre que le nombre de générations remontées est plus petit du côté maternel que du côté paternel.

Cependant, bien que la profondeur généalogique puisse varier d'un échantillon à un autre, il n'en demeure pas moins que le coefficient moyen de consanguinité calculé à partir des généalogies est plus représentatif du taux réel de la consanguinité.

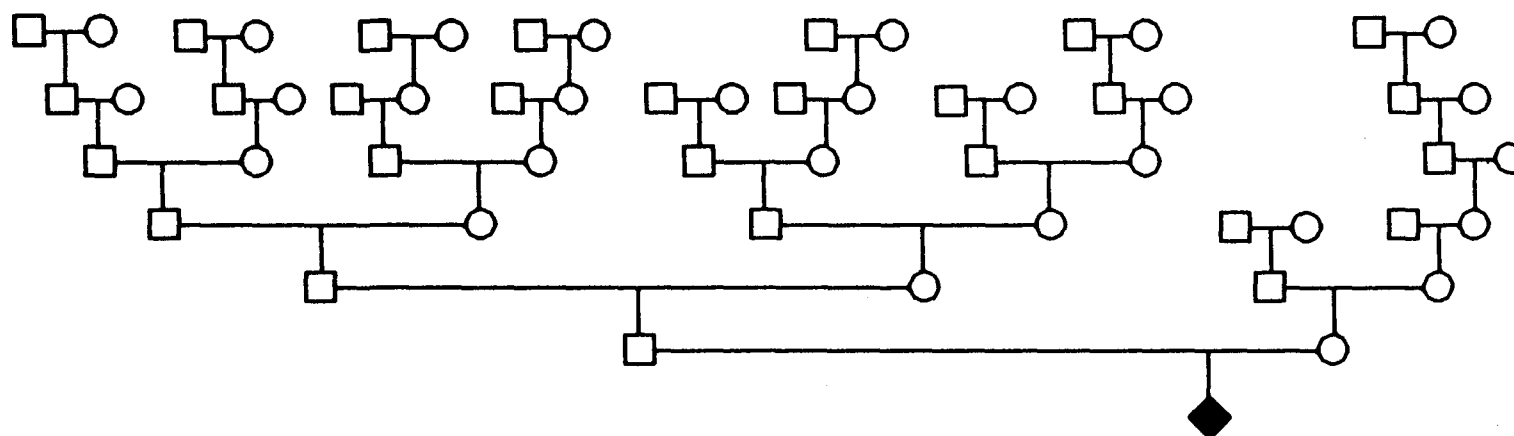


Figure 4 : Premier exemple d'inégalité dans la reconstitution généalogique

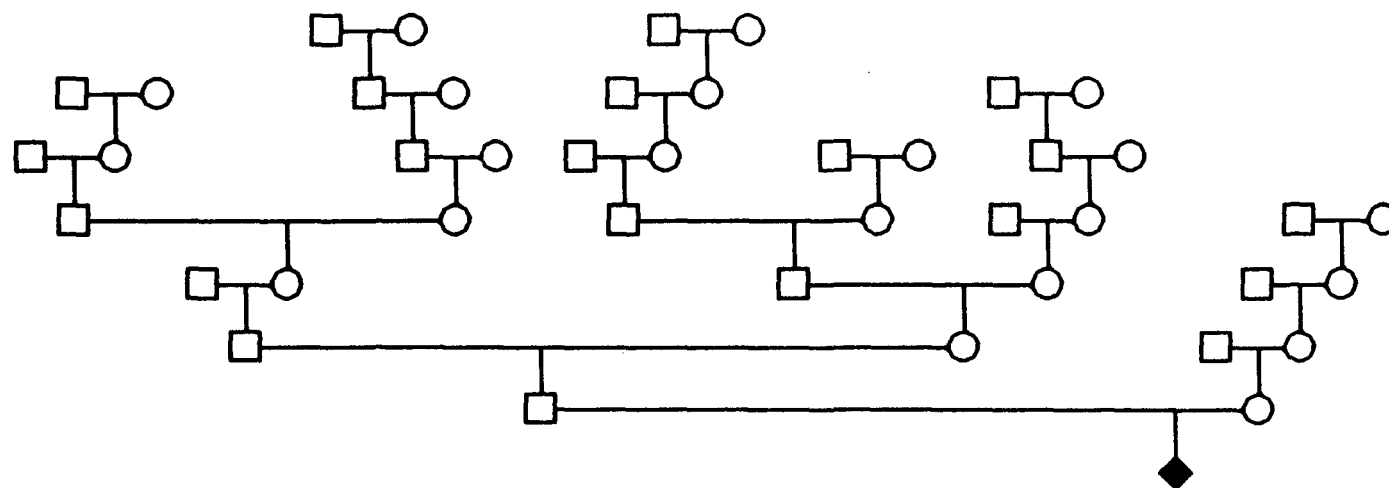


Figure 5 : Deuxième exemple d'inégalité dans la reconstitution généalogique

4.2 La consanguinité et la parenté au SLSJ

Le coefficient moyen de consanguinité calculé à partir des dispenses au SLSJ, pour la période de 1842 à 1971 est égal à $9,23 \times 10^{-4}$. La comparaison du coefficient moyen de consanguinité du SLSJ à ceux calculés pour diverses régions de l'est du Québec pour les périodes 1915-1925 et 1955-1965 montre que le SLSJ présente la consanguinité la plus basse, à l'exception des villes de Québec et Lévis (De Braekeleer et Ross, 1991).

En outre, la fréquence des mariages consanguins au SLSJ est à peu près la même que dans les autres régions. Le coefficient moyen de consanguinité au SLSJ estimé d'après les dispenses pour toute la période est semblable aux valeurs observées dans la plupart des études européennes et nord américaines (Lebel, 1983 Pettener, 1985; McCullough et O'Rourke, 1986; De Braekeleer et Ross, 1991).

La consanguinité est toujours restée basse, atteignant sa valeur maximale (23×10^{-4}) entre 1902 et 1911. Les unions à forte consanguinité sont rares; les unions entre cousins germains ne représentent que 0,5% de l'ensemble des mariages répertoriés entre 1842 et 1971, soit 433 mariages sur un total de 83.474 mariages (De Braekeleer et Ross, 1991).

Le tableau 6 résume la distribution du coefficient moyen de consanguinité et des différents types de mariages consanguins ayant nécessité une dispense.

De Braekeleer (1992) a aussi montré que la "période de fondation" des paroisses au SLSJ jouait un rôle important sur le coefficient moyen de consanguinité et de parenté. Les périodes de fondation d'une paroisse correspondent à différents moments caractérisés par les types de fondateurs même de la nouvelle région. De 1842 à 1871, ce fut la période de fondation ou colonisation de la région du Saguenay, la plupart des immigrants (fondateurs) venant de Charlevoix. De 1872 à 1901, de nouvelles paroisses s'ouvrent à partir de celles déjà établies, nous pouvons appeler cette période la consolidation. La période de 1902 à 1931 correspond à l'industrialisation alors que celle de 1932 à 1971 marque la période moderne. A chacune de ces périodes, lors de l'ouverture de nouvelles paroisses, il y a eu entre autres, une part importante d'immigration de type familial, ce qui a eu pour effet d'augmenter le coefficient moyen de parenté. Donc le développement pionnier de la région de 1842 à 1871, l'ajout de nouvelles paroisses de 1872 à 1901 à partir des autres déjà en place et la période d'industrialisation de 1902 à 1931 sont des périodes qui, à travers la fondation des paroisses, ont eu un effet d'accroissement des coefficients moyens de consanguinité et ou de parenté.

Tableau 6

**Distribution des mariages consanguins
dans la population du Saguenay-Lac-St-Jean**

Sous- périodes	Nombre total de mariages	Nombre de mariages consanguins (%)	Coefficient moyen de consanguinité (x .0001)	Types de mariages consanguins							
				1:2	2:2	2:3	3:3	3:4	4:4	4:5	Double
1842-1851	363	25 (6,9)	8,92				18	3	5		1
1852-1861	578	40 (6,9)	9,77		2	4	10	15	11		2
1862-1871	1038	65 (6,3)	9,06		2	6	30	14	13	1	1
1872-1881	1430	126 (8,8)	14,12		6	17	56	20	31		4
1882-1891	1865	194 (10,4)	18,2		15	24	71	47	53		16
1892-1901	2560	286 (11,2)	22,79		41	39	89	46	79		8
1902-1911	3617	410 (11,3)	22,94		49	64	144	80	98		25
1912-1921	4756	435 (9,1)	19,49	1	52	60	198	81	80		37
1922-1931	5894	323 (5,5)	15,52	1	49	91	200				18
1932-1941	8493	329 (3,9)	10,9		58	73	213	4			19
1942-1951	14131	430 (3,0)	8,79	4	76	91	278				25
1952-1961	16876	339 (2,0)	4,99	2	43	57	237	1			20
1962-1971	21874	256 (1,2)	3,29	3	40	45	187				19

Référence: De Braekeleer et Ross 1991

De plus, De Braekeleer (1992) a montré que la valeur du coefficient moyen de parenté dépendait de la localisation de la paroisse dans une sous-région (Bas Saguenay, Haut Saguenay, LSJ) ainsi que de son type (rural ou urbain).

4.3 La consanguinité et la parenté dans les maladies récessives au SLSJ

En se référant aux résultats présentés dans les tableaux 3 et 4, on peut conclure que la consanguinité proche ne permet pas d'expliquer la fréquence élevée des maladies récessives au SLSJ. Le tableau 7 résume les résultats obtenus.

Aucun mariage entre oncle-nièce/tante-neveu n'a été trouvé parmi les 558 mariages ayant donné un enfant atteint; il n'y a eu que 3 mariages entre cousins. En fait, les taux élevés de porteurs font en sorte que même les unions non consanguines sont à risque de donner un enfant atteint.

Les coefficients moyens de parenté étaient en général 2 à 3 fois plus élevés dans les groupes malades que dans les groupes contrôles. Cette faible augmentation signifie que de nombreux porteurs ont dû immigrer au SLSJ. Cette hypothèse a déjà été vérifiée pour la tyrosinémie (De Braekeleer et Larochelle, 1990), le rachitisme vitamino-dépendant (De

Tableau 7

**Comparaison de la consanguinité
dans l'ensemble des maladies autosomales récessives
et des groupes témoins respectifs**

	Maladie	Témoins
Nombre de mariages	558	1674
Nombre de mariages consanguins	75	110
(%)	13.4	6.6
Nombre de mariages		
1:2	0	0
2:2	3	4
Coefficient moyen de consanguinité	.00178	.00061

Braekeleer et Larochelle, 1991) et l'hyperchylomicronémie (Dionne et al. 1992).

L'histoire des maladies héréditaires au SLSJ se moule donc bien à l'origine même de la formation de sa population. Si l'on comprend comment elle s'est formée, et quelles sont ses origines on peut faire la lumière sur certaines maladies qui se retrouvent en proportions assez élevées au SLSJ alors que d'autres maladies sont presque absentes.

4.4 La formation de la population du SLSJ

Au début du 17^{ième} siècle, un programme de colonisation fut mis en place au Québec le long des rives du St-Laurent. Il y eut tout près de 25.000 personnes qui vinrent au Québec. Cependant la majorité repartit en France laissant derrière elles 8.500 personnes dont environ 1.600 femmes (fondateurs de la population canadienne française). Ces fondateurs furent installés de façon permanente en y établissant une forte descendance qui contribua pendant un certain temps à une véritable explosion démographique (6 à 7 enfants par couple) ainsi qu'une basse mortalité (Charbonneau et al. 1987). Initialement installés à Québec, ces pionniers occupèrent plus tard les sites de Trois-Rivières et de Montréal. Graduellement, la population s'accrut et s'établit le long du Saint-Laurent. D'autres pionniers se déplacèrent

de Québec vers Beauport, Ancienne-Lorette, Charlesbourg, sur la Côte de Beaupré, Lévis, Montmagny et Kamouraska. Il se pourrait que le clivage de la population en plusieurs sous-populations date de cette période (De Braekeleer, 1990). En 1763, la colonie française passa sous contrôle anglais. Dès lors, l'immigration française cessa presque totalement et l'accroissement de la population se fit de façon naturelle.

La formation de Charlevoix commença vers 1675 à la Petite Rivière St-François. Cette population fut principalement issue de 600 fondateurs (Jetté et al. 1991). Ces fondateurs vinrent de la Côte de Beaupré, de l'Île d'Orléans, de Québec et des comtés de Kamouraska et de l'Islet. L'immigration dans Charlevoix fut familiale, la proportion de frères et de soeurs atteignant 49%. Quarante fondateurs vinrent d'Europe dont 21 de France et 19 des Îles Britanniques; un autre fondateur arriva des États-Unis et quatre autres d'Acadie. Ces fondateurs laissèrent une très grande descendance qui dut émigrer à cause du peu de ressources disponibles (terres cultivables notamment). L'explosion démographique que connut Charlevoix contribua donc dès 1838 au peuplement du SLSJ. C'est entre 1780 et 1800 que Charlevoix vit son coefficient de consanguinité atteindre sa valeur maximale de 69×10^{-4} (Morissette, 1991). Cette valeur élevée s'explique non pas par des unions à forte consanguinité mais plutôt par des unions ayant une multitude de liens ancestraux éloignés.

Le peuplement du SLSJ débuta vers 1838; ce sont 28.656 immigrants qui arrivèrent et ce jusqu'en 1911. Plus de la moitié d'entre eux vinrent de Charlevoix; entre 1838 et 1871, c'est près de 80% du total qui se déplaça de Charlevoix. Après cette période, ce sont les autres régions qui contribuèrent de plus en plus à l'immigration. Après 1911, l'immigration fut encore plus diversifiée et surtout de type ouvrier (Gauvreau et Bourque, 1988).

L'immigration entre 1838 à 1911 fut surtout de type familial. Les immigrants arrivèrent au Saguenay et firent venir leur parenté. Les familles les plus nombreuses vinrent de Charlevoix avec 6,8 enfants/famille alors que les groupes venant des autres régions avaient 3,3 enfants/famille (Roy et al. 1988; Gauvreau et Bourque, 1988). Les immigrants de Charlevoix y connurent un fort enracinement, la plupart s'installèrent de façon définitive; seulement 27,4% des conjoints originaires de Charlevoix ne demeurèrent pas définitivement dans la région.

Par contre, 57,5% des immigrants venant des autres régions repartirent. Durant la période de 1852 à 1986, la population connut une expansion démographique très importante passant de 5.000 habitants en 1852 à 50.000 en 1911 puis à 285.000 habitants aujourd'hui, et ce malgré un solde migratoire négatif depuis 1871.

4.5 Hypothèse: L'origine des maladies récessives au SLSJ.

Mentionnons tout d'abord que la plupart des maladies récessives ayant atteint des fréquences élevées au SLSJ sont aussi présentes dans Charlevoix (De Braekeleer, 1991).

Une bonne source des gènes présents au SLSJ viennent de 8.500 immigrants originaires principalement des provinces de l'ouest de France qui s'installèrent en Nouvelle-France au 17^{ième} et 18^{ième} siècle. Cette immigration s'arrêta en 1763. Ainsi une grande partie du patrimoine génétique des Canadiens-Français actuels est héritée de ces premiers immigrants. Ces fondateurs de la population canadienne française étaient porteurs de gènes de maladies récessives. C'est surtout à partir de ce noyau fondateur et de leurs premiers descendants que s'est formée la population de Charlevoix. De plus dans Charlevoix, une très forte consanguinité éloignée associée à un petit noyau fondateur et à une explosion démographique permit à certains gènes délétères d'atteindre des fréquences très élevées. Charlevoix, exportatrice de population, a de ce fait permis aux gènes délétères de se diffuser à travers le Québec et même en dehors. Or, il se fait que la population du SLSJ s'est en grande partie formée à partir de Charlevoix. Il s'agissait d'une immigration familiale. De nombreux porteurs de maladies récessives ont donc contribué à la naissance de la population du SLSJ. De nouveau, une forte natalité

associée à une faible mortalité a permis aux gènes délétères amenés par les immigrants de Charlevoix de se multiplier rapidement. Ce phénomène s'est d'autant plus accentué que les personnes originaires de Charlevoix ont mieux réussi socialement et économiquement que les personnes originaires d'autres régions et donc qu'elles ont eu tendance à s'enraciner au SLSJ. C'est pourquoi on retrouve une forte incidence de maladies héréditaires au SLSJ qui sont d'ailleurs les mêmes que celles rencontrées à Charlevoix.

Au fil des années, la rencontre entre deux personnes porteuses de la même maladie devenait de plus en plus probable. Ces rencontres sont d'autant plus probables que les mariages endogames semblent avoir été et sont encore chose courante au SLSJ.

Des trois modèles qui permettent d'expliquer la fréquence élevée de maladies récessives dans une population, à savoir l'effet fondateur, la consanguinité proche élevée ou la combinaison des deux, le modèle qui s'applique le mieux à la situation présente au SLSJ est celui de l'effet fondateur.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les résultats comparés des coefficients moyens de consanguinité pour chacun des groupes malades et leurs trois groupes témoins respectifs témoignent d'une consanguinité plus élevée mais éloignée.

Pour les coefficients moyens de parenté des groupes malades, nous pouvons retenir qu'ils sont plus élevés en général que dans les groupes témoins.

En terminant, il est important de souligner que la formation de la population canadienne française du SLSJ soutient les résultats obtenus en ce sens qu'il y a eu effet fondateur dans la population de Charlevoix suivi d'un transfert de population et donc de gènes dans la population du SLSJ. La dynamique d'expansion démographique de la population du SLSJ a alors entraîné la dissémination et la "multiplication" des gènes, notamment des gènes des maladies autosomales récessives.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERMANN E, ANDERMANN F, JOUBERT M, MELANCON D, KARPATI G. 1975. Three familial midline malformation syndromes of the central nervous system: agenesis of the corpus callosum and anterior horn-cell disease; agenesis of the cerebellar vermis and atrophy of the cerebellar vermis. Birth Defects: Original Article Series 11:269-293.

ARNAUD C, MAIJER R, READE T, SCRIVER CR, WHELAN DT. 1970. Vitamin D dependency: an inherited postnatal syndrome with secondary hyperparathyroidism. Pediatrics 46:871-879.

BOAT TJ, WELSH M, BEAUDET AL. 1989. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds) The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill pp. 2649-2682.

BOTHWELL TH, CHARLTON RW, MOTULSKY AG. 1989. Hemochromatosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds) The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, pp. 1433-1462.

BOUCHARD JP, BARBEAU A, BOUCHARD R, BOUCHARD RW. 1978. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. Can J Neurol Sci 5:61-69.

BRUNZELL JD. 1989. Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds) The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill pp. 1165-1181.

CHARBONNEAU H, DESJARDINS B, GUILLEMETTE A, LANDRY Y, LÉGARÉ J, NAULT F. 1987. Naissance d'une population: Les Français établis au Canada au 17^{ème} siècle. Paris: INED.

DALLAIRE L, PERREAULT G. 1974. Hereditary multiple intestinal atresia. Birth Defects: Original Article Series 10:259-264.

DE BRAEKELEER M. 1990. Homogénéité génétique des Canadiens français du Québec: mythe ou réalité? Cahier Québécois de Démographie 19:29-48.

DE BRAEKELEER M. 1991. Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Québec, Canada). Hum Hered 41:141-146.

DE BRAEKELEER M. 1991. Inbreeding and kinship in Saguenay-Lac-St-Jean: a study of newborn samples 1956-1971. Ann Hum Biol 19:115-124.

DE BRAEKELEER M, ROSS M. 1991. Inbreeding in Saguenay-Lac-St-Jean (Québec, Canada): A study of Catholic Church dispensations 1842-1971. Hum Hered 41:379-384.

DE BRAEKELEER M, LAROCHELLE J. 1991. Population genetics of vitamin D- dependent rickets in Northeastern Quebec. Ann Hum Genet 55:283-290.

DIONNE C, GAGNE C, JULIEN P, MURTHY MRV, LAMBERT M, ROEDERER G, DAVIGNON J, HAYDEN MR, LUPIEN PJ, DE BRAEKELEER M. 1992. Genetic epidemiology of lipoprotein lipase deficiency in Saguenay-Lac-St-Jean (Québec, Canada). Ann Genet (Paris) accepté pour publication.

FREIRE-MAIA N, ELISBAS T. 1984. Inbreeding effect on morbidity. Am J Med Genet 18:381-400.

FREIRE-MAIA N. 1990. Genetic effects in Brazilian populations due to consanguineous marriages. Am J Med Genet 35:115-117.

GAHL WA, RENLUND M, THOENE JE. 1989. Lysosomal transport disorders: Cystinosis and sialic acid storage disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds) The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, pp. 2619-2647.

GAUVREAU D, BOURQUE M. 1988. Mouvements migratoires et familles: Le peuplement du Saguenay avant 1911. Rev Hist Am Fr 42:167-192.

GEORGES A, JACQUARD A. 1968. Effets de la consanguinité sur la mortalité infantile. Résultats d'une observation dans le département des Vosges. Population 23:1055-1064.

GOODMAN RM. 1979. Genetic disorders among the Jewish people. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

GOLDSMITH LA, LABERGE C. 1989. Tyrosinemia and related disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds) The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, pp. 547-563.

JACQUARD A. 1974. Génétique des populations humaines. Paris: Presses Universitaires de France.

JETTE R, GAUVREAU D, GUERIN M. 1991. Aux origines d'une région: Le peuplement fondateur de Charlevoix avant 1850. In: Bouchard G, De Braekeleer M. (Eds) Histoire d'un génome. Sillery: Presses de l'Université du Québec, pp. 75-106.

LAZAROU PB, MOSER HW. 1989. Disorders of peroxisome biogenesis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds) The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw Hill, pp. 1479-1509.

LEBEL R. 1983. Consanguinity studies in Wisconsin. I: Secular trends in consanguineous marriage, 1843-1981. Am J Med Genet 15:543-560.

LEVY HL. 1989. Disorders of histidine metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds) The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, pp. 1479-1509.

MATHIEU J, BEDARD F, PREVOST C, LANGEVIN P. 1990. Neuropathie sensitivo-motrice héréditaire avec ou sans agénésie du corps calleux : étude radiologique et clinique de 64 cas. Can J Neurol Sci 17:103-108.

MCCULLOUGH J, O'ROURKE D. 1986. Geographic distribution of consanguinity in Europe. Ann Hum Biol 13:359-367.

McKUSICK VA. 1978. Genetic nosology: three approaches. Am J Hum Genet 30:105-122.

MODELL B, KULIEV AM. 1989. Impact of public health on human genetics. Clin Genet 36:286-298.

MORISSETTE J. 1991. La consanguinité dans la population de Charlevoix (1680-1852). In: Bouchard G, De Braekeleer M. (Eds) Histoire d'un génome. Sillery: Presses de l'Université du Québec, pp. 107-120.

NEVIN NC. 1982. Genetic disorders. Clin obstet gynecol 9:3-27.

NORIO R. 1984. The finnish disease heritage as a product of the population structure. Yearbook of population research in Finland. 22:7-14.

NOLAN CM, SLY WS. 1989. I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, and Valle D. (Eds) The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, pp. 1589-1602.

O'BRIEN E, JORDE LB, RÖNNLÖF B, FELLMAN JO, ERIKSSON AW. 1988 a. Inbreeding and genetic disease in Sottunga, Finland. Am J Phys Anthropol 75:477-486.

O'BRIEN E, JORDE LB, RÖNNLÖF B, FELLMAN JO, ERIKSSON AW. 1988 b. Founder effect and genetic disease in Sottunga, Finland. Am J Phys Anthropol 77:335-346.

- OZALP I, COSKUN T, TOKOL S, DEMIRCIN G, MONCH E. 1990. Inherited metabolic disorders in Turkey. *J Inherit Metab Dis* 13:732-738.
- PELLETIER VA, GALLANO N, BROCHU P, MORIN CL, WEBER AM, ROY CC. 1986. Secretory diarrhea with protein-losing enteropathy, enterocolitis cystica superficialis, intestinal lymphangiectasia, and congenital hepatic fibrosis: a new syndrome. *J Pediatr* 108:61-65.
- PETTENER D. 1985. Consanguineous marriages in the upper Bologna Appenine (1565-1980): Microgeographic variation, pedigree structure and correlation of inbreeding secular trend with changes in population size. *Hum Biol* 57:267-288.
- ROBINSON BH. 1989. Lactic acidemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds) *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, pp. 869-888.
- ROY R, BOUCHARD G, DECLOS M. 1988. La première génération de Saguenayens: Provenance, apparemment, enracinement. *Cahiers Québécois de Démographie*. 17:113-134.
- SAITO T. 1988. An expected decrease in the incidence of autosomal recessive disease due to decreasing consanguineous marriages. *Genet Epidemiol* 5:421-432.
- SANDHOFF K, CONZELMANN E, NEUFELD EF, KABACK MM, SUZUKI K. 1989. The GM2 gangliosidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds) *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, pp. 1807-1842.
- SCHULL WJ. 1958. Empirical risks in consanguineous marriages: sex ratio, malformation and viability. *Am J Hum Genet* 10:294-343.
- SIMARD A, KOULADJIAN K. 1986. Description du programme Médic 4 de reconstruction automatique des généalogies. Chicoutimi: SOREP. Document:III-C-45.
- TCHEN P, BOIS E, FEINGOLD J, FEINGOLD N, KAPLAN J. 1977. Inbreeding in recessive diseases. *Hum Genet* 38:163-167.
- VALENTINE WN, TANAKA KR, PAGLIA DE. 1989. Pyruvate kinase and other enzyme deficiency disorders of erythrocyte. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds) *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill, pp. 2341-2365.
- WILLEMS C, HEUSDEN A, HAINAUT A, CHAPELLE P. 1971. Hypersarcosinémie avec sarcosinurie. *J Génét Hum* 19:101-118.