

FACULTE DE MEDECINE

EPIDEMIOLOGIE GENETIQUE DE L'HEMOCHROMATOSE
AU SAGUENAY

ANNE VIGNEAULT

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

ECOLE DES GRADUES
UNIVERSITE LAVAL

MAI 1991

© droits réservés de Anne Vigneault 1991



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 (génétique) extensionné
de l'Université Laval
à l'Université du Québec à Chicoutimi

RESUME

Un dépistage effectué en 1982 au Saguenay-Lac-St-Jean avait permis d'identifier près de 25 familles touchées par l'hémochromatose, une maladie héréditaire autosomale récessive. Le présent mémoire analyse les données résultant de ce dépistage. L'évaluation des 53 personnes atteintes a montré que la maladie se caractérise par une atteinte précoce et sévère. Le gène de l'hémochromatose est lié au complexe HLA et la distribution des différents haplotypes est semblable à celle rapportée dans la plupart des populations caucasiennes. L'analyse des généalogies a révélé une consanguinité et une parenté nettement plus élevées dans le groupe hémochromatose que dans les groupes témoins. Les lieux de naissance des homozygotes et des porteurs obligatoires sont distribués de façon non aléatoire et une étude de la fécondité n'a pas mis en évidence des différences reliées à la maladie.

AVANT-PROPOS

La présente recherche a été réalisée grâce à l'appui et à la patience de plusieurs personnes à qui je tiens à exprimer toute ma gratitude. Mes remerciements s'adressent d'abord au Dr Gérard Bouchard, directeur du Centre SOREP, qui m'a offert un travail d'assistante de recherche en 1985 et qui m'a permis de connaître et de mieux saisir le problème des maladies héréditaires dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean. Ses nombreuses qualités de chercheur et de professeur, ainsi que son amour pour la recherche ont été pour moi une véritable source de motivation.

Je veux également remercier sincèrement le Dr Marc De Braekeleer, mon directeur de recherche, qui a suivi de très près toutes les étapes de mon projet avec de nombreux conseils et encouragements. J'ai pu apprécier, tout au long de cette formation, sa bonne humeur, sa générosité et sa grande disponibilité.

Je tiens à souligner la contribution du Dr Hervé Simard hématologue à l'hôpital de Chicoutimi qui a répondu à toutes nos questions et qui a mis ses dossiers et ses connaissances à notre disposition. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

Je suis reconnaissante à toutes les personnes de SOREP et de la Maîtrise en médecine expérimentale qui m'ont conseillée et encouragée, principalement au comité du Centre qui m'a accordé des bourses d'étude pendant trois années consécutives. Je pense aussi à Louis Pérusse pour ses nombreux conseils, à Roger Dufour pour sa patiente lecture de l'avant-dernière version accompagnée de judicieuses suggestions et à Josée Houde pour la dactylographie d'une partie de ce travail.

En terminant, je voudrais remercier ma famille et mes amis qui ont su m'encourager et me convaincre de poursuivre dans les moments difficiles. Je pense particulièrement à ma mère pour qui les études supérieures ont toujours été un grand rêve. Enfin un merci tout spécial à ma fille Marie-Claude, qui avec ses nombreuses questions et à sa façon bien à elle, a toujours su m'encourager.

Cette recherche a été subventionnée par le Ministère de l'enseignement supérieur et de la science (Programme d'Actions structurantes) et par la Fondation de l'Université du Québec à Chicoutimi; je les en remercie sincèrement.

TABLE DES MATIERES

	PAGE
Résumé.....	iii
Avant-propos.....	iv
Table des matières.....	vi
Liste des Figures.....	ix
Liste des Tableaux.....	x
Introduction.....	xi
Chapitre 1: Présentation du sujet et revue de littérature	
1.1 La maladie.....	1
1.2 Historique.....	2
1.3 Fréquence et âge d'apparition.....	3
1.4 Tableau clinique.....	4
1.5 Pathologie.....	6
1.6 Diagnostic.....	7
1.7 Traitement.....	8
1.8 Pronostic.....	8
1.9 Génétique et système HLA.....	9
1.10 Génétique des populations.....	10
1.11 Objectifs de l'étude.....	12

Chapitre 2: Matériel et méthodes

2.1 Matériel.....	14
2.1.1 La région à l'étude.....	14
2.1.2 La population à l'étude.....	17
2.2 Méthodes.....	18
2.2.1 Le fichier de population.....	18
2.2.2 Les groupes témoins.....	19
2.2.3 Les paramètres biochimiques et cliniques et les groupes tissulaires HL	21
2.2.4 Définition des catégories.....	22
2.2.5 La reconstruction généalogique.....	23
2.2.6 Cartographie des lieux de naissance.....	26
2.2.7 Les coefficients de consanguinité et de parenté.....	27
2.2.7.1 La consanguinité.....	27
2.2.7.2 La parenté.....	29
2.2.8 La fécondité.....	30

Chapitre 3: Résultats

3.1 Les aspects cliniques.....	32
3.2 Le typage HLA.....	34
3.2.1 Les allèles.....	34
3.2.2 Les haplotypes.....	36
3.3 Les aspects biochimiques.....	44
3.4 La consanguinité.....	50
3.5 La parenté.....	52
3.6 La cartographie des lieux de naissance.....	55

3.7 La fécondité.....	58
-----------------------	----

Chapitre 4: Discussion

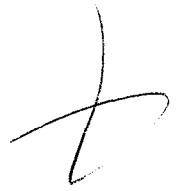
4.1 Les aspects cliniques.....	62
4.2 Le typage HLA.....	66
4.2.1 Les allèles.....	66
4.2.2 Les haplotypes.....	68
4.2.3 Déséquilibre de liaison et position du gène sur le chromosome 6.....	71
4.3 Les aspects biochimiques.....	78
4.4 Consanguinité et apparentement.....	81
4.5 Distribution géographique.....	83
4.6 La fécondité.....	85
Conclusion.....	88
Bibliographie.....	91

LISTE DES FIGURES

		PAGE
Figure 1: Localisation du Saguenay et de Charlevoix dans la province de Québec	15	
Figure 2: Exemple d'une fiche de couple tirée du fichier Balsac.....	20	
Figure 3: Exemple d'une ascendance telle que tracée par le programme MEDIC 4	24	
Figure 4: Unités territoriales de la région du Saguenay.....	28	
Figure 5A: Arbre généalogique d'une famille dans laquelle une recombinaison a été identifiée.....	39	
Figure 5B: Arbre généalogique d'une famille dans laquelle une recombinaison a été identifiée.....	40	
Figure 5C: Arbre généalogique d'une famille dans laquelle une recombinaison a été identifiée.....	41	
Figure 5D: Arbre généalogique d'une famille dans laquelle une recombinaison a été identifiée.....	42	
Figure 6: Arbres généalogiques des familles dans lesquelles il y a eu union entre homozygote et hétérozygote.....	43	
Figure 7: Distribution du fer sérique selon la catégorie des individus.....	45	
Figure 8: Distribution de la ferritine sérique selon la catégorie des individus..	48	
Figure 9: Distribution du pourcentage de saturation de la transférine selon la catégorie des individus.....	49	
Figure 10: Arbres généalogiques des familles dans lesquelles une consanguinité proche est présente.....	53	
Figure 11: Reconstruction généalogique de 12 familles du groupe hémochromatose rattachées à un ancêtre commun.....	56	
Figure 12: Distribution spatiale des lieux de naissance des patients atteints d'hémochromatose (N=53).....	57	
Figure 13: Distribution spatiale des lieux de naissance des parents identifiés suite à la naissance d'un individu atteint d'hémochromatose (N=46).....	59	
Figure 14: Arbres généalogiques des familles #13 et #15.....	76	

LISTE DES TABLEAUX

	PAGE
Tableau 1: Tableau clinique de l'hémochromatose.....	5
Tableau 2: Caractéristiques cliniques des 23 proposants.....	33
Tableau 3: Fréquence des allèles HLA-A et HLA-B présents sur les chromosomes porteurs du gène de l'hémochromatose et sur les chromosomes porteurs du gène normal au Saguenay-Lac-St-Jean et dans deux populations de référence.....	35
Tableau 4: Fréquence des haplotypes HLA présents sur les chromosomes porteurs du gène de l'hémochromatose et présents sur les chromosomes porteurs du gène normal au Saguenay-Lac-St-Jean.....	37
Tableau 5: Valeurs moyennes et analyse de variance des paramètres biochimiques dans l'hémochromatose.....	46
Tableau 6: Coefficients de consanguinité et de parenté dans l'hémochromatose calculés à partir du fichier de population.....	51
Tableau 7: Coefficients de consanguinité et de parenté dans l'hémochromatose calculés sur six générations.....	54
Tableau 8: Fécondité en fonction des catégories étudiées.....	60
Tableau 9: Distribution par sexe des malades dans quelques études.....	63
Tableau 10: Age moyen des malades dans quelques études.....	65
Tableau 11: Fréquence des allèles HLA-A et HLA-B et des haplotypes HLA liés à l'hémochromatose dans diverses populations.....	69
Tableau 12: Haplotypes porteurs du gène de l'hémochromatose rapportés en Bretagne et au Saguenay-Lac-St-Jean.....	72
Tableau 13: Analyse de liaison dans quelques populations.....	74



INTRODUCTION

Les régions du Nord-Est québécois, tout particulièrement celles du Saguenay-Lac-St-Jean et de Charlevoix sont touchées par une prévalence plus élevée pour plusieurs maladies héréditaires dominantes et récessives. Il semble que certaines conditions particulières, pas encore toutes identifiées, aient favorisé la présence de ces génopathies. Comprendre la problématique des maladies héréditaires au Saguenay-Lac-St-Jean, c'est aussi comprendre l'histoire et la formation de cette région. En effet, à partir de l'inférence et de la reconstruction généalogique, les recherches ont permis à ce jour de constater que la plupart des maladies récessives présentes au Saguenay-Lac-St-Jean trouvent leur origine dans Charlevoix et que quelques maladies dominantes originent de la rive sud du St-Laurent (De Braekeleer et Dao, 1989). La problématique des maladies héréditaires dans cette région doit donc être abordée d'abord d'un point de vue génétique et épidémiologique, mais aussi d'un point de vue historique et démographique.

La création du Réseau de médecine génétique au Québec et des cliniques spécialisées dans la région (Clinique des maladies neuro-musculaires, Clinique de fibrose kystique et prochainement Clinique

des lipides) sont des témoins de besoins importants dans ce domaine. La médecine génétique est une institution nouvelle au Québec dont l'origine tient aux conditions particulières du pool génétique de la population et au déclin de la part des maladies dues aux conditions environnementales (Philippe, 1985). Les organismes chargés de prévisions en soins de santé et d'éducation devront de plus en plus tenir compte des besoins liés aux conditions particulières de ces maladies (dépistage, diagnostic prénatal, conseil génétique, enseignement scolaire adapté.....). Déjà en 1973, le tiers des admissions en pédiatrie à l'hôpital des Enfants de Montréal concernaient des raisons génétiques (Scriver et al, 1973). Plus près de nous, le service de conseil génétique de l'hôpital de Chicoutimi répond à un nombre sans cesse croissant de personnes qui consultent pour diverses maladies héréditaires.

Cette recherche portant sur l'hémochromatose idiopathique, une maladie héréditaire autosomale récessive touchant plusieurs familles de la région, se veut une modeste contribution à la compréhension de la problématique des maladies héréditaires au Saguenay-Lac-St-Jean. Etant donné que les maladies héréditaires présentes dans la région sont nombreuses et que leurs modèles de diffusion sont complexes et diversifiés, l'étude de l'une d'elles permettra peut-être d'éclairer la dynamique de ces maladies. Ma recherche s'inscrit donc dans le cadre des travaux de SOREP (Centre interuniversitaire de recherches sur les populations) qui s'est donné comme objectif, entre autres, de mieux comprendre la problématique des maladies héréditaires au Saguenay-Lac-St-Jean. Elle s'inscrit aussi comme exigence au programme de maîtrise en médecine

expérimentale (option en génétique humaine). Les raisons qui ont justifié le choix de cette maladie tiennent d'abord au fait qu'un dépistage avait été effectué en 1982 et que les données cliniques et biochimiques n'avaient pas fait l'objet de rapport. Aussi, l'existence d'un marqueur de la maladie (système d'histocompatibilité (HLA) utilisé comme marqueur), rendait cette recherche intéressante dans une perspective de prévention.

Ce mémoire comporte quatre orientations de recherche; d'abord dans un volet médical, les composantes cliniques et biochimiques de la maladie au Saguenay-Lac-St-Jean seront décrites. Partant de la reconstruction généalogique des familles touchées par la maladie, les coefficients de consanguinité et d'apparentement seront déterminés. Puis, afin de mieux saisir la dynamique de la dispersion du gène dans la population, une cartographie des lieux de naissance des individus atteints et de leurs parents sera présentée. Enfin, une étude de la fécondité permettra de vérifier l'hypothèse d'une sélection positive en faveur des hétérozygotes.

CHAPITRE 1

PRESENTATION DU SUJET ET REVUE DE LITTERATURE

1.1 La maladie

L'hémochromatose idiopathique est une maladie autosomale récessive caractérisée par une surcharge tissulaire en fer. Une absorption excessive de fer par la muqueuse intestinale semble être responsable des dépôts dans différents organes tels que le foie, le cœur, le pancréas, les reins et la peau. Comme les complications entraînées par cette maladie sont très graves, un diagnostic précoce est essentiel. C'est une maladie qui évolue lentement et qui est malheureusement très souvent reconnue après l'apparition de complications. Dans une perspective de prévention, il est intéressant de mentionner qu'à l'aide du système HLA utilisé comme marqueur, il est possible d'identifier les personnes à risque dans les familles où déjà un membre est atteint de la maladie.

1.2 Historique

On peut reconnaître quatre grandes périodes dans l'historique de la maladie. Elle a été décrite pour la première fois par Trousseau à Paris en 1865 qui rapportait la triade classique de diabète mellitus, pigmentation cutanée et cirrhose du foie (Trousseau, 1865). En 1889, Von Recklinghausen en Allemagne proposait le nom de la maladie, l'hémochromatose idiopathique, et décrivait le pigment ferrique, l'hémosidérine, qui se dépose dans l'organisme (Von Recklinghausen, 1889). En 1935, une première revue de littérature a été réalisée à Londres par Sheldon (Sheldon, 1935); la deuxième étant complétée 20 ans plus tard aux Etats-Unis (Finch et Finch, 1955).

Jusqu'au milieu des années 50, on considérait souvent que des facteurs environnementaux étaient responsables de la maladie (alcoolisme, malnutrition ou ingestion excessive de fer). Une deuxième étape importante a donc consisté à reconnaître la maladie comme pouvant être héréditaire. C'est au début des années 1970 que l'on reconnaît définitivement une forme héréditaire, sans toutefois s'entendre sur son mode de transmission: dominant selon certains chercheurs (Debré, 1958; Botwell, 1959), récessif selon d'autres (Nussbaumer, 1952; Saddi et Feingold, 1974) ou encore multifactoriel selon un petit nombre d'entre eux (Sinniah, 1969; Crosby, 1974). C'est à partir de l'étude française de Saddi et Feingold portant sur 96 personnes atteintes d'hémochromatose que l'on admit que la maladie se transmettait de façon récessive et qu'elle s'exprimait uniquement chez les homozygotes (Saddi et Feingold, 1974).

Ces conclusions ont par la suite été appuyées par la découverte en France d'une association entre l'hémochromatose et le complexe HLA (Simon et al, 1975), association confirmée plus tard dans d'autres populations (Llyod et al, 1978; Kuhnl et al, 1978; McCarthy et al, 1979; Doran et al, 1981; Ritter et al, 1984; Cragg et al, 1988; Milman et al, 1988).

Bien que le gène de l'hémochromatose n'a pas encore été découvert, celui-ci a été localisé sur le bras court du chromosome 6 en liaison étroite avec le complexe MHC (complexe majeur d'histocompatibilité) (Kravitz et al, 1979; Lalouel et al, 1985).

1.3 Fréquence et âge d'apparition

Bien que l'âge d'apparition des premiers symptômes soit très variable (de 5 à 70 ans), ceux-ci se manifestent entre 40 et 60 ans chez la plupart des sujets (Bothwell, 1979). Les hommes sont plus touchés que les femmes, celles-ci étant protégées naturellement par des pertes régulières de fer dues aux menstruations, aux grossesses et aux accouchements (Mckusick, 1990). La fréquence mondiale des homozygotes (atteints) est estimée à 0,3% et celle des hétérozygotes (porteurs) à 10% (Crosby, 1987; Bothwell et al, 1989); au Canada, les fréquences observées seraient semblables, soient de 0,3% pour les homozygotes et de 11% pour les hétérozygotes (Borwein et al, 1983).

1.4 Tableau clinique

Le tableau clinique de l'hémochromatose se caractérise par la triade classique de cirrhose du foie, d'hyperpigmentation cutanée et de diabète insulino-dépendant (Cartwright et al, 1972). Il peut aussi comprendre de l'insuffisance rénale et cardiaque, des arthralgies, de la fatigue et de l'atrophie testiculaire (Lalouel et al, 1985). Le tableau 1 présente les principaux signes cliniques de l'hémochromatose. On mentionne généralement le diabète comme premier signe mais on rapporte aussi, entre autres, une anémie, une lassitude, une perte de poids, une coloration de la peau, des difficultés respiratoires ou une baisse de la libido (Edwards et al, 1982).

Le foie est l'organe le plus souvent et le plus précocement touché; chez 93% des atteints, une hépatomégalie est présente même en l'absence d'autres symptômes. Plus de 50% des malades ne présentent pas de signe d'insuffisance fonctionnelle hépatique bien que le foie soit atteint (Cartwright, 1972). La pigmentation cutanée, provoquée par les dépôts de mélanine (coloration bronzée) et de fer (reflet gris métallique), existe chez environ 90% des cas au moment du diagnostic; la coloration est diffuse et généralisée mais semble plus marquée sur le visage et le cou (Cartwright, 1972). Environ 82% des malades présentent un diabète sucré et celui-ci s'installe rapidement de sorte que les besoins en insuline deviennent vite importants (Cartwright, 1972).

CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE L'HEMOCHROMATOSE

Cirrhose du foie
Diabète insulino-dépendant
Insuffisance cardiaque et rénale
Hépatocarcinome
Hyperpigmentation cutanée
Hépatomégalie
Splénomégalie
Aménorrhée
Atrophie testiculaire
Diminution de la libido
Oedème
Ascite
Polynévrite
Douleurs abdominales
Perte de poids
Asthénie
Lassitude

Tableau 1 : Tableau clinique de l'hémochromatose

Les principales causes de décès sont l'insuffisance cardiaque et le coma hépatique. La complication majeure à long terme de l'hémochromatose non traitée est l'hépatocarcinome qui survient chez près d'un tiers des patients. L'insuffisance cardiaque est responsable du décès de près d'un tiers des malades. L'anomalie la plus importante est l'asystolie; d'autres troubles du rythme cardiaque sont aussi fréquents (Cartwright, 1972). Lors de l'autopsie, on retrouve une augmentation de volume du foie et du pancréas; l'examen histologique est caractérisé par la présence de dépôts d'hémosidérine dans ces deux organes (Cartwright, 1972).

1.5 Pathologie

L'élévation du taux de fer sérique et du pourcentage de la capacité de saturation de la transferrine (glycoprotéine sérique qui transporte le fer aux cellules des tissus) sont des signes précoce de la maladie. Le fer s'accumule progressivement dans les tissus; cette accumulation peut atteindre de 20 à 40 grammes (Bothwell, 1979), alors qu'elle n'est que de 3 à 5 grammes chez un sujet normal (Cartwright, 1972). Le fer en excès se dépose par après dans les cellules du foie, du pancréas, du cœur, de la rate, des reins et de la peau sous forme de ferritine et d'hémosidérine (Cartwright, 1972). L'augmentation de la ferritine est un signe beaucoup plus tardif car elle est le témoin de dépôts de fer dans les organes.

On distingue deux formes d'hémochromatose: une forme secondaire non héréditaire liée à l'alcoolisme, aux surcharges de fer

dues aux médications, à l'alimentation ou aux transfusions sanguines répétées (Cartwright, 1972) et une forme idiopathique héréditaire. Précisons que cette recherche a porté uniquement sur la forme héréditaire. Dans la suite de ce texte, seul le mot hémochromatose sera utilisé pour désigner l'hémochromatose idiopathique.

Il semble que l'hémochromatose soit due à une erreur innée du métabolisme du fer (Sheldon, 1935). Elle serait caractérisée par une absorption excessive de fer par la muqueuse intestinale (Bothwell, 1979). L'intestin grêle serait incapable de restreindre son absorption en fer et comme l'organisme ne possède pas de mécanisme pour excréter le fer en excès, celui-ci s'accumule et se dépose dans les tissus de certains organes (Crosby, 1987). Après quelques années, les fonctions des organes touchés (coeur, foie, pancréas, reins...) sont altérées.

1.6 Diagnostic

Le diagnostic est posé par le dosage du fer sérique, de la ferritine et de la capacité de saturation; il est confirmé par la biopsie hépatique (Cartwright, 1972). Cependant, une difficulté importante réside dans le fait que les homozygotes peuvent être asymptomatiques (Edwards et al, 1980; Borwein et al, 1983), et que certains hétérozygotes présentent un tableau clinique proche de celui des homozygotes atteints (Dadone et al 1982; Edwards et al, 1982).

1.7 Traitement

Le traitement de l'hémochromatose consiste en des phlébotomies répétées, dont la fréquence est adaptée au besoin des malades (pour le maintien des paramètres sanguins dans les valeurs normales). On effectue des saignées répétées à intervalles très rapprochés pour éliminer le plus rapidement possible la surcharge de l'organisme en fer; des saignées d'entretien permettent ensuite de contrôler la quantité de fer dans l'organisme dans les années qui suivent. Les malades sont généralement testés deux fois par année et les phlébotomies sont effectuées selon les besoins (Bothwell, 1979). Des traitements spécifiques sont instaurés en cas de complications (diabète, insuffisance cardiaque, etc) et les malades doivent se soumettre à une diète réduite en fer.

1.8 Pronostic

Sans traitement, l'hémochromatose est une maladie aux conséquences très graves qui mène généralement à la mort assez rapidement. Avec les traitements, l'espérance de vie après le diagnostic est d'environ cinq à dix ans, mais les malades peuvent aussi vivre plus de vingt ans après l'apparition des premiers symptômes (Bothwell, 1979).

1.9 Génétique et système HLA

Le système HLA (Human Leucocytes Antigens) est un ensemble d'antigènes situés à la surface de toutes les cellules (dont les leucocytes) et impliqués dans le phénomène de reconnaissance réciproque des cellules. Ces antigènes sont codés par des gènes situés sur le bras court du chromosome 6 aux loci A, B, C et D. Reconnu depuis 1958 par Jean Dausset, les loci A, B, C et D du système HLA comptent maintenant 24, 52, 11 et 26 allèles respectivement (Kostyu et Amos, 1989).

L'intérêt du système HLA pour le généticien réside dans le fait qu'il s'agit d'un système très polymorphe d'où son utilité pour établir des associations avec des maladies. L'hémochromatose est un exemple de maladie liée au système HLA, c'est-à-dire que les différents allèles du système HLA ne sont pas impliqués dans le processus pathologique de la maladie mais peuvent agir comme des marqueurs de l'hémochromatose.

Une liaison préférentielle entre le gène de l'hémochromatose et le HLA-A3 a été décrite par le groupe de Simon en France en 1975; sur 20 sujets non apparentés, l'allèle A3 a été retrouvé chez 17 d'entre eux (Simon et al, 1975). Cette association préférentielle a été confirmée par la suite par d'autres chercheurs dans plusieurs populations (Lipinski et al, 1978; Doran et al, 1981; Edwards et al, 1981)

D'autres allèles ont ensuite été retrouvés avec une fréquence significativement augmentée chez les personnes atteintes

d'hémochromatose; il s'agit des allèles B7 et B14. La fréquence des haplotypes A3B7 et A3B14 était significativement élevée dans plusieurs populations étudiées (Llyod et al, 1978; Kuhnl et al, 1978; McCarthy et al, 1979; Edwards et al, 1982; Simon et al, 1987a; Milman et al, 1988).

Finalement, un déséquilibre de liaison entre le gène de l'hémochromatose et certains allèles et/ou haplotypes du complexe HLA (A3, B7 et B14) a été démontré dans quelques études en France, en Angleterre, en Irlande, en Ecosse et en Allemagne (Kravitz et al, 1979), plaçant ainsi le gène de l'hémochromatose sur le bras court du chromosome 6, dans la région du locus MHC. (Simon et al, 1977a; Kravitz et, 1979). En 1985, l'analyse de liaison effectuée par Lalouel et ses collaborateurs sur un grand nombre de familles confirmait une liaison étroite entre le gène responsable de l'hémochromatose et le locus A du système HLA (Lalouel et al, 1985).

1.10 Génétique des populations

Alors que l'hémochromatose était considérée comme une maladie rare (Finch et al, 1955; Cartwright, 1972), des études plus récentes, à partir des typages HLA, permettent maintenant de croire que le gène de la maladie serait fréquent dans les populations d'origine caucasienne. En effet, la fréquence du gène dans la population blanche varie entre 5% et 9%, ce qui permet d'estimer la fréquence des hétérozygotes entre 10% et 16% et celle des homozygotes atteints de la maladie entre 0,3% et 0,8% (Meyer et al, 1987). Notre bibliographie sur

la maladie nous a permis de constater que le gène de l'hémochromatose était présent au Canada, aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, dans plusieurs pays d'Europe (France, Espagne, Italie, Allemagne, Belgique, Suède, Finlande), en Australie et dans la population blanche d'Afrique du Sud.

Quelques hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer la fréquence élevée du gène. Motulsky a suggéré en 1979 qu'elle pourrait être la conséquence d'un avantage sélectif en faveur des hétérozygotes. Le principe qui sous-tend cette hypothèse serait lié au fait que dans un environnement pauvre en fer (comme au cours des derniers siècles), les porteurs du gène, plus aptes par définition à capter le fer alimentaire, auraient été avantagés. Cet avantage se serait traduit par une fécondité plus élevée (due entre autres à une capacité plus grande à mener les grossesses à terme) et par conséquent, par une fréquence élevée du gène de l'hémochromatose. Une autre hypothèse suggère qu'une sélection positive de certains allèles des loci du système HLA liés au gène de l'hémochromatose aurait favorisé une fréquence élevée de ce dernier (Motulsky, 1979).

Selon quelques auteurs, les unions entre homozygotes et hétérozygotes seraient fréquentes et expliqueraient aussi, en partie, la fréquence élevée du gène et la présence de plusieurs patients atteints dans des générations successives (Bassett et al 1982; Edwards et al, 1982). Des études ont montré que le gène de l'hémochromatose serait l'un des plus fréquents dans les populations d'origine européenne (Bothwell et al, 1989).

L'expression du gène de l'hémochromatose, dans une population donnée, dépend non seulement de sa fréquence, mais aussi de la quantité de fer absorbée dans l'alimentation. En effet, des facteurs environnementaux et certaines diètes contribuent à maintenir une forte prévalence de la maladie ou encore à faire apparaître les signes cliniques de la maladie plus précocement ou plus sévèrement chez les homozygotes. Bothwell et ses collaborateurs (1989) ont notamment suggéré que la consommation de viande riche en fer chez les Australiens contribuerait à la forte prévalence de la maladie, alors qu'en Inde, où l'ingestion de fer est beaucoup plus réduite, la maladie serait plus rare ou très peu décrite.

1.11 Objectifs de l'étude

Cette étude a été réalisée dans le but de mieux connaître les aspects cliniques et la diffusion de l'hémochromatose dans la population du Saguenay-Lac-St-Jean. L'objectif général est d'identifier des paramètres, des facteurs et/ou des comportements qui auraient favorisé la dispersion de la maladie et qui pourraient servir d'indicateurs de risque valables pour la prévention de la maladie.

Plus spécifiquement, cette étude a pour objectifs :

De connaître le tableau clinique des malades (atteints confirmés), à savoir l'âge au diagnostic et la symptomatologie.

D'étudier les paramètres biochimiques de la maladie: fer sérique, ferritine, capacité de saturation.

D'étudier la distribution des allèles des loci A et B du système HLA et des haplotypes HLA dans les familles touchées par la maladie.

D'identifier un éventuel effet fondateur grâce à la reconstruction généalogique des familles du groupe hémochromatose et de trois groupes témoins.

D'établir l'importance de la consanguinité et de la parenté dans la population atteinte de la maladie.

D'étudier la distribution géographique des lieux de naissance des malades, de leurs parents et de leurs grands-parents.

D'étudier la fécondité des membres des 22 familles originaires du Saguenay-Lac-St-Jean reconnus selon leur statut (atteint, porteur et normal) et de vérifier entre autres l'hypothèse selon laquelle la fécondité serait favorisée par un phénomène de sélection en faveur des hétérozygotes.

CHAPITRE 2

MATERIEL ET METHODES

2.1 MATERIEL

2.1.1 La région étudiée

Le Saguenay-Lac-St-Jean est une région isolée géographiquement, située à 200 km au nord-est de Québec (figure 1) qui a été ouverte au peuplement blanc en 1838. De 1838 à 1911, près de 75% des immigrants provenaient de Charlevoix, région voisine située à l'est de Québec sur la rive nord du fleuve St-Laurent. Ceci expliquerait la ressemblance génétique de ces deux régions (Bouchard et al, 1988 a; Bouchard et al, 1988 b; Gauvreau et al, 1988). Après 1911, l'immigration s'est considérablement diversifiée; les immigrants provenaient alors principalement des autres régions de l'est du Québec, puis de la région de Québec et ensuite des autres régions du Québec (Gauvreau ,1988).

La population, francophone et catholique à 98%, a augmenté très rapidement par accroissement naturel (celui-ci se maintenant au

Localisation du Saguenay et de Charlevoix dans la province de Québec

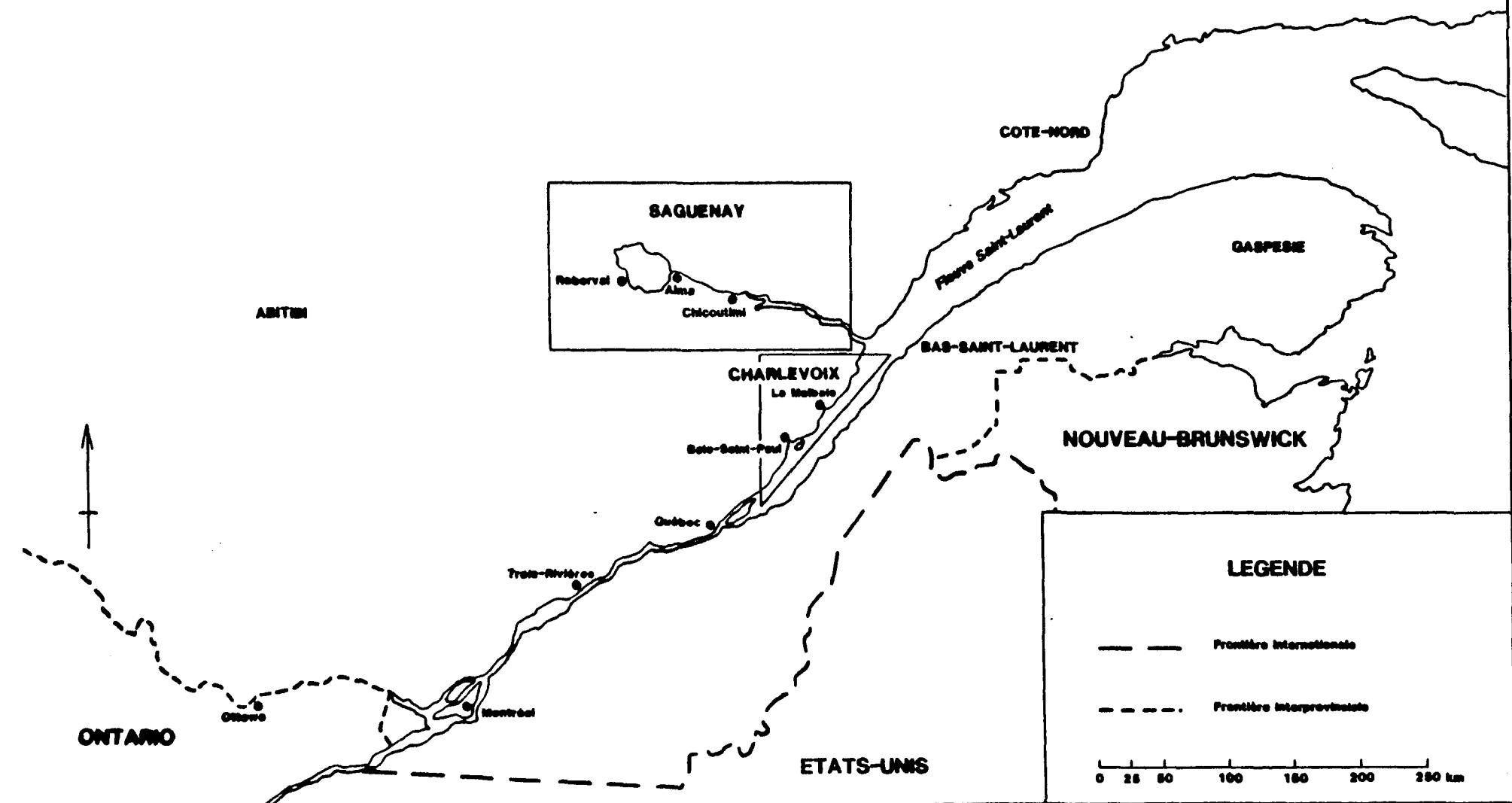


FIGURE 1: LOCALISATION DU SAGUENAY ET DE CHARLEVOIX DANS LA PROVINCE DE QUEBEC

Note: Ici le mot Saguenay remplace Saguenay-Lac-St-Jean

dessus de 3% jusqu'en 1960) malgré un solde migratoire négatif à partir de 1870, passant de 5,000 habitants dans la première décennie à près de 50,000 en 1911 et à 285,000 aujourd'hui (Bouchard et al, 1988 a). C'est donc grâce à la croissance naturelle que la population a augmenté; en effet, la fécondité des femmes saguenayennes a été très élevée jusqu'à la fin du 19e siècle (plus élevée que celle des Huttérites pour une certaine période) (Bouchard et al, 1988 a).

Une immigration principalement familiale et venant presqu'exclusivement d'une seule région aux débuts du peuplement, un accroissement rapide de la population et divers facteurs sociaux tels que le choix du conjoint, la fécondité et l'enracinement de certains individus ont modelé le bassin génétique de la population du Saguenay-Lac-St-Jean. Ceci a favorisé une prévalence et/ou une incidence très élevée de plusieurs maladies autosomales dominantes et récessives, entre autres la dystrophie myotonique et la fibrose kystique, tandis que d'autres maladies comme la tyrosinémie et l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay, pratiquement inexistantes ailleurs, ont été décrites dans la région ainsi que dans Charlevoix (Bouchard et al, 1984; Bouchard et al, 1987; Bouchard, 1988; Bouchard, 1989; De Braekeleer, 1990). Selon Bouchard, Laberge et Scriver, l'enracinement d'un grand nombre de vieilles souches familiales, leur origine commune et leur fécondité très élevée auraient contribué à la diffusion des mêmes gènes dans la population du Saguenay-Lac-St-Jean (Bouchard et al, 1988 a).

2.1.2 La population à l'étude

Les données qui ont servi de base à cette étude proviennent d'un dépistage de la maladie réalisé au Saguenay-Lac-St-Jean en 1982-1983 par la Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH) et encadrée par des médecins de l'hôpital de Chicoutimi ainsi que du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL). Deux infirmières ont rejoint par téléphone les responsables d'Archives de tous les hôpitaux de la région pour connaître le nom de tous les patients atteints d'hémochromatose. Celles-ci ont ensuite visité les Archives des hôpitaux concernés afin de vérifier la concordance du diagnostic et de récolter les données nécessaires à la réalisation du projet. Ce dépistage a permis d'identifier 19 familles dont au moins un membre présentait des symptômes d'hémochromatose (propositus). Des analyses biochimiques ont été faites chez tous les propositi et le diagnostic a été confirmé par biopsie hépatique chez la plupart (22 des 23 propositi).

Ces familles ont été contactées et les membres consentants de certaines d'entre elles (père, mère, frères et soeurs) ont été visités par des infirmières de CORAMH. Une histoire familiale a été complétée et des prélèvements sanguins effectués chez toutes ces personnes afin de doser le fer sérique, la ferritine et la capacité de saturation et aussi de déterminer les groupes tissulaires HLA (Allard et al, 1982; Cantin et al, 1983). Quatre nouvelles familles identifiées depuis 1983 au service d'hématologie de l'hôpital de Chicoutimi

(service de référence pour la région) ont aussi été incluses dans cette étude. Afin de conserver l'anonymat des familles et pour alléger le texte, celles-ci ont été numérotées de 1 à 23. Des prélèvements sanguins pour le dosage des paramètres biochimiques et le typage HLA ont été effectués chez 18 de ces 23 familles. Cinq familles n'ont pas participé à l'étude soit parce qu'elles n'étaient pas disponibles à ce moment ou encore parce qu'elles avaient refusé. Etant donné que seul l'hôpital de Chicoutimi dispense les traitements de la maladie et que tous les patients atteints de la région doivent s'y référer, nous pensons connaître tous les cas d'hémochromatose diagnostiqués au Saguenay-Lac-St-Jean.

2.2 METHODES

2.2.1 Le fichier de population

Une partie de cette recherche (la constitution du fichier des malades et celui des témoins, l'étude de la distribution des lieux de naissance et de la fécondité ainsi que les calculs des coefficients de consanguinité et de parenté) repose sur l'utilisation du fichier-réseau de la population du Saguenay (fichier BALSAC) développé à SOREP.

Le fichier-réseau contient plus de 900,000 actes de baptême, mariage et sépulture informatisés relatifs à la population catholique du Saguenay-Lac-St-Jean de 1838 à 1986 (Bouchard et al, 1988 a). Le fichier contient l'information permettant de reconstituer les familles (Bouchard, 1984), à laquelle sont ajoutés divers paramètres tels que

le lieu et la date des événements (baptême, mariage et sépulture) ainsi que la profession du père. Il est donc possible d'interroger la base de données pour connaître, entre autres, les lieux et dates de naissance des individus ainsi que tous leurs descendants. Basé sur le jumelage automatique des données nominatives, le fichier permet d'accéder aux biographies familiales ainsi qu'aux généalogies ascendantes et descendantes (Bouchard et al, 1985). La figure 2 montre un exemple de fiche de famille tirée du fichier de population.

2.2.2 Les groupes témoins

Le fichier BALSAC a été utilisé pour créer 5 groupes-témoins appariés au groupe constitué des couples porteurs d'hémochromatose; les critères d'appariement retenus étaient le lieu et la date de mariage (plus ou moins 3 mois) ainsi que le statut socio-économique du couple reflété par la profession de l'homme. Tous les couples mariés la même année et dans la même paroisse que chacun des couples porteurs de l'hémochromatose ont été extraits d'un fichier sectoriel (fichier MARIAGE). Parmi ceux-ci, ont été sélectionnés manuellement les couples appartenant à la même catégorie socio-professionnelle. Ces groupes témoins ont été utilisés dans l'étude de la consanguinité et de l'apparentement.

LAROUCHE	GUYOME	9999 JILBER	M. LWISE	82356-1 041 025 025 99 P: LAROUCHE OGUSTIN M: TRENBLE ADELAIDE 025 025 19 F P: JILBER DAMASE M: DECHENE ADELIN	M 14101861 M	MAR- 11
LAROUCHE GAUT. GUYOME	9999 JILBER	LWISE	71366-1 041 025 12 1	M 14101862 B GUYOME		
LAROUCHE	GUYOME	0132 JILBER	LWISE	71868-1 041 025 22 1	M 05121864 B BONIFASSE	
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	LWISE	72447-1 041 025 92 1	F 21021867 B M. SIPRIENE	
LAROUCHE	GUYOME	0132 JILBER	LWISE	72999-1 041 025 92 1	M 30071869 B ONORE	
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	LWISE	90822-1 005 003 22 1	M 29011872 B JOSEF	
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	LWISE	97407-1 005 999 999 19 308 M 04021872 S JOSEF	9999	
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	LWISE	90961-1 005 003 12 1	M 03031873 B JOSEF	
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	LWISE	97517-1 005 003 003 19 006 M 07031875 S ENRI	9999	
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	LWISE	97519-1 005 051 051 99 002 M 22031875 S JOSEF	9999	
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	LWISE	91241-1 005 003 12 1	F 07071875 B M. ALFEDA	
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	LWISE	91501-1 005 003 22 1	M 30101877 B J. TOMAS	
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	LWISE	91942-1 005 003 12 1	M 13081880 B ONORE	
LAROUCHE	GUYOME	0132 JILBER	LWISE	25262-1 059 003 003 99 509 M*99051881 S JOSEF	9999	
LAROUCHE	GUYOME	0132 JILBER	LWISE	22687-1 059 003 12 1	F 02101882 B M. ADELE	
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	LWISE	24953-2 059 003 003 19 M 13101884 M BONIFASSE	0132	
				C: FORTIN ASILDA		
LAROUCHE	WILLIAM	9999 JILBER	LWISE	24954-3 059 003 061 19 F 13101884 M SIPRIENE	9999	
				C: SIMAR TEODULE		
GAUT. LAROUCHE WILLIAM	9999 JILBER	LWISE	18683-2 015 003 003 19 M 31071894 M WILLIAM	0291		
				C: LALENSETE MARSELLINE		
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	JILBERTE	54971-3 025 138 138 19 F 19071897 M M. ALFEDA	9999	
				C: BOULENJER EDMON		
LAROUCHE	WILLIAM	0132 JILBER	LWISE	55036-3 025 063 999 19 F 15011906 M ADELE	9999	
				C: DUPERE REMI		
LAROUCHE	WILLIAM	JILBER	LWISE	55498-2 025 063 063 99 069 F 12041910 S	DEC-F-5	
LAROUCHE	WILLIAM	9999 JILBER	LWISE	55104-2 025 063 999 13 M 15081910 M JOSEF	9999	
				C: DUPERE MATILDE		
LAROUCHE	WILLIAM	9999 JILBER	LWISE	7131960-2 025 999 071 081 M 19051917 S	DEC-H-5	

FIGURE 2 : Exemple d'une fiche de couple tirée du fichier BALSAC

Note: On retrouve à gauche les noms (phonétisés) des deux conjoints et à droite, la liste des événements (baptêmes, mariages et sépultures) qui concernent leurs enfants. Le Document I-C-96 détaille les informations contenues dans une fiche de couple.

2.2.3 Les paramètres biochimiques et cliniques et les groupes tissulaires HLA

Des prélèvements sanguins ont été faits chez 125 individus consentants de 18 familles. Une famille originaire de l'extérieur de la région et impossible à rejoindre pour ces examens, une famille identifiée à partir des archives de l'hôpital de Chicoutimi mais dont les membres n'étaient pas connus ainsi que trois familles non disponibles n'ont pas été incluses dans cette partie de l'étude. Les dosages du fer sérique, de la ferritine et du pourcentage de saturation ont été faits au laboratoire de l'hôpital de Chicoutimi (Dr Hervé Simard, hématologue). Les données cliniques (âge au diagnostic et symptomatologie) ont été tirées du dossier médical de chacun des patients atteints d'hémochromatose et traités par le Dr Simard.

Les groupes tissulaires HLA ont été déterminés au laboratoire d'histocompatibilité du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL) sous la supervision du Dr Raynald Roy en utilisant la technique de microlymphotoxicité. Deux échantillons tirés de deux études différentes ont servi de comparaison. Dans le cadre de l'étude "provinces françaises", la Croix Rouge de Montréal a déterminé les haplotypes HLA chez 90 familles non apparentées au deuxième degré et installées dans la région de St-Hyacinthe depuis au moins deux générations (Ohayon et Cambon-Thomsen, 1986). Les fréquences alléliques des HLA tissulaires A et B ont aussi été calculées à partir d'un échantillon de quelque 800 étudiants de l'Université Laval, sans

toutefois que les haplotypes n'aient été déterminés (Dr Raynald Roy, communication personnelle au Dr Marc De Braekeleer, 1989).

2.2.4 Définition des catégories

Six catégories ont été définies afin d'étudier les paramètres biochimiques des individus selon leur statut (atteint, porteur ou normal). D'abord les **proposants** désignent les individus qui ont consulté les premiers et qui ont permis de faire connaître leur famille (N=23). Mentionnons que dans notre groupe, un seul proposant par famille a été identifié. Les **atteints cliniquement** désignent les individus attestés cliniquement, qui présentent donc des signes cliniques de la maladie et qui ont été ou sont traités en hématologie à l'hôpital de Chicoutimi (N= 30). Le groupe des **homozygotes selon les HLA** concerne, dans une famille donnée, les individus ayant exactement les mêmes haplotypes que le proposant, mais qui ne présentent pas de signes cliniques d'hémochromatose et qui ne subissent pas de traitement spécifique (N= 17). Les individus présentant un seul haplotype identique au proposant sont définis comme étant **hétérozygotes selon les HLA** (N= 39). Les **hétérozygotes obligatoires** désignent les deux parents de chaque famille qui sont nécessairement porteurs du gène de l'hémochromatose (N= 49). Mentionnons que deux parents homozygotes ont été identifiés, ce qui fait que leurs parents ont été inclus dans la catégorie des hétérozygotes obligatoires. Enfin les **normaux selon les HLA** désignent les individus n'ayant aucun haplotype commun avec le proposant (N= 16).

2.2.5 La reconstruction généalogique

Les généalogies ascendantes de tous les proposants nés au Saguenay-Lac-St-Jean ont été reconstruites de façon automatique à partir du fichier de population par le programme MEDIC4 développé à SOREP (voir un exemple à la figure 3). Vingt-deux familles ont été reconstruites par cette méthode, tandis que les descendants de la vingt-troisième famille, non originaire de la région, ont été recherchés entièrement de façon manuelle. La reconstruction généalogique des groupes témoins (5 groupes témoins de 22 familles) a aussi été faite à partir du fichier de population. Cependant, étant donné que le fichier de population ne couvre actuellement que le Saguenay-Lac-St-Jean, aucun témoin n'a été apparié à la famille originaire de l'extérieur de la région.

Le programme MEDIC4 permet de construire l'arbre généalogique binaire d'un individu donné en retracant tous ses descendants jusqu'aux fondateurs du Saguenay-Lac-St-Jean (Simard et al, 1986). Un fondateur est défini comme quelqu'un dont les parents n'apparaissent pas dans les généalogies du Saguenay-Lac-St-Jean; c'est donc l'ancêtre le plus lointain, c'est-à-dire au-delà duquel l'information généalogique s'arrête (Bouchard, 1988). La reconstruction généalogique se fait donc de façon inégale; l'entropie, c'est-à-dire le nombre de générations remontées, dépend de l'information disponible dans la base de données.

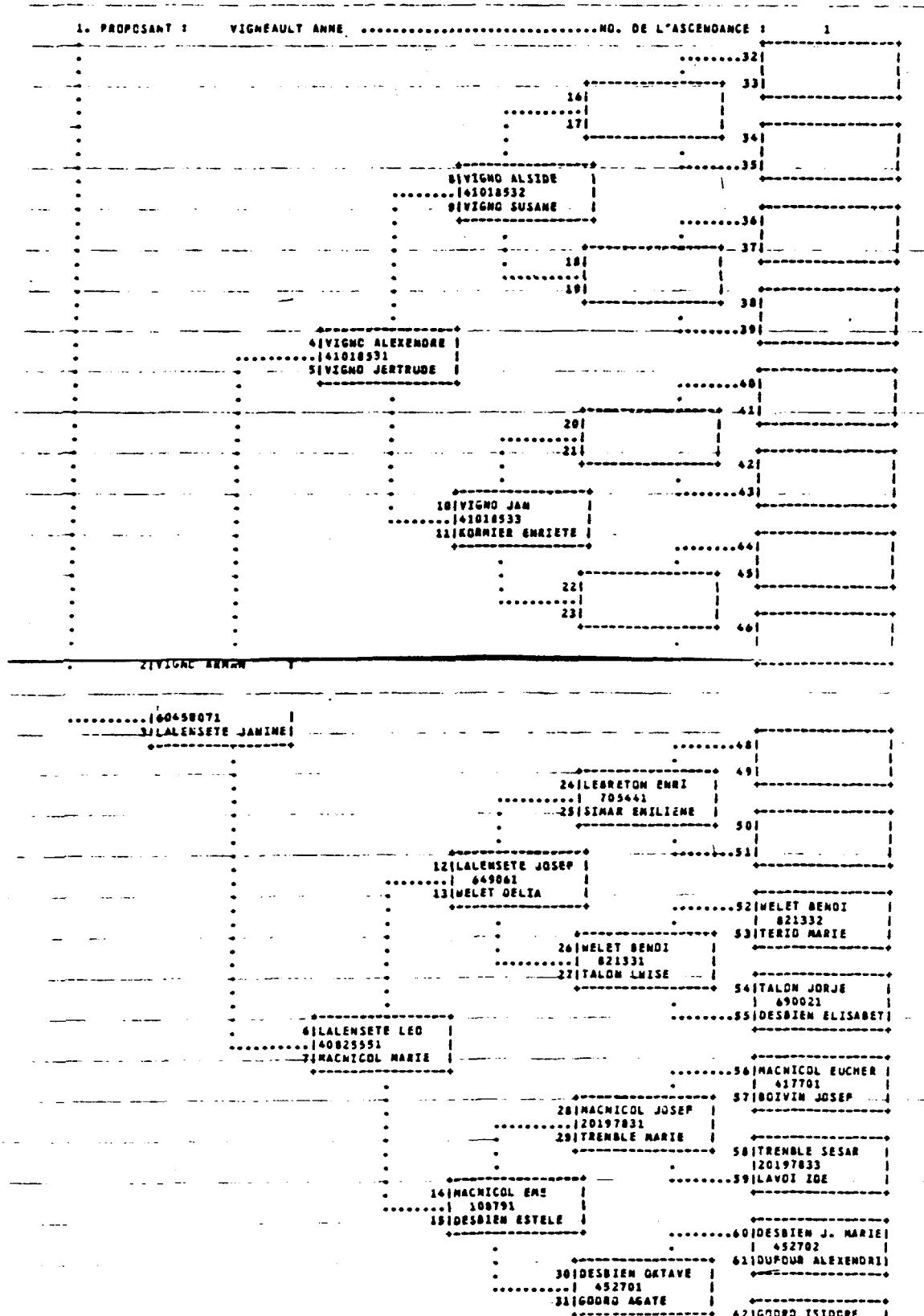


FIGURE 3: EXEMPLE D'UNE ASCENDANCE TELLE QUE TRACEE PAR LE PROGRAMME MEDIC4

La phase suivante a été de reconstruire manuellement les arbres généalogiques du groupe hémochromatose et de trois des cinq groupes témoins sur une profondeur égale de six générations. Occasionnellement le programme MEDIC 4 avait permis d'atteindre six générations; le but de cette étape a donc été de rendre uniforme et égale la reconstruction généalogique de chacun de ces groupes.

Une autre étape a consisté à reconstruire manuellement les 22 familles du groupe hémochromatose jusqu'aux origines européennes, c'est-à-dire sur près de 12 générations. Les principales sources utilisées sont: le fichier Antonin Loiselle et son complément qui contiennent près de 410,000 actes de mariage enregistrés dans diverses paroisses du Québec et quelques-uns en dehors du Québec et du Canada (sur micro-fiches); les répertoires de mariages de quelques régions du Québec, principalement ceux de la région de Charlevoix (Talbot, 1978); le fichier des mariages de René Jetté (copie conservée à SOREP) qui contient près de 150,000 actes de mariage célébrés au Québec des origines à 1825; le dictionnaire généalogique des familles du Québec (Jetté, 1983) et le dictionnaire généalogique des familles canadiennes (Tanguay, 1975).

La dernière étape de ce travail a été d'informatiser les arbres généalogiques dans la base de données généalogiques BELGE développée à SOREP. Ce fichier comprend à ce jour les généalogies des familles touchées par diverses maladies dominantes ou récessives (24 maladies).

2.2.6 Cartographie des lieux de naissance

Les lieux de naissance des malades, de leurs parents et grands-parents ont été extraits du fichier-réseau. La distribution de ces lieux de naissance a été étudiée statistiquement par simulations de Monté-Carlo. Cette technique consiste à simuler, de façon aléatoire, une distribution de lieux de naissance des malades dans les 66 unités résidentielles de base (URB) au Saguenay selon le poids démographique de celles-ci (De Braekeleer et al, 1985; De Braekeleer et Laroche, 1990). C'est par cette technique que l'on peut simuler des valeurs dans le cas où, comme dans une distribution de lieux de naissance, on n'a pas de valeurs attendues.

La probabilité p_i d'avoir un nombre de naissance dans un lieu donné est égale à:

$$p_i = n_i / \sum n_i \quad \text{où } n_i = \text{population de la municipalité } i$$

Si la distribution est aléatoire, le nombre de naissances, dans une URB donnée, est proportionnelle au quotient de sa population sur la population totale des 66 URB (hypothèse nulle). Une distribution de fréquences est simulée au hasard selon la technique de Monté-Carlo, à partir d'une table de nombres aléatoires en fonction du poids démographique de chaque URB.

Les valeurs réelles observées dans chaque URB sont comparées aux valeurs simulées. Il s'agit en fait de rechercher les URB qui ont

un nombre de naissances significativement ($p<0,05$) supérieur au nombre attendu ou simulé. Les données de la population du Saguenay-Lac-St-Jean tirées du Recensement du Canada de 1961 ont été utilisées pour les calculs statistiques.

Quatre échelles ont été utilisées pour découper géographiquement le territoire du Saguenay-Lac-St-Jean: les unités résidentielles de base (URB) représentant les municipalités actuelles (au nombre de 66), les regroupements municipaux (RM) regroupant deux à sept municipalités apparentées sur la base de la taille et des activités économiques (au nombre de 19), les micro-régions (MR) délimitées en fonction de certaines caractéristiques géographiques et l'existence d'un pôle urbain (au nombre de huit) et les trois grandes sous-régions (SR): Bas-Saguenay, Haut-Saguenay et Lac-St-Jean (Lachance et al, 1985). La figure 4 illustre les trois échelles de découpage du territoire saguenayen utilisées pour les fins cartographiques dans cette étude.

2.2.7 Les coefficients de consanguinité et de parenté

2.2.7.1 La consanguinité

Un individu consanguin se définit comme étant issu d'un croisement entre géniteurs apparentés. On retrouve donc chez ses descendants, au moins un ancêtre commun à son père et à sa mère, susceptible de lui avoir transmis, à un locus donné, deux copies identiques d'un seul et même gène existant chez l'ancêtre commun (Jacquard, 1974). Le coefficient de consanguinité (F) est la

Unités territoriales de la région du Saguenay

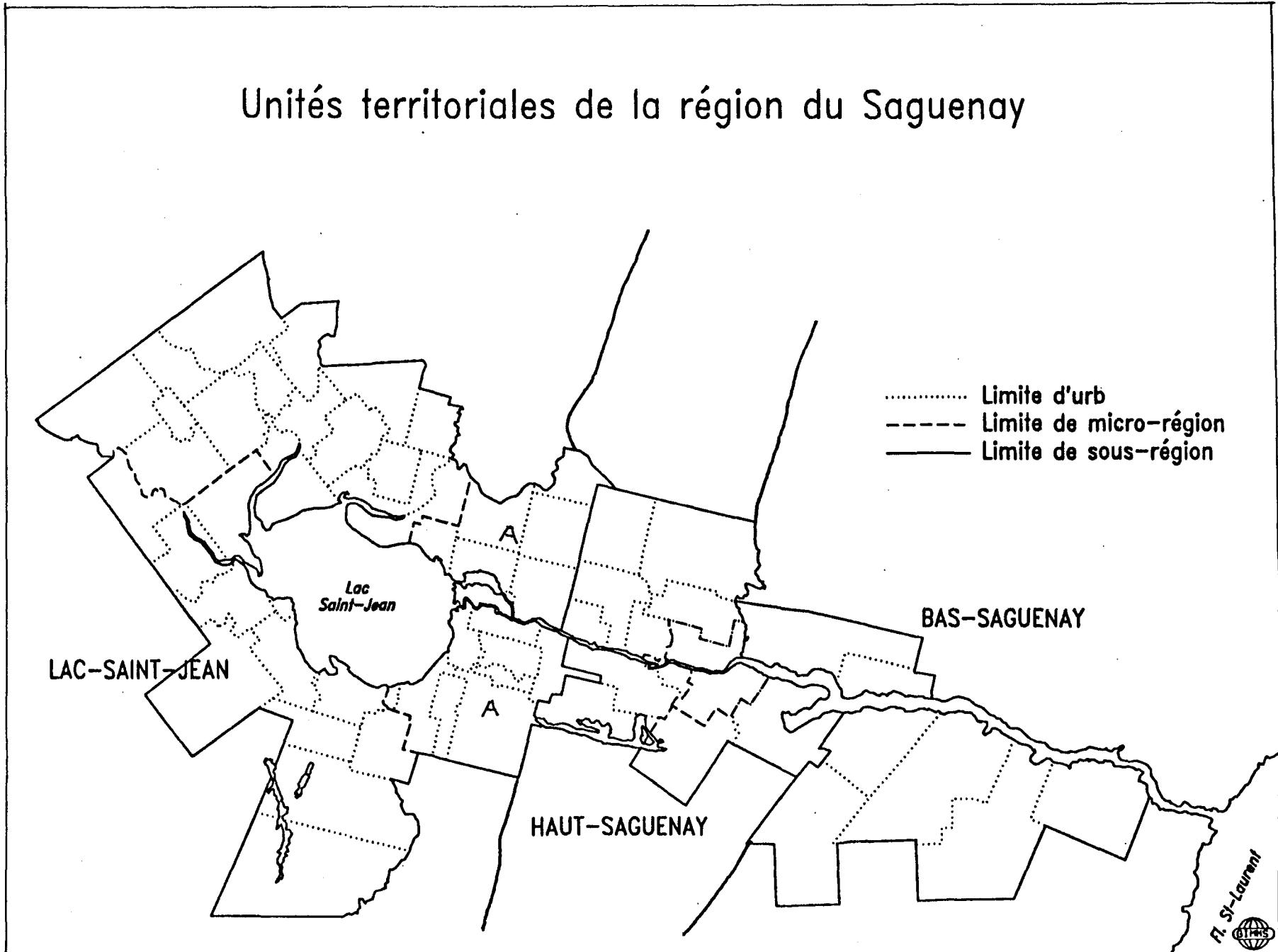


FIGURE 4: UNITES TERRITORIALES DE LA REGION DU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN UTILISEES POUR CETTE ETUDE

NOTE: La lettre A représente la micro-région d'Alma.

probabilité que les deux gènes qu'un individu possède en un locus soient identiques par descente (Jacquard, 1974). Il se calcule par la formule suivante:

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

où n = nombre de générations entre le père et un ancêtre commun au couple

et p = nombre de générations entre la mère et un ancêtre commun au couple

Le coefficient moyen de consanguinité d'une population représente le rapport de la somme des coefficients de consanguinité non nuls au nombre d'individus pour lesquels un coefficient (nul ou non nul) a été calculé (Jacquard, 1974).

2.2.7.2 La parenté

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 de parenté (Phi) entre deux individus est la probabilité qu'un gène désigné au hasard chez l'un et un gène désigné au hasard, au même locus, chez l'autre, soient identiques (Malécot, 1966). Il se calcule par la formule suivante pour deux individus A et B:

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

où n= nombre de générations entre A et un ancêtre commun à A et B

et p= nombre de générations entre B et un ancêtre commun à A et B

Le coefficient moyen de parenté d'une population est égal à la moyenne de tous les coefficients de parenté (nuls et non nuls) de toutes les combinaisons possibles d'individus pris deux à deux (Jacquard, 1974)

Les coefficients de consanguinité et de parenté ainsi que les coefficients moyens ont été calculés d'une part, à partir de l'information contenue dans le fichier BALSAC à l'aide du programme MEDIC 4 pour le groupe hémochromatose et les cinq groupes témoins et, d'autre part, à partir de la base de données généalogiques BELGE à l'aide des programmes CONB et APPB (développé à SOREP) pour le groupe hémochromatose et trois des cinq groupes témoins. Dans ce dernier cas, les coefficients ont été calculés en utilisant une profondeur généalogique de six générations pour le groupe hémochromatose et les groupes témoins.

2.2.8 La fécondité

Dans le but de vérifier les hypothèses d'une sélection positive en faveur des hétérozygotes et d'une réduction de la fécondité chez les homozygotes atteints de la maladie, une étude de la fécondité a été faite au sein de cinq groupes d'individus.

Le nombre d'enfants engendrés par ces individus a été calculé à partir des fiches de famille du fichier de population. Les groupes étudiés étaient les suivants: les parents (hétérozygotes obligatoires) des familles atteintes et originaires de la région (N=22); les malades atteints cliniquement mariés au Saguenay avant 1971 (N=23); les hétérozygotes identifiés à partir de l'analyse des HLA, mariés au Saguenay avant 1971 (N=15); les homozygotes normaux, identifiés à partir de l'analyse des HLA, mariés au Saguenay avant 1971 (N=8) et les grands-parents mariés au Saguenay (N=32). Les fiches de couples qui contenaient le décès de l'un des deux conjoints avant l'âge de 45 ans ont été exclues; pour les autres, seules celles qui permettaient une période d'observation d'au moins 25 ans ont été retenues. La fécondité de chacun de ces groupes a été comparée à cinq groupes témoins appariés selon le lieu et la date de mariage ainsi que la catégorie socio-économique reflétée par la profession de l'époux en utilisant l'analyse de la variance (ANOVA). L'étude a été faite chez les couples mariés avant 1971, puisque c'est jusqu'à cette année que le fichier Saguenay était complètement jumelé.

CHAPITRE 3

RESULTATS

3.1 Les aspects cliniques

L'aspect clinique représente, en fait, les motifs pour lesquels les 23 proposants ayant fait l'objet de cette recherche ont consulté un médecin (tableau 2). Parmi ceux-ci, on retrouve 18 hommes (78 %) et cinq femmes (22 %). Calculé sur l'ensemble des malades (proposants et atteints cliniquement), 30 sont des hommes (56,6%) et 23 sont des femmes (43,4%). L'âge moyen au moment du diagnostic dans le groupe des proposants est de 36 ans, le plus jeune ayant 9 ans et le plus âgé 70 ans (tableau 2). Pour deux individus, l'âge au moment du diagnostic est inconnu.

Les motifs de consultation comprennent une cirrhose du foie (5 proposants), du diabète (3 proposants), de l'insuffisance cardiaque (2 proposants) et de l'hyperpigmentation cutanée (1 proposant). De plus, quatre personnes ont consulté après le décès d'un membre de leur famille des suites d'hémochromatose. Plus de la moitié des proposants ont consulté dans une phase avancée de la maladie et

FAMILLE	SEXE	AGE AU DIAGNOSTIC	MOTIFS DE LA CONSULTATION
1	M	28	Fatigue, test hépatique perturbé
2	F	25	Aménorrhée, diabète
3	M	66	Asymptomatique, frère décédé des suites d'hémochromatose
4	M	30	Cirrhose
5	M	9	Nausées
6	M	63	Diabète, cirrhose
7	M	50	Cirrhose
8	M	25	Insuffisance cardiaque
9	M	32	Diabète
10	M	50	Cirrhose
11	F	-	
12	M	25	Insuffisance cardiaque
13	M	28	Fatigue
14	M	45	Symptômes non spécifiques
15	M	20	Symptômes non spécifiques, bronzé
16	F	30	Frère décédé des suites d'hémochromatose
17	M	-	Cirrhose
18	F	34	Frère décédé des suites d'hémochromatose
19	M	36	Baisse de libido, frère décédé des suites d'hémochromatose
20	F	23	Test de routine
21	M	18	Test hépatique perturbé, (alcool)
22	M	70	Cirrhose, (alcool)
23	M	56	Hépatocarcinome

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des 23 proposants

souffraient de diabète (3 proposants), de cirrhose (6 proposants), d'insuffisance cardiaque (2 proposants) ou présentait déjà un hépatocarcinome (1 proposant) au moment du diagnostic. Il est intéressant de mentionner qu'une femme hétérozygote pour le gène de l'hémochromatose (identifiée à partir de ses haplotypes) est décédée d'un hépatocarcinome.

3.2 Le typage HLA

3.2.1 Les allèles

Le tableau 3 montre la fréquence des allèles HLA-A et HLA-B présents sur les chromosomes porteurs du gène de l'hémochromatose et sur ceux porteurs du gène normal au Saguenay-Lac-St-Jean ainsi que dans deux populations de référence. L'allèle A3 est présent sur 35,7% (15 sur 42) des chromosomes porteurs du gène de l'hémochromatose comparativement à 18,7% (6 sur 32) sur les chromosomes porteurs du gène normal. Le deuxième allèle le plus fréquent dans le groupe hémochromatose est le A2; il est présent sur 23,8% (10 sur 42) des chromosomes alors qu'il est présent sur 28,1% (9 sur 32) des chromosomes porteurs du gène normal. La façon dont les dénominateurs ont été déterminés est exposée à la section 3.2.2.

Les allèles B7 et B44 ont une fréquence égale dans le groupe hémochromatose; ils sont présents sur 16,6% (7 sur 42) des chromosomes. Par contre, l'allèle B7 est retrouvé sur 12,6% (4 sur

ALLELES	GROUPE HEMOCHROMATOSE N=24 INDIVIDUS	GROUPE NORMAL N=17 INDIVIDUS	ETUDE "PROVINCES FRANCAISES" N= 356 INDIVIDUS	ETUDE DE QUEBEC N= 800 INDIVIDUS
A1	1 (2,4)	2 (6,3)	11,4	13,7
A2	10 (23,8)	9 (28,1)	30,6	30,2
A3	15 (35,7)	6 (18,7)	13,5	14,8
A11	3 (7,1)	5 (15,6)	6,7	4,7
A19	1 (2,4)	- -	-	3,0
A23	1 (2,4)	1 (3,1)	1,4	0,8
A24	3 (7,1)	2 (6,3)	9,8	5,0
A25	4 (9,5)	- -	1,1	2,1
A26	1 (2,4)	2 (6,3)	1,1	3,0
A29	1 (2,4)	2 (6,3)	6,2	6,6
A30	1 (2,4)	1 (3,1)	0,6	3,0
A31	- -	1 (3,1)	4,6	2,2
A32	1 (2,4)	1 (3,1)	3,9	2,5
B5	1 (2,4)	- -	-	5,0
B7	7 (16,6)	4 (12,6)	8,8	12,0
B8	2 (4,8)	- -	8,5	9,8
B13	- -	1 (3,1)	2,5	1,9
B14	3 (7,1)	1 (3,1)	6,6	4,5
B15	1 (2,4)	- -	-	3,5
B18	2 (4,8)	1 (3,1)	5,6	5,5
B35	2 (4,8)	- -	10,9	8,5
B38	1 (2,4)	1 (3,1)	1,7	1,1
B39	3 (7,1)	1 (3,1)	2,8	0,9
B44	7 (16,6)	9 (28,2)	15,8	10,2
B49	2 (4,8)	2 (6,3)	1,1	1,1
B51	4 (9,4)	5 (15,6)	8,3	1,4
B55	1 (2,4)	1 (3,1)	2,7	1,7
B56	- -	1 (3,1)	1,5	0,9
B57	1 (2,4)	1 (3,1)	-	1,6
B60	2 (4,8)	- -	2,7	3,8
B61	1 (2,4)	1 (3,1)	0,4	1,6
B62	2 (4,8)	2 (6,3)	3,9	2,1
B63	- -	1 (3,1)	0,3	0,4

Note : Le premier chiffre représente la valeur absolue, tandis que le second, entre parenthèses, représente la fréquence exprimée en pourcentage. Pour les deux populations de référence, les fréquences sont exprimées en pourcentage.

Tableau 3 : Fréquence des allèles HLA-A et HLA-B présents sur les chromosomes porteurs du gène de l'hémochromatose et sur les chromosomes porteurs du gène normal au Saguenay-Lac-St-Jean et dans deux populations de référence

32) des chromosomes porteurs du gène normal et l'allèle B44 est présent sur 28,1% (9 sur 32) de ceux-ci.

3.2.2 Les haplotypes

Le tableau 4 montre la fréquence des haplotypes HLA présents sur les chromosomes porteurs du gène de l'hémochromatose et sur les chromosomes porteurs du gène normal dans les 18 familles dans lesquelles des typages HLA ont été réalisés. Puisque deux parents homozygotes et quatre recombinants ont été identifiés dans ces familles, le groupe hémochromatose comprend 24 individus, c'est-à-dire ces six derniers individus en plus des 18 proposants. Quarante-deux haplotypes situés sur les chromosomes porteurs du gène de l'hémochromatose ont été identifiés; 36 haplotypes proviennent des 18 proposants, quatre haplotypes supplémentaires concernent les quatre recombinants et enfin deux autres haplotypes proviennent des deux parents homozygotes. Parmi ceux-ci, 28 sont différents.

Le groupe normal ne comporte que 17 individus, puisque dans l'une des 18 familles, on ne connaissait que les haplotypes porteurs du gène de l'hémochromatose. Trente-deux haplotypes porteurs du gène normal composent ce groupe, c'est-à-dire 34 haplotypes provenant de 17 familles, desquels deux haplotypes portés par deux parents homozygotes ont été retirés. Parmi ces 32 haplotypes, 22 sont différents.

HAPLOTYPES	GROUPE HEMOCHROMATOSE 24 INDIVIDUS	GROUPE HEMOCHROMATOSE 42 HAPLOTYPES	GROUPE NORMAL 17 INDIVIDUS	GROUPE NORMAL 32 HAPLOTYPES
A1B7			1 (5,9)	1 (3,1)
A1B8	1 (4,2)	1 (2,4)	1 (5,9)	1 (3,1)
A1B13				
A2B7	2 (8,3)	2 (4,8)	1 (5,9)	1 (3,1)
A2B18			4 (23,5)	4 (12,5)
A2B44	1 (4,2)	1 (2,4)		
A2B49	1 (4,2)	1 (2,4)		
A2B51	3 (12,5)	3 (7,1)	3 (17,6)	3 (9,4)
A2B57	1 (4,2)	1 (2,4)	1 (5,9)	1 (3,1)
A2B60	2 (8,3)	2 (4,8)		
A3B5	1 (4,2)	1 (2,4)		
A3B7	5 (20,8)	5 (11,9)	3 (17,6)	3 (9,4)
A3B14	3 (12,5)	3 (7,1)		
A3B15	1 (4,2)	1 (2,4)		
A3B18	1 (4,2)	1 (2,4)		
A3B35	1 (4,2)	1 (2,4)		
A3B44	1 (4,2)	1 (2,4)		
A3B49	1 (4,2)	1 (2,4)	1 (5,9)	1 (3,1)
A3B51			1 (5,9)	1 (3,1)
A3B56			1 (5,9)	1 (3,1)
A3B61	1 (4,2)	1 (2,4)		
A11B35	1 (4,2)	1 (2,4)		
A11B44	2 (8,3)	2 (4,8)	3 (17,6)	3 (9,4)
A11B51			1 (5,9)	1 (3,1)
A11B62			1 (5,9)	1 (3,1)
A19B8	1 (4,2)	1 (2,4)		
A23B49			1 (5,9)	1 (3,1)
A23B51	1 (4,2)	1 (2,4)		
A24B55	1 (4,2)	1 (2,4)	1 (5,9)	1 (3,1)
A24B62	2 (8,3)	2 (4,8)	1 (5,9)	1 (3,1)
A25B39	3 (12,5)	3 (7,1)		
A25B44	1 (4,2)	1 (2,4)		
A26B14			1 (5,9)	1 (3,1)
A26B38	1 (4,2)	1 (2,4)	1 (5,9)	1 (3,1)
A29B44	1 (4,2)	1 (2,4)	2 (11,8)	2 (6,3)
A30B18	1 (4,2)	1 (2,4)		
A30B63		1 (2,4)	1 (5,9)	1 (3,1)
A31B39			1 (5,9)	1 (3,1)
A32B44	1 (4,2)	1 (2,4)	1 (5,9)	1 (3,1)
A32B61				

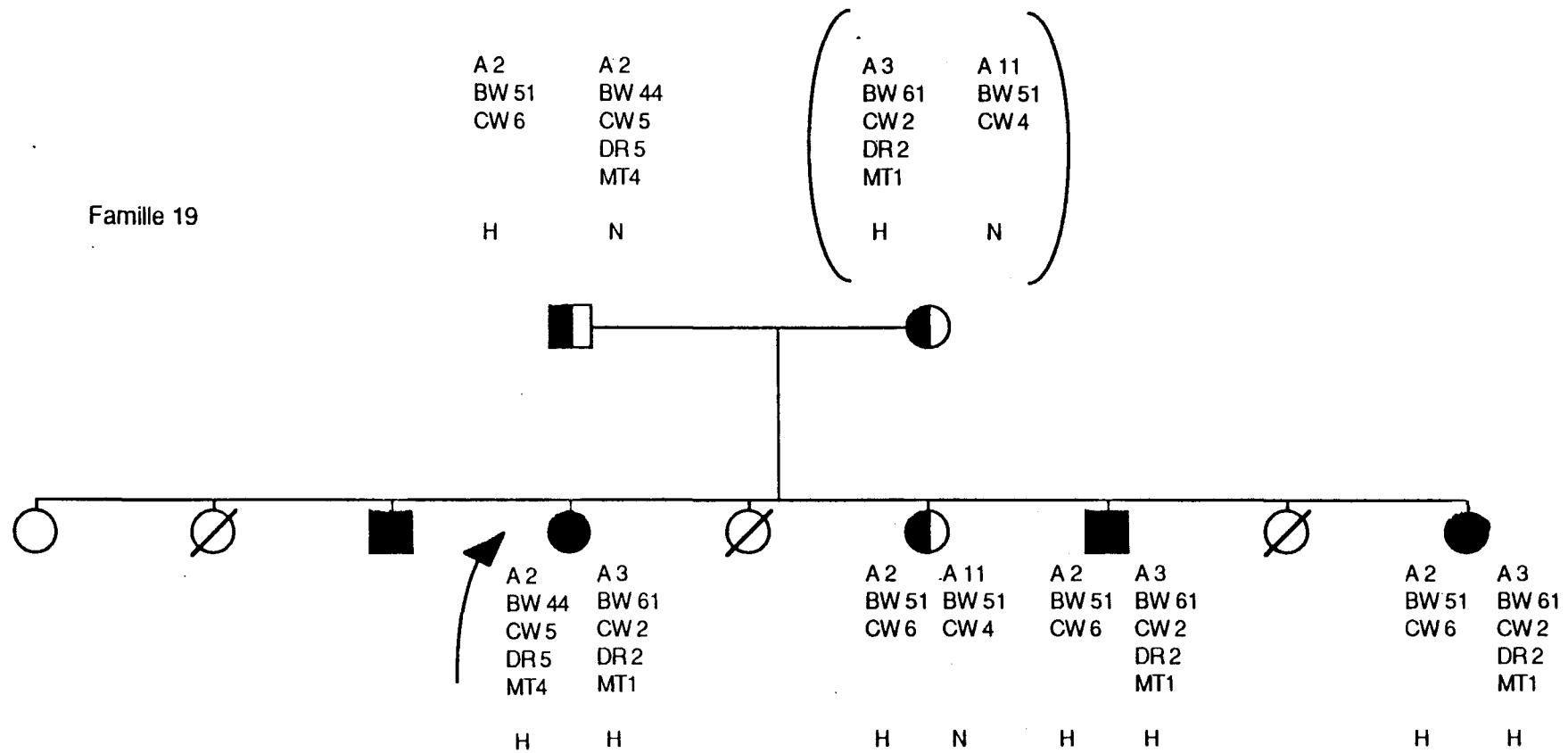
Note : Le premier chiffre représente la valeur absolue, tandis que le second, entre parenthèses, représente la fréquence exprimée en pourcentage

Tableau 4 : Fréquence des haplotypes HLA présents sur les chromosomes porteurs du gène de l'hémochromatose et présents sur les chromosomes porteurs du gène normal au Saguenay-Lac-St-Jean

L'haplotype le plus fréquent dans le groupe hémochromatose est le A3B7; il est présent sur 11,9% (5 sur 42) des chromosomes porteurs du gène de l'hémochromatose alors qu'il est retrouvé chez 9,4% (3 sur 32) des chromosomes porteurs du gène normal. Dans le groupe hémochromatose, trois haplotypes (A2B51, A3B14 et A25B39) ont été trouvés trois fois, alors que quatre haplotypes (A2B7, A2B60, A11B44 et A24B62) ont été retrouvés deux fois. Chez les normaux, l'haplotype le plus fréquent est le A2B44, il est présent sur 12,5% (4 sur 32) des chromosomes.

Les figures 5A, 5B, 5C et 5D montrent quatre recombinants atteints cliniquement identifiés dans des familles différentes parmi les 18 familles dans lesquelles le typage HLA a été réalisé. Dans trois cas, la recombinaison a eu lieu chez la mère, alors que dans l'autre cas, on ne peut savoir chez qui elle s'est produite puisque les haplotypes des parents ont été déduits.

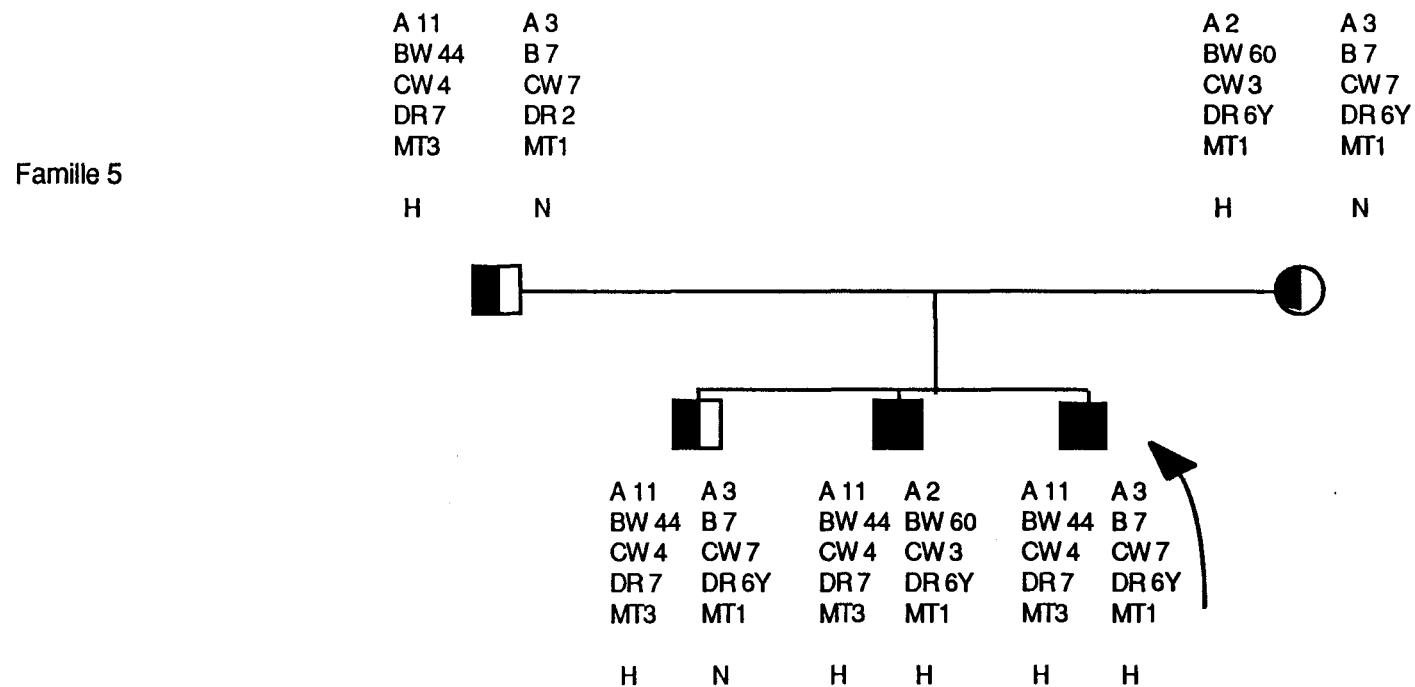
La figure 6 montre deux familles dans lesquelles il y a eu union entre un hétérozygote pour le gène de l'hémochromatose et un homozygote récessif. Dans la famille 21, les deux individus atteints ont reçu deux gènes différents de leur père, et celui-ci, bien qu'ayant refusé d'être testé dernièrement, présentait un tableau clinique caractéristique d'hémochromatose lors du dépistage en 1982 (fer sérique à 231 µg / ml, pourcentage de saturation de la transférine à 79%, ferritine à 1248 mg/litre, hyperpigmentation cutanée et hépatomégalie). Dans la famille 20, la mère est probablement homozygote asymptomatique, puisque quatre enfants atteints



Note: L'individu recombinant est identifié par une flèche et les haplotypes entre parenthèses sont déduits

Dans cette figure et les suivantes, la lettre H signifie hémochromatose et la lettre N signifie normal.

Figure 5 A : Arbre généalogique d'une famille dans laquelle une recombinaison a été identifiée



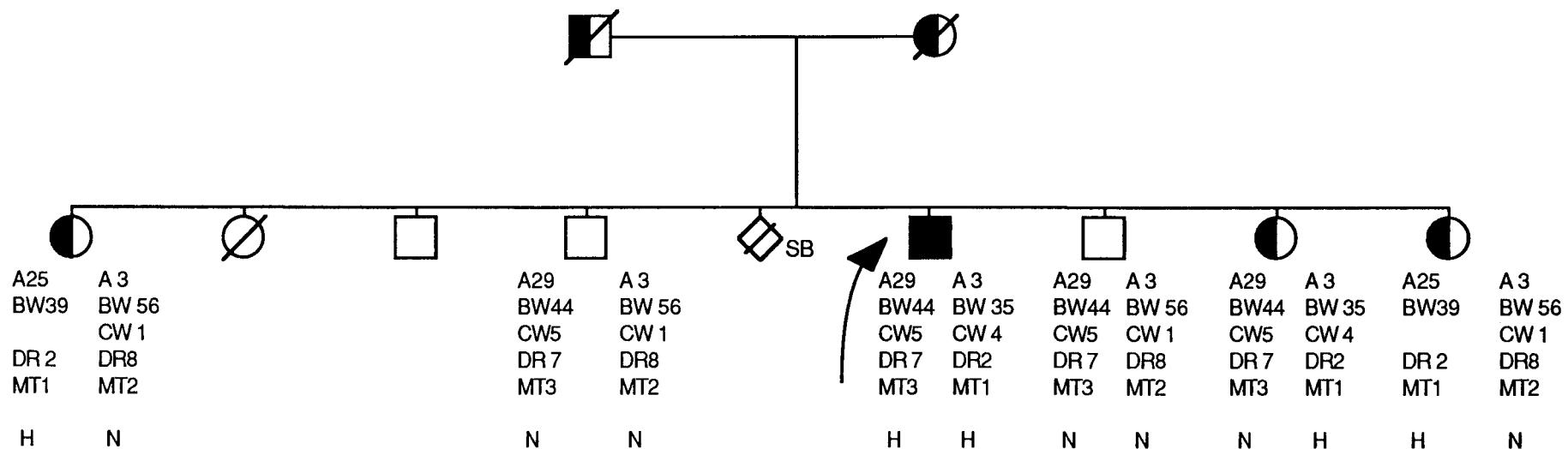
Note: L'individu recombinant est identifié par une flèche

Figure 5 B : Arbre généalogique d'une famille dans laquelle une recombinaison a été identifiée

A25	A29	A 3	A 3
BW39	BW44	BW 35	BW 56
CW5		CW 4	CW 1
DR 2	DR 7	DR2	DR8
MT1	MT3	MT1	MT2

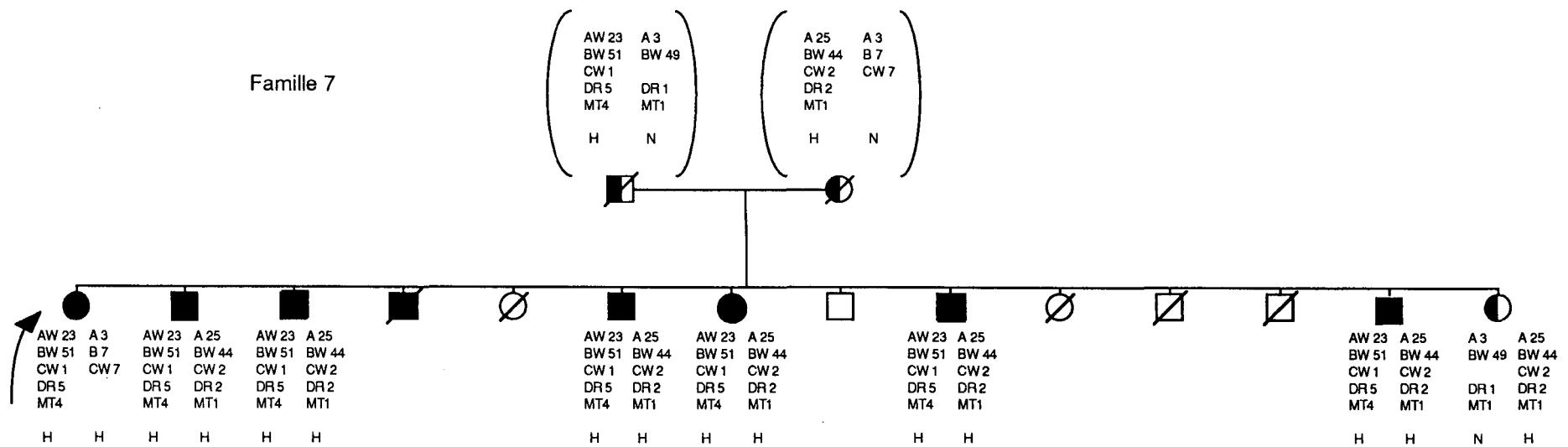
Famille 13

H	N	H	N
---	---	---	---



Note: L'individu recombinant est identifié par une flèche

Figure 5 C : Arbre généalogique d'une famille dans laquelle une recombinaison a été identifiée



Note: L'individu recombinant est identifié par une flèche et les haplotypes entre parenthèses sont déduits

Figure 5 D : Arbre généalogique d'une famille dans laquelle une recombinaison a été identifiée

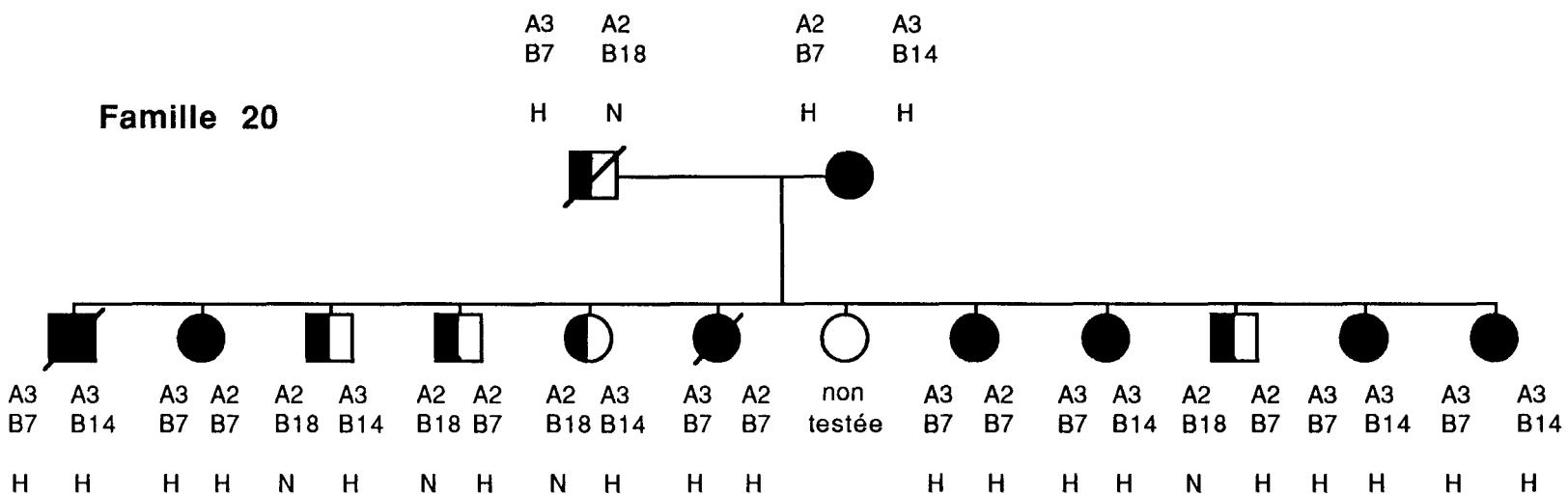
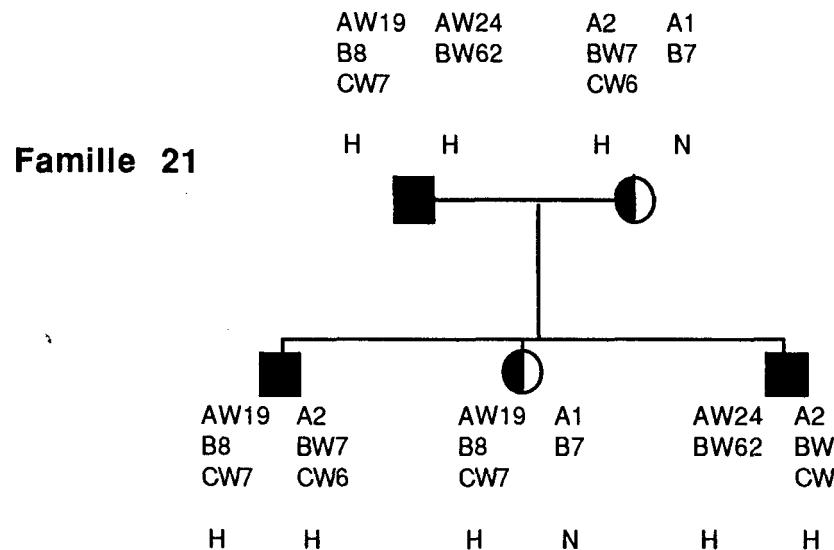


Figure 6 : Arbres généalogiques des familles dans lesquelles
 il y a eu union entre homozygote et hétérozygote

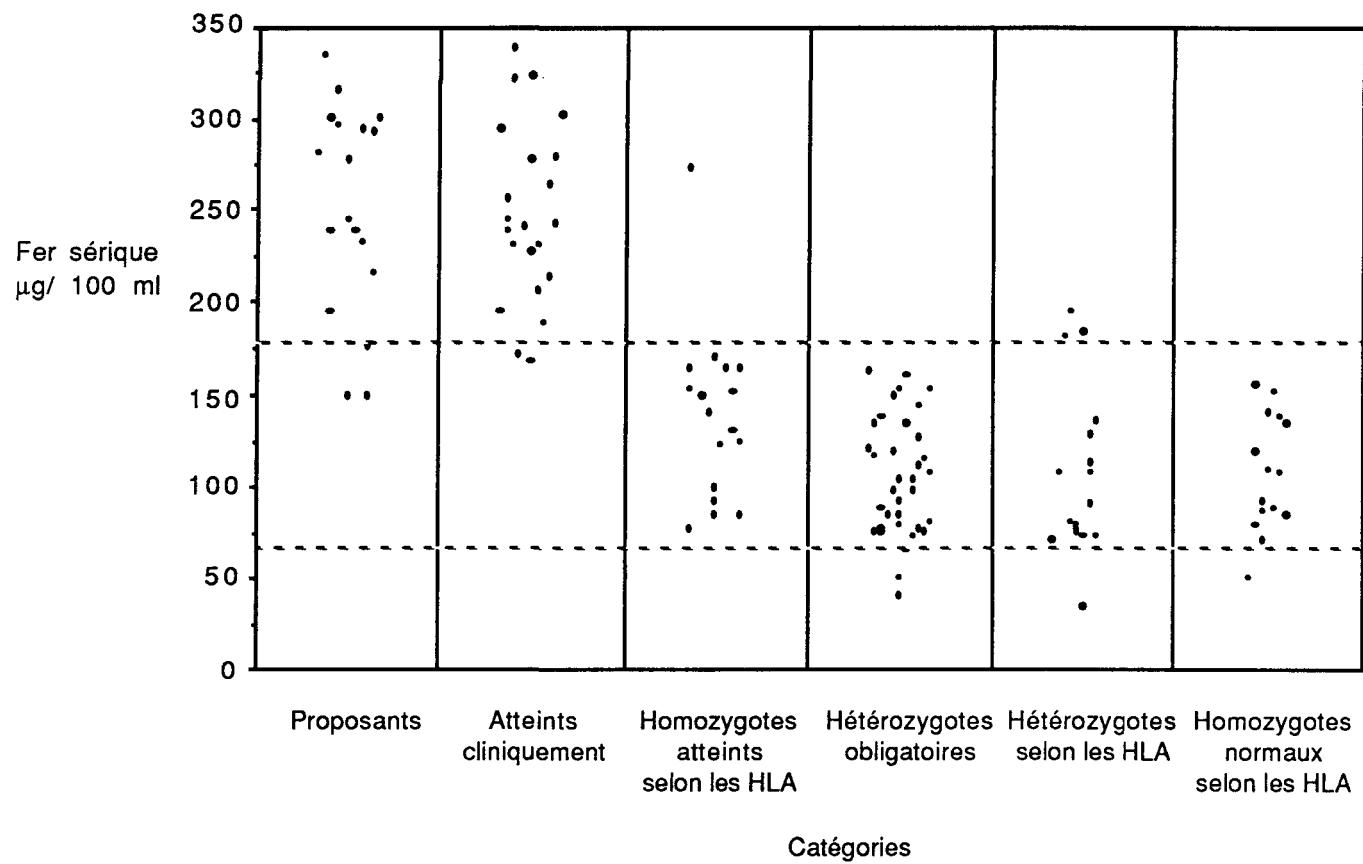
cliniquement possèdent un haplotype (A3B14), tandis que trois autres possèdent l'autre haplotype (A2B7).

Cette analyse des haplotypes HLA a par ailleurs servi à déterminer les catégories des individus étudiés, soient: proposants, atteints cliniquement, homozygotes atteints selon les HLA, hétérozygotes selon les HLA, hétérozygotes obligatoires et homozygotes normaux selon les HLA (ces différentes catégories ont été définies dans le Chapitre 2).

3.3 Les aspects biochimiques

La figure 7 montre la distribution du fer sérique chez les individus appartenant aux différentes catégories. On constate que les proposants et les atteints cliniquement ont, en général, des taux de fer sérique supérieurs à la valeur normale. Pour les autres catégories, les valeurs demeurent habituellement dans les limites de la normale.

Le tableau 5 montre les valeurs moyennes observées des paramètres biochimiques (fer sérique, ferritine et pourcentage de saturation de la transférine) pour les différentes catégories étudiées, ainsi que les résultats de l'analyse de variance. La valeur moyenne du fer sérique observée chez les proposants et les atteints cliniquement se situe autour de 250 µg /100 ml alors que la valeur normale varie de 65 à 175 µg /100 ml. Les valeurs moyennes observées chez les homozygotes atteints selon les HLA, les



Les valeurs normales pour le laboratoire de biochimie de l'hôpital de Chicoutimi sont comprises entre les deux traits pointillés

Chaque point représente un individu

Figure 7 : Distribution du fer sérique selon la catégorie des individus

CATEGORIES	FER SERIQUE (μ g / 100 ml) (écart-type)	FERRITINE (mg / litre) (écart-type)	SATURATION (%) (écart-type)
PROPOSANTS N=18	252 * (56)	1475 * (1018)	89 * (13)
ATTEINTS CLINIQUEMENT N=22	248 * (48)	526 (572)	89 * (9)
HOMOZYGOTES ATTEINTS SELON LES HLA N=17	138 (47)	196 (208)	52 ** (21)
HETEROZYGOTES OBLIGATOIRES N=17	104 (32)	93 (104)	34 (12)
HETEROZYGOTES SELON LES HLA N=35	106 (46)	85 (109)	34 (16)
HOMOZYGOTES NORMAUX SELON LES HLA N=15	107 (32)	81 (55)	32 (8)
ANALYSE DE VARIANCE	F= 56,28 p < 0,001	F= 23,89 p < 0,001	F= 81,92 p < 0,001

Note: * Représente une catégorie où la moyenne est significativement différente ($p < 0,05$) des autres catégories non marquées d'un astérisque (méthode SCHEFFE) .

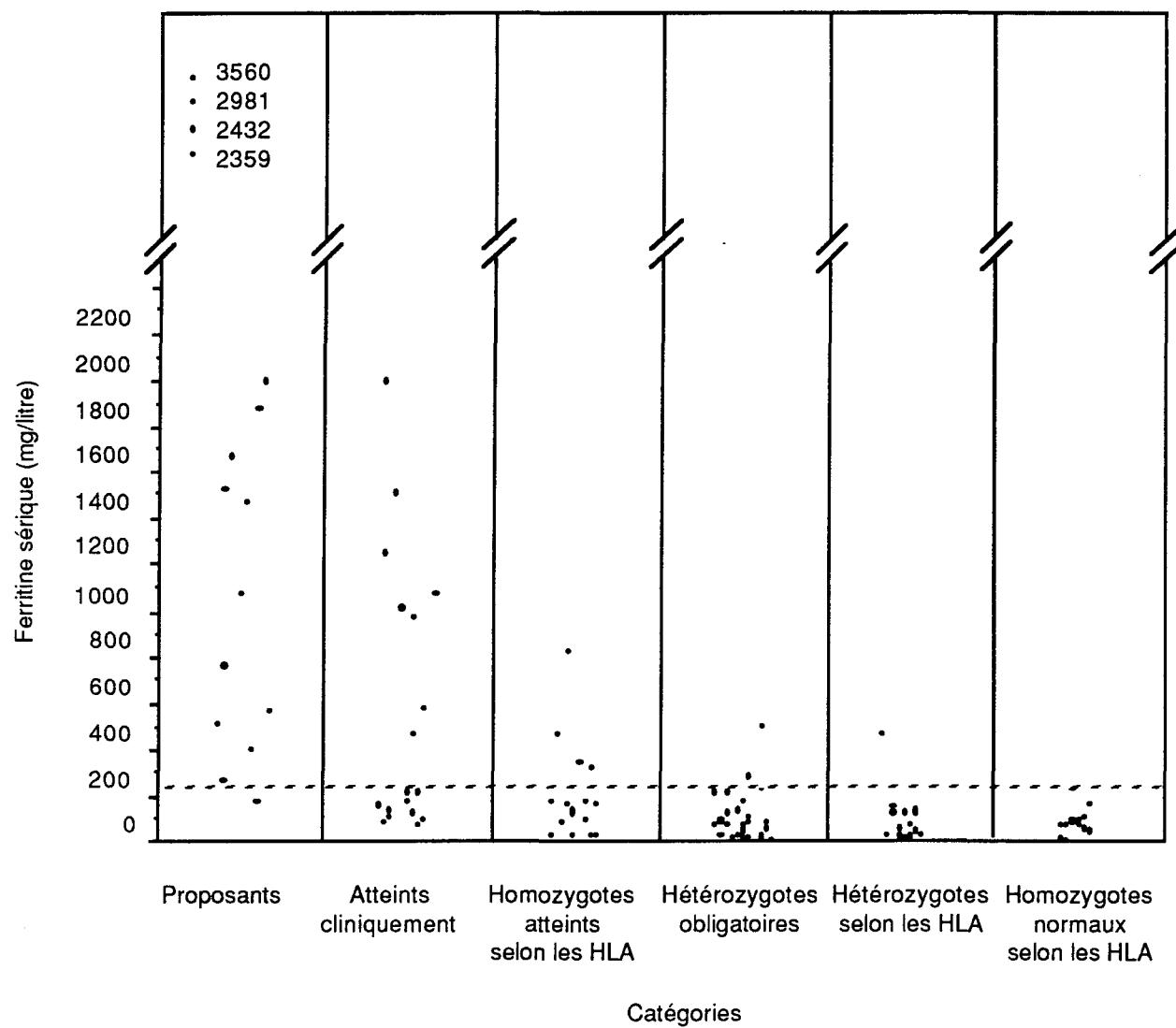
** Les homozygotes atteints selon les HLA ont une moyenne significativement différente des catégories hétérozygotes obligatoires, hétérozygotes selon les HLA et les homozygotes normaux selon les HLA à une probabilité $p < 0,05$ (méthode SCHEFFE) .

Tableau 5 : Valeurs moyennes et analyse de variance des paramètres biochimiques chez les six catégories d'individus

hétérozygotes et les homozygotes normaux selon les HLA se situent dans les limites de la normale. Les résultats de l'analyse de la variance révèlent une différence significative ($p < 0,001$) entre les groupes pour les concentrations de fer sérique ($F = 56,28$). Les tests de comparaison multiples effectués au moyen de la méthode SCHEFFE ont permis de confirmer que les catégories des proposants et des atteints cliniquement étaient significativement différentes des autres catégories ($p \leq 0,050$).

La figure 8 présente la distribution de la ferritine chez les individus dans chaque catégorie. On constate que la ferritine est beaucoup plus élevée chez les proposants que chez les individus des autres catégories, elle est même au-delà de 2000 mg /litre pour quelques individus. Quelques atteints cliniquement et homozygotes atteints selon les HLA dépassent aussi les valeurs maximales considérées comme normales qui sont de 237 mg /litre chez l'homme et de 134 mg /litre chez la femme. Les hétérozygotes obligatoires, les hétérozygotes selon les HLA et les homozygotes normaux selon les HLA se situent pour la plupart dans les limites de la normale. L'analyse de variance (tableau 5) a montré des valeurs moyennes significativement augmentées pour certaines catégories ($F = 23,90$; $p < 0,001$). La procédure SCHEFFE a permis de constater que la moyenne observée chez les proposants était significativement différente des autres catégories ($p \leq 0,050$).

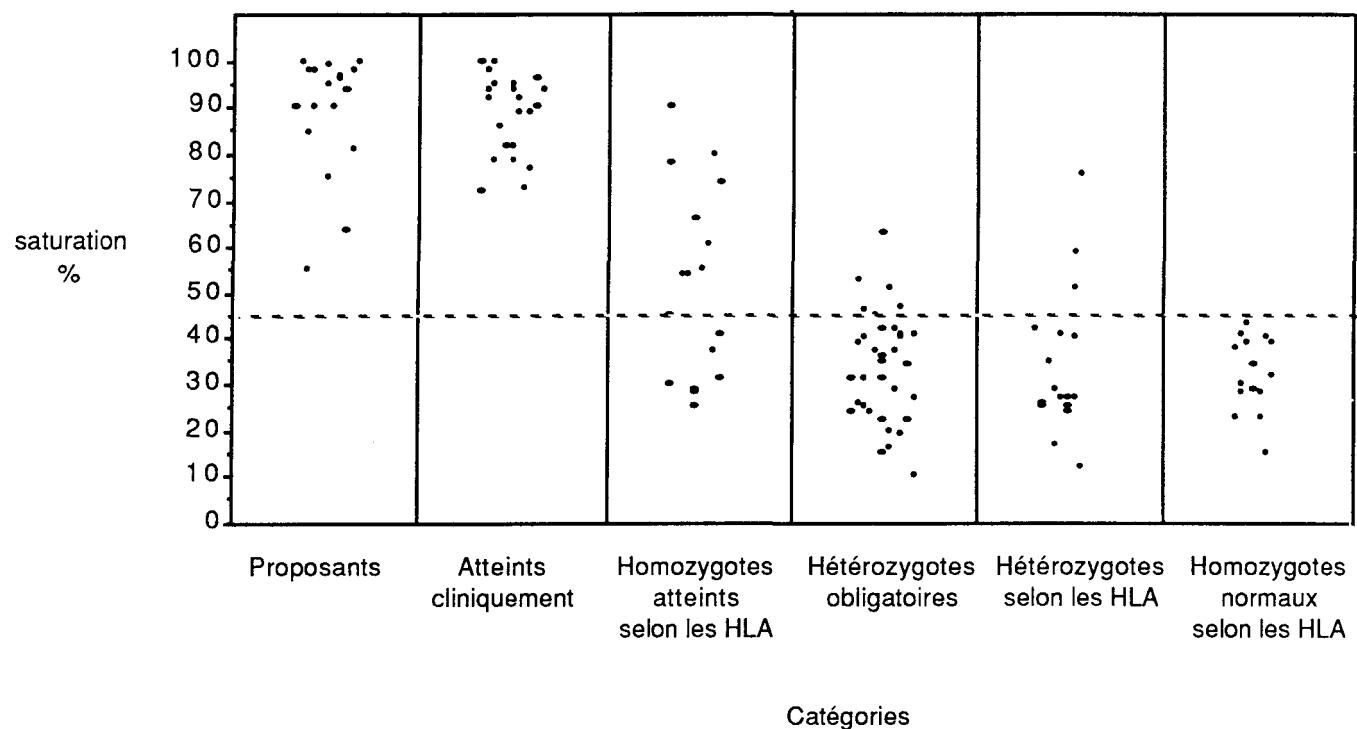
La figure 9 montre la distribution du pourcentage de la saturation de la transférine dans chaque catégorie. Les valeurs des



La valeur normale pour le laboratoire de biochimie de l'hôpital de Chicoutimi est inférieure à 237 mg / litre pour l'homme et inférieure à 134 mg/litre chez la femme.

Chaque point représente un individu

Figure 8 : Distribution de la ferritine sérique selon la catégorie des individus



Les valeurs normales pour le laboratoire de biochimie de l'hôpital de Chicoutimi sont inférieures à 45 %

Chaque point représente un individu

Figure 9 : Distribution du pourcentage de la saturation selon la catégorie des individus

proposants, des atteints cliniquement et de plusieurs homozygotes atteints selon les HLA se situent au-delà de la valeur maximale normale. Le pourcentage de saturation de la transférine des individus appartenant aux trois autres catégories se situe généralement dans les limites de la normale. L'analyse de variance (tableau 5) a montré des valeurs moyennes significativement augmentées dans certaines catégories ($F = 81,92$; $p < 0,001$) et la procédure SCHEFFE a permis de montrer que les moyennes des proposants, des atteints cliniquement et des homozygotes atteints selon les HLA, étaient significativement différentes des autres catégories ($p \leq 0,050$).

3.4 La consanguinité

Le tableau 6 montre les valeurs des coefficients moyens de consanguinité et de parenté obtenues par reconstruction généalogique automatique (programme MEDIC 4) pour le groupe hémochromatose originaire du Saguenay-Lac-St-Jean (22 familles) et pour cinq groupes témoins. L'entropie, c'est-à-dire le nombre moyen de générations reconstruites, a une valeur comparable dans chacun de ces groupes (3,60 pour le groupe hémochromatose et 3,30 pour la moyenne des cinq groupes témoins).

Le coefficient moyen de consanguinité dans le groupe hémochromatose est 13,7 fois plus élevé que la moyenne des cinq groupes témoins ($67,92$ vs $4,97 \times 10^{-4}$). La consanguinité élevée dans le groupe hémochromatose est principalement due à une consanguinité proche dans trois des vingt-deux familles du groupe

SOUS-POPULATION	NOMBRE DE FAMILLES	ENTROPIE (VARIANCE)	COEFFICIENT DE CONSANGUINITE	COEFFICIENT DE PARENTE
			F (X 10 ⁻⁴)	Phi (X 10 ⁻⁴)
Hémochromatose	22	3,60 (0,48)	67,92	6,98
Témoins 1	22	3,50 (0,51)	7,10	2,60
Témoins 2	22	3,34 (0,67)	1,77	0,15
Témoins 3	22	3,23 (0,57)	7,10	1,18
Témoins 4	22	3,22 (0,43)	8,88	0,21
Témoins 5	22	3,21 (0,59)	0,00	1,09
Moyenne des témoins		3,30 (0,55)	4,97	1,05

Note: Les coefficients ont été calculés à partir des généalogies extraites du fichier de population par le programme MEDIC 4

Tableau 6 : Coefficients de consanguinité et de parenté dans l'hémochromatose calculés à partir du fichier de population

hémochromatose (figure 10). Dans la famille 4, il s'agit d'un mariage entre cousins du premier degré ($F = 625 \times 10^{-4}$), tandis que dans la famille 16, il s'agit d'un mariage entre cousins du deuxième degré ($F = 156 \times 10^{-4}$). Dans la famille 19, un couple ancêtre commun aux quatre grands-parents a été identifié à la sixième génération ($F = 703 \times 10^{-4}$).

Le tableau 7 présente les valeurs des coefficients moyens de consanguinité et de parenté obtenues par reconstruction généalogique manuelle sur une profondeur de six générations pour le groupe hémochromatose et trois des cinq groupes témoins. Rappelons que cette étape avait pour but de rendre la profondeur généalogique égale pour tous les groupes. Le coefficient moyen de consanguinité dans le groupe hémochromatose passe à $71,02 \times 10^{-4}$ soit 3,9 fois plus élevé que la moyenne des trois groupes témoins ($18,35 \times 10^{-4}$).

3.5 La parenté

Le coefficient moyen de parenté, calculé à partir de la reconstruction généalogique automatique (programme MEDIC 4), est 6,6 fois plus élevé dans le groupe hémochromatose ($6,98 \times 10^{-4}$) que la moyenne des cinq groupes témoins ($1,05 \times 10^{-4}$) (tableau 6). Lorsque le coefficient de parenté est calculé sur six générations à partir de la reconstruction généalogique manuelle du groupe hémochromatose et des trois groupes témoins, celui-ci est 3,24 fois plus élevé dans le groupe hémochromatose ($9,43 \times 10^{-4}$) que la moyenne des trois groupes témoins ($3,24 \times 10^{-4}$) (tableau 7).

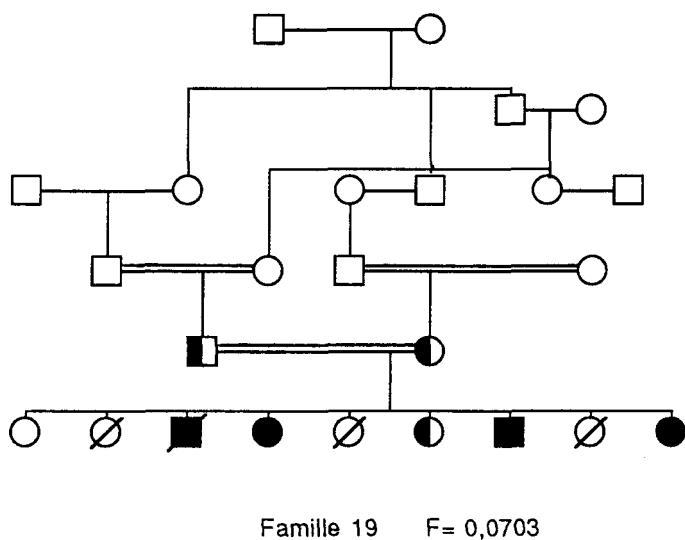
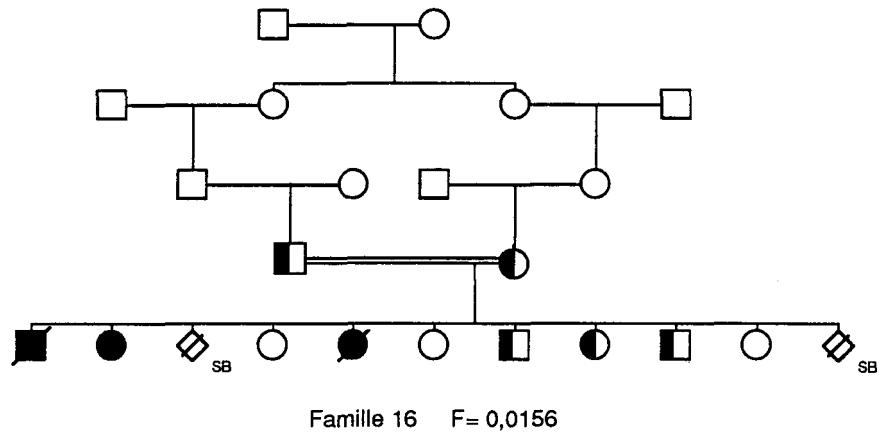


Figure 10 : Arbres généalogiques des familles dans lesquelles une consanguinité proche est présente

SOUS-POPULATION	NOMBRE DE FAMILLES	COEFFICIENT DE CONSANGUINITÉ	
		F (X 10 ⁻⁴)	Phi (X 10 ⁻⁴)
Hémochromatose	22	71,02	9,43
Témoins 1	22	21,31	5,16
Témoins 2	22	23,08	1,86
Témoins 3	22	10,65	2,71
Moyenne des témoins		18,35	3,24

Note : Les coefficients ont été calculés à partir des généalogies complétées sur six générations

Tableau 7 : Coefficients de consanguinité et de parenté dans l'hémochromatose calculés sur six générations

La valeur élevée du coefficient de parenté dans le groupe hémochromatose est due au fait que plusieurs porteurs hétérozygotes peuvent être reliés à un ancêtre commun (individu #1 en haut de la figure 11). En effet, cinq porteurs peuvent lui être rattachés par son premier mariage (en 1725) et dix porteurs par son deuxième mariage (en 1740). Ces quinze porteurs ne représentent que douze familles, étant donné que dans trois familles (#13, #15 et #19), les deux parents hétérozygotes peuvent être rattachés à l'ancêtre commun. Une consanguinité très importante est observée dans ce pedigree, en effet, on peut identifier huit mariages à forte consanguinité.

3.6 La cartographie des lieux de naissance

La figure 12 montre la distribution des lieux de naissance des 53 patients atteints d'hémochromatose. Cette distribution montre que la plupart des cas sont concentrés à Jonquière et à Chicoutimi. L'analyse statistique réalisée par la méthode des simulations de Monté-Carlo montre qu'en fait quatre unités résidentielles de base (URB) ont un nombre de patients atteints significativement plus élevé que les valeurs attendues en proportion de leur population. Ce sont les URB de Chicoutimi (16 patients; $p=0,0344$), de Normandin (8 patients; $p < 0,00001$), de Métabetchouan (5 patients ; $p = 0,0006$) et de Sainte-Jeanne-d'Arc (2 patients; $p = 0,0288$) (elles sont identifiées sur la carte par un astérisque).

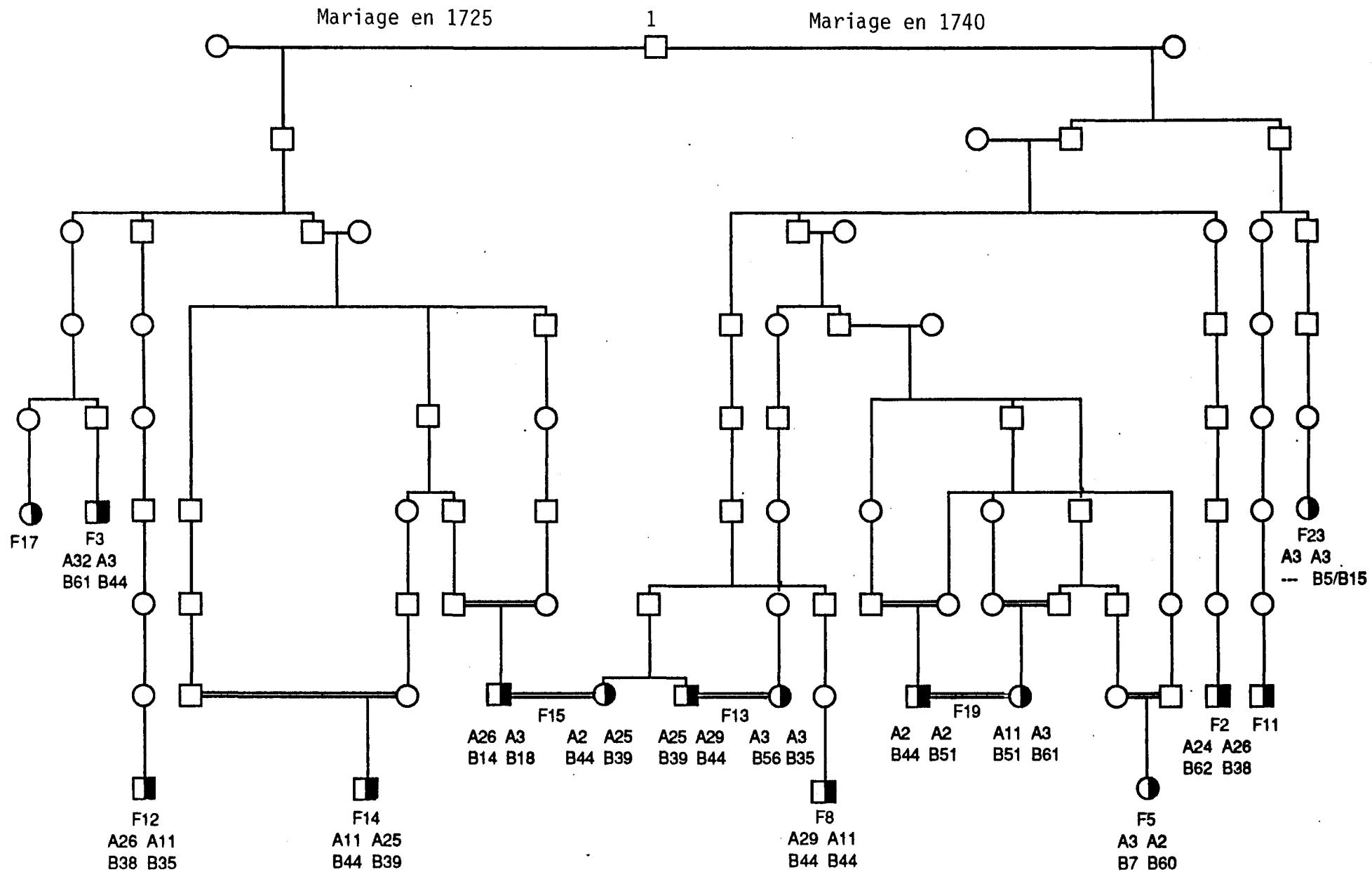


FIGURE 11: RECONSTRUCTION GENEALOGIQUE DE 12 FAMILLES DU GROUPE HEMOCHROMATOSE
RATTACHEES A UN ANCETRE COMMUN

Note: F signifie famille

LA RÉGION DU SAGUENAY

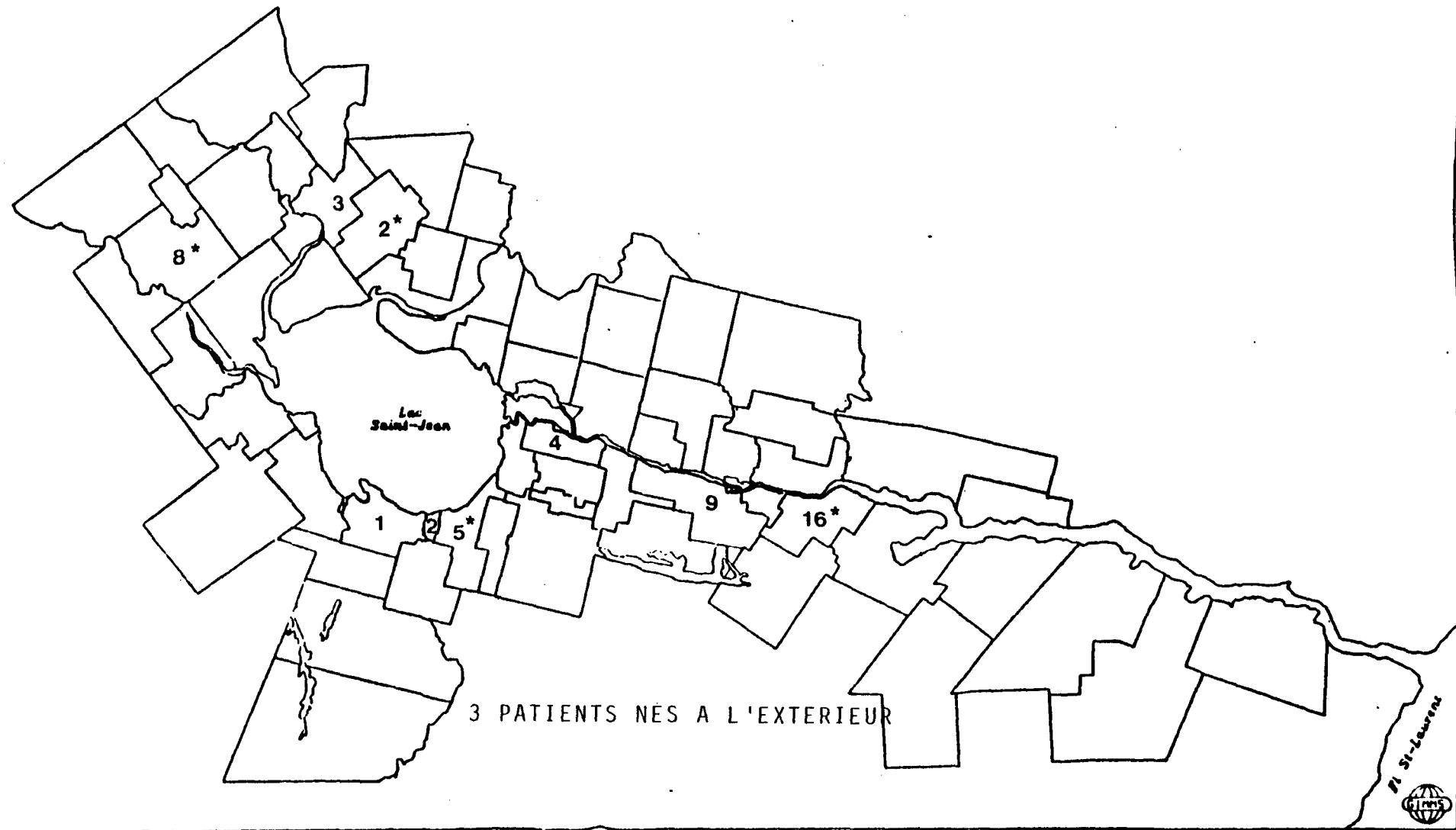


FIGURE 12: Distribution spatiale des lieux de naissance des patients atteints d'hémochromatose (N=53)

Note: * représente une URB ayant un nombre de patients atteints significativement plus élevé que les valeurs attendues ($p < 0.05$)

Si l'analyse statistique est effectuée avec les proposants seulement ($N=23$), seule l'URB de Métabetchouan présente une valeur significativement plus élevée que celle attendue (2 patients; $p=0,0302$).

La figure 13 montre la distribution des lieux de naissance des 46 porteurs obligatoires identifiés suite à la naissance d'un enfant atteint d'hémochromatose. Ce groupe est formé de 42 parents hétérozygotes (provenant des 22 familles originaires de la région) en plus de quatre grands-parents hétérozygotes, c'est-à-dire les deux couples parents des deux individus homozygotes récessifs trouvés dans les familles 20 et 21 (figure 6). Cette distribution est différente de celle des patients, les lieux de naissance des porteurs obligatoires étant nettement plus diversifiés. En effet, on relève la naissance d'au moins un porteur obligatoire dans dix-neuf URB différentes. De plus, sept porteurs obligatoires sont originaires de six autres régions du Québec dont deux de la région de Charlevoix. L'analyse statistique montre que les URB de Chicoutimi (13 porteurs obligatoires; $p=0,0382$) et de Métabetchouan (4 porteurs obligatoires; $p=0,0016$) ont un nombre de porteurs obligatoires significativement plus élevé que les valeurs attendues selon leur population respective (elles sont identifiées sur la carte de la figure 13 par un astérisque).

3.7. La fécondité

Le tableau 8 présente les résultats d'une étude de la fécondité, c'est-à-dire du nombre d'enfants par couple selon cinq

LA RÉGION DU SAGUENAY

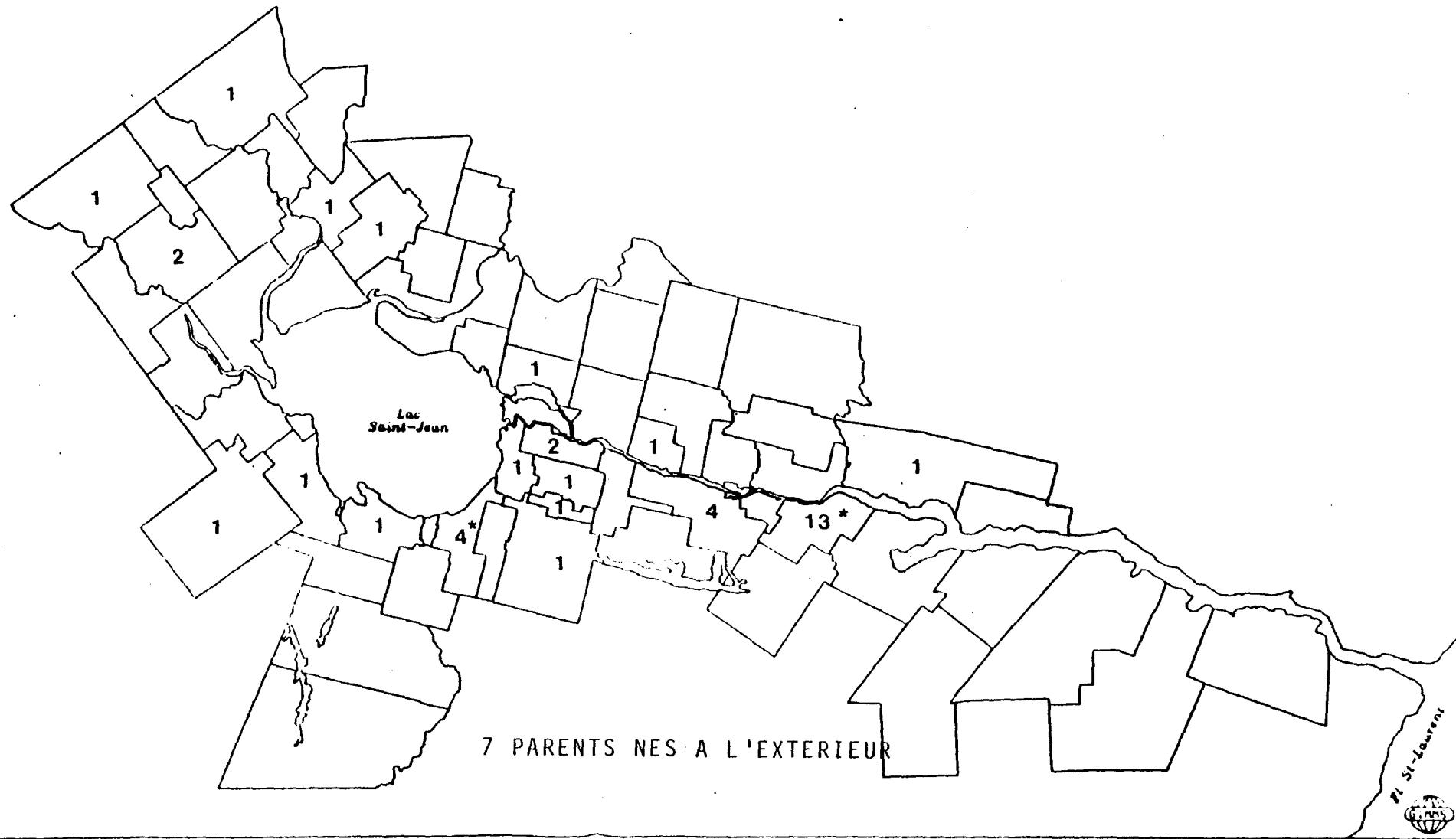


FIGURE 13: Distribution spatiale des lieux de naissance des parents identifiés suite à la naissance d'un individu atteint d'hémochromatose (N=46).

Note: * représente une URB ayant un nombre de parents significativement plus élevé que les valeurs attendues ($p<0.05$)

CATÉGORIE	NOMBRE DE COUPLES	NOMBRE MOYEN D'ENFANTS PAR COUPLE	ECART-TYPE	ANALYSE DE VARIANCE (ANOVA)
Parents	22	8,4	4,2	
Témoins 1	22	6,3	4,8	
Témoins 2	22	7,0	4,9	
Témoins 3	22	7,0	4,1	$F= 0,6$
Témoins 4	22	7,8	4,3	$p= 0,7$
Témoins 5	22	7,0	4,7	
Atteints cliniquement	23	2,7	3,5	
Témoins 1	23	3,3	2,9	
Témoins 2	23	4,2	3,8	
Témoins 3	23	3,7	2,3	
Témoins 4	23	4,1	3,2	
Témoins 5	23	3,5	2,8	
Hétérozygotes	15	3,5	4,0	
Témoins 1	15	1,8	2,1	
Témoins 2	15	2,6	2,6	
Témoins 3	15	3,0	2,8	
Témoins 4	15	3,5	4,4	
Témoins 5	15	3,1	3,6	
Homozygotes normaux	8	3,0	2,7	
Témoins 1	8	2,9	2,4	
Témoins 2	8	2,9	2,4	
Témoins 3	8	3,4	2,3	
Témoins 4	8	1,0	1,1	
Témoins 5	8	2,9	2,9	
Grands-parents	32	11,7	4,0	
Témoins 1	32	9,3	4,3	
Témoins 2	32	11,5	2,9	
Témoins 3	32	10,3	3,5	
Témoins 4	32	9,6	3,6	
Témoins 5	32	9,9	4,3	

Tableau 8 : Fécondité en fonction des catégories étudiées

catégories. Le nombre moyen d'enfants engendrés par les parents, les atteints cliniquement, par les hétérozygotes, par les homozygotes normaux et les grands-parents n'est pas significativement différent des groupes témoins correspondants ($p>0,05$).

CHAPITRE 4

DISCUSSION

4.1 Les aspects cliniques

La distribution par sexe pour notre groupe de patients atteints d'hémochromatose donne un ratio de 1,30 homme pour une femme (30 hommes et 23 femmes). Le tableau 9 présente la distribution par sexe de 415 patients rapportés dans la littérature mondiale. A l'exception de l'étude de Karlsson en Finlande, toutes les autres ont rapporté un nombre plus élevé de malades de sexe masculin que de sexe féminin, ce qui donne un ratio moyen de 2,52 hommes pour une femme. Nos résultats sont en accord avec ces études et confirment l'hypothèse selon laquelle les femmes seraient moins touchées par la maladie que les hommes parce qu'elles seraient protégées naturellement par des pertes de fer dues aux menstruations, aux grossesses et aux accouchements (McKusick, 1990; Bothwell et al, 1989).

ETUDE (AUTEUR, ANNEE, POPULATION)	NOMBRE D'INDIVIDUS	HOMMES	FEMMES
Basset et al, 1982, Australie	5	5	0
Beaumont et al, 1979, France	18	10	8
Bomford et al, 1977, Angleterre	35	33	2
Borwein et al, 1983, Canada	23	18	5
Cruickshank et al, 1987, Canada	40	23	17
Debré et al, 1958, France	69	54	15
Edwards et al, 1980a, USA	35	21	14
Edwards et al, 1988, USA	26	18	8
Karlsson et al, 1988, Finlande	8	4	4
Lloyd et al, 1978, Canada	18	12	6
Meyer et al, 1987, Afrikaners	16	16	0
Milman et al, 1988, Danemark	70	47	23
Piperno et al, 1986, Italie	32	29	3
Ritter et al, 1984, Suède	50	37	13
Total	415	297	118
Cette étude	53	30	23

Tableau 9 : Distribution par sexe des malades dans quelques études

Le tableau 10 présente l'âge moyen des proposants au moment du diagnostic pour notre étude (soit de 36 ans) et l'âge moyen des patients atteints dans quelques études décrites dans la littérature mondiale. Les résultats de ces études peuvent se diviser en deux groupes se distinguant par la façon dont l'âge moyen a été déterminé. D'abord trois études rapportent l'âge moyen des malades identifiés à partir d'un dépistage, c'est-à-dire sans que les individus en question ne présentent de signes cliniques de la maladie; dans ce cas, l'âge moyen est de 42 ans. Les huit autres études présentent l'âge moyen des malades au moment du diagnostic et sont donc beaucoup plus près de notre recherche en terme de méthodologie; l'âge moyen pour l'ensemble de ces études est de 50 ans. L'âge moyen des proposants dans notre groupe est donc de 14 ans inférieur à celui rapporté dans cette littérature. Parmi les 23 proposants, rappelons que 13 personnes ont consulté avant l'âge de 35 ans, dont cinq pour des complications graves de la maladie et que le diagnostic a même été fait chez un enfant de neuf ans (tableau 2), ce qui semble rarement rapporté ailleurs.

Deux hypothèses pourraient expliquer l'écart que l'on observe entre l'âge moyen des proposants de notre groupe et celui rapporté généralement dans la littérature. Il est possible que notre groupe de patients atteints soit porteur d'une mutation différente de celle présente au sein des autres populations atteintes étudiées et que cette mutation soit associée à une expressivité plus sévère de la maladie qui se manifesterait par l'apparition de signes cliniques à un âge plus précoce. Un phénomène d'interaction génique (épistasis) pourrait également expliquer ce phénomène. En effet, il est possible qu'un autre

ETUDE (AUTEUR, ANNEE, POPULATION)	NOMBRE D'INDIVIDUS	AGE MOYEN
Basset et al, 1982, Australie	5	49
Beaumont et al, 1979, France	18	47
Bomford et al, 1977, Angleterre	35	53
Debré et al, 1958, France	43	47
Edwards et al, 1988, USA	26	30 *
Karlsson et al, 1988, Finlande	8	51 *
Meyer et al, 1987 Afrikaners	16	58 *
Milmann et al, 1988, Danemark	70	53
Piperno et al, 1986, Italie	32	47
Ritter et al, 1984, Suède	50	51
Walters et al, 1985, Irlande	6	49
Cette étude	23	36

Note : * indique que l'âge moyen est calculé à partir d'un dépistage

Tableau 10 : Age moyen des malades dans quelques études

gène impliqué dans le métabolisme du fer (différent du gène responsable de la maladie) puisse être présent dans notre groupe et agisse comme facteur aggravant la sévérité de la maladie. De telles hypothèses (prises séparément ou ensemble) semblent être parfaitement appuyées par le fait que l'on a constaté une parenté et une consanguinité élevées dans notre groupe de malades et qu'un grand nombre de porteurs du gène de l'hémochromatose peuvent être rattachés à un fondateur commun (discuté à la section 4.4).

4.2 Le typage HLA

4.2.1 Les allèles

En ce qui concerne l'allèle HLA-A (tableau 3), uniquement l'allèle A3 montre une fréquence augmentée dans notre groupe hémochromatose, d'abord par rapport au groupe normal et puis par rapport à deux études témoins effectuées au Québec: celle des "provinces françaises" et l'étude de Québec (définies au Chapitre 2). Aucun HLA-B (ni le B7 ni le B44) n'est plus augmenté dans le groupe hémochromatose par rapport au groupe normal ni aux deux populations de référence.

Cependant il a été difficile d'établir des groupes témoins bien appariés; ceux-ci comportent donc quelques critiques. D'abord le groupe normal a été établi à partir des chromosomes normaux des individus des mêmes familles qui ont servi à identifier les chromosomes porteurs du gène de la maladie. Or, il a déjà été mentionné que ces

familles étaient fortement apparentées et consanguines. Il est donc possible que cette population normale ne soit pas représentative de l'ensemble de la population du Saguenay-Lac-St-Jean. Les données qui ont servi de base pour l'étude des "provinces françaises" proviennent de typage HLA effectué dans une région du Québec située beaucoup plus au sud-ouest (St-Hyacinthe et Granby) par rapport au Saguenay-Lac-St-Jean et d'origine patronymique différente de notre population à l'étude. Etant donné que l'étude de Québec portait sur des individus provenant de tout l'est du Québec, il est fort probable que l'origine géographique et les patronymes des participants soient plus diversifiés qu'au Saguenay-Lac-St-Jean. Il est donc possible que ces deux populations de référence ne soient pas représentatives de l'ensemble des populations saguenayenne et jeannoise; l'hypothèse a d'ailleurs été émise selon laquelle la population canadienne-française aurait subi certains clivages qui se traduirraient aujourd'hui en des bassins génétiques différents les uns des autres (De Braekeleer, 1990a). Ni l'une ni l'autre de ces deux populations de référence ("provinces françaises" et étude de Québec) ne semblent tout-à-fait idéales, ni ne peut servir de témoin valable des allèles du système HLA présents dans la population du Saguenay-Lac-St-Jean. D'ailleurs la fréquence de certains allèles est parfois très différente entre l'étude de Québec et celle des "provinces françaises" (voir par exemple les allèles A19, A24, B15 et B31 au tableau 3). Ces différences pourraient être explicables par des méthodologies d'échantillonnage différentes et/ou par la présence de bassins génétiques différents. On a quand même eu recours à ces deux études témoins étant donné qu'aucune étude des HLA n'était disponible pour la population du Saguenay-Lac-St-Jean.

Le tableau 11 présente les fréquences des allèles HLA-A et HLA-B et des haplotypes HLA liés à l'hémochromatose trouvées dans diverses populations. Toutes les études montrent une augmentation très nette de l'allèle A3 par rapport à la population normale. Bien que la fréquence de l'allèle A11 soit considérée comme élevée par quelques auteurs (Henke et al, 1978; Simon et al, 1987a), il ne semble pas que l'on puisse le confirmer à partir d'un grand nombre d'études ni de celle du Saguenay-Lac-St-Jean. La fréquence de l'allèle A3 trouvée dans notre groupe hémochromatose, calculée à partir des individus (soit 62,5%) est tout-à-fait comparable à la fréquence rapportée par les autres auteurs, celle-ci variant de 56% à 83,3%. La grande majorité de ces études montrent une fréquence des allèles B7 et B14 nettement plus élevée dans l'hémochromatose que dans le groupe normal; c'est le cas aussi pour notre étude, bien que cette augmentation soit plus marquée pour l'allèle B14.

4.2.2 Les haplotypes

Parmi les quatre haplotypes les plus fréquents dans le groupe hémochromatose, seul le A3B14 présente une augmentation très importante par rapport au groupe témoin (fréquence calculée pour les individus: 12,5% vs 0%) (tableau 11). Cette augmentation a d'ailleurs été rapportée par tous les chercheurs qui ont calculé la fréquence de cet haplotype. Alors que l'haplotype A3B7 a été retrouvé avec une fréquence nettement augmentée par tous les autres auteurs, nos résultats montrent une fréquence à peine supérieure dans le groupe

AUTEURS	ANNEE	PAYS	POPULATION		A2		A3		A11		B7		B14		A3B7		A3B14	
			H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T
Lloyd, Adams, Sinclair	1978	Canada	18	253			61,0	25,0			50,0	22,0	17,0	8,0				
Edwards, Dadone, Skolnick	1982	USA	23	201			56,0	22,0			35,0	34,0	4,0	4,0	26,0	11,0	4,0	0,0
Lipinski, Saddi, Feingold, Dausset	1978	France	48	591			75,0	26,0			38,0	19,0	29,0	9,0				
Saddi, Muller, Pouliquen Kaplan, Sylvestre	1981	France	66	444	26,0	45,0	78,0	26,0	14,0	10,0	53,0	20,0	9,0	9,0	53,0	9,7		
Le Mignon, Simon, Fauchet, Genetet, Bourel	1983	France	274	1005	33,2	50,7	72,6	28,7	12,4	11,8					18,9*	7,5*	14,8*	1,8*
Simon, Le Mignon, Fauchet, Bourel	1987	France	609	475			49,6*	15,6*			26,6*	15,2*	15,6*	6,1*	21,2*	6,1*	13,8*	1,5*
Doran, Bashir, Basset Halliday, Powell	1980	Australie	73	522	36,0	48,9	70,0	25,9	15,0	12,8	60,0	27,2	10,0	7,5				
Bomford, Eddleston, Kennedy Batchelor, Williams	1977	Angleterre	35	95	46,0	51,0	69,0	31,0	17,0	21,0	34,0	20,0	20,0	6,0				
Cragg, Darke, Worwood	1988	Angleterre	15	600			80,0	24,0			40,0		6,6					
Kuhnl, Kaltwasser, Seidl	1978	Allemagne	35	100	25,7	59,0	74,3	21,0	2,9	9,0	60,0	22,0	2,9	6,0				
Dyrszka, Eberhardt, Eckert	1979	Allemagne	30	5046			76,7	30,2			53,3	27,0						
Milman, Graudal, Nielsen, Ferger	1988	Danemark	70	1967	34,3	53,6	80,0	26,9	4,3	10,1	60,0	26,8	10,0	4,5	51,4	12,2	10,0	1,4
Laukens, Versieck, De Potter, Barbier	1978	Belgique	12	40			83,3	25,0			75,0	15,0	0,0	7,5	66,7	7,5		
De Miguel, Benito Gijon, Vesga	1985	Espagne	9	450			67,0	18,8			56,0	16,0	0,0	9,8				
Mc Carthy, Fitzgerald, O Connell Drory	1979	Irlande	20	143	30,0	47,0	60,0	24,0	10,0	8,0	60,0	27,0	20,0	12,6	40,0	12,0		
Piperno, Fargion, Panaiotopoulos Ninno, Taddei, Fiorelli	1986	Italie	32	128	41,0	48,0	81,0	22,0	6,0	9,0	28,0	9,0	3,0	4,0				
Ritter, Safranberg, Olson	1984	Suède	50	500	36,0	61,0	66,0	32,0	4,0	10,0	40,0	28,0	22,0	2,0	19,0*	6,8*	11,0*	0,5*
Cette étude	1990	Canada	24	17	41,7	52,9	62,5	35,3	12,5	29,4	29,2	23,5	12,5	5,9	20,8	17,6	12,5	0,0

Note: * Représente des calculs faits sur les chromosomes au lieu des individus.

La lettre H est utilisée pour identifier le groupe hémochromatose et la lettre T pour le groupe témoin.

Tableau 11: Fréquence des allèles HLA-A et HLA-B et des haplotypes HLA liés à l'hémochromatose dans diverses populations

hémochromatose par rapport au groupe normal (20,8% vs 17,6%). Au Saguenay-Lac-St-Jean l'haplotype A25B39 présente une fréquence beaucoup plus élevée dans le groupe hémochromatose (12,5% vs 0%) que dans le groupe normal (tableau 4) alors que cet haplotype n'a pas été rapporté par les autres auteurs. Ces résultats s'expliquent en partie par le fait que notre groupe hémochromatose est apparenté et que plusieurs familles sont consanguines; l'haplotype A25B39 est d'ailleurs présent dans trois familles apparentées et consanguines.

Simon et ses collaborateurs ont présenté une carte mondiale des haplotypes HLA liés à l'hémochromatose dans laquelle ils ont montré que les haplotypes A3B7 et A3B14 se retrouvaient parmi les populations étudiées d'origine européenne (Simon et al, 1987). Sur le continent européen, les haplotypes A3B7 et A3B14 ont été retrouvés avec une fréquence augmentée en Suède et en France (Bretagne), alors que dans les autres pays (Espagne, Belgique, Allemagne, Danemark, Irlande et Angleterre), seulement l'haplotype A3B7 présentait une fréquence augmentée. A l'extérieur de l'Europe, l'haplotype A3B7 a été retrouvé en Australie et aux Etats-Unis (Simon fait référence à deux études différentes, celle de l'Utah et celle de New-York), tandis qu'en Ontario, on retrouvait les haplotypes A3B7 et A3B14.

Etant donné que la population du Saguenay-Lac-St-Jean s'est principalement formée à partir d'immigrants venus de France et notamment de Bretagne (Bouchard et al, 1988 a), il est fort probable que l'haplotype A3B14 lié au gène de l'hémochromatose ait été introduit dans notre population par cette immigration. Il est intéressant

d'ailleurs de comparer les haplotypes porteurs du gène mutant dans ces deux populations. Le tableau 12 présente une comparaison des haplotypes situés sur les chromosomes porteurs du gène de l'hémochromatose retrouvés en Bretagne (Simon et al, 1987) et ceux retrouvés dans notre groupe. Parmi les seize haplotypes les plus fréquemment retrouvés en Bretagne, treize sont aussi présents dans notre groupe hémochromatose. Il n'est cependant pas exclu que les autres haplotypes présents au Saguenay-Lac-St-Jean soient aussi présents en Bretagne; en effet, l'étude française ne présente que les haplotypes retrouvés au moins huit fois (sur une étude de 609 haplotypes) (Simon et al; 1987).

4.2.3 Déséquilibre de liaison et position du gène sur le chromosome 6

S'il ne fait aucun doute qu'il existe un déséquilibre de liaison entre le gène de l'hémochromatose et le complexe HLA, la position du gène par rapport au locus A du système HLA est encore aujourd'hui discutée. Quelques recombinaisons ont permis à certains auteurs de positionner le gène de l'hémochromatose distalement par rapport au locus A du système HLA (Llyod et al, 1978; Beaumont et al, 1979; Simon et al, 1979; Doran et al, 1981). De leur côté, Edwards et ses collaborateurs ont décrit une famille dans laquelle il y avait eu une recombinaison qui leur permettait de localiser le gène de l'hémochromatose entre les loci A et B du système HLA (Edwards et al, 1986). Cependant, ils n'avaient pas exclu la possibilité qu'il y ait eu une double recombinaison ou une conversion génique. David et ses

HAPLOTYPES RAPPORTES EN BRETAGNE (Simon et al; 1987)	HAPLOTYPES PRESENTS AU SAGUENAY- LAC-ST-JEAN
A3B7	+
A3B14	+
A2B12	+
A3B12	+
A1B8	+
A11B35	+
A3B35	+
A2B7	+
A2B15	+
A3B15	+
A3B40	+
A9B7	
A11B5	
A29B12	+
A2B40	+
A2B5	+

Tableau 12 : Haplotypes porteurs du gène de l'hémochromatose rapportés en Bretagne et au Saguenay-Lac-St-Jean

collaborateurs ont d'ailleurs décrit le cas d'un individu atteint d'hémochromatose chez qui il y aurait eu une conversion génique leur permettant de localiser le gène de l'hémochromatose distalement par rapport au locus A du système HLA (David et al, 1986).

Plusieurs études ont démontré la présence d'une liaison étroite entre le gène de l'hémochromatose et le HLA-A (tableau 13). En 1977, Simon et ses collaborateurs ont rapporté un lod score global de 2,239 pour les six familles étudiées avec une fraction de recombinaison égale à 0,005. Cependant cette valeur du lod score était inférieure à celle généralement acceptée pour démontrer une liaison (le lod score doit être égal ou supérieur à 3). Entre 1978 et 1982, quatre études ont rapporté une liaison entre le gène de l'hémochromatose et le HLA-A avec cependant des valeurs de lod score et de fraction de recombinaison très différentes d'une étude à l'autre (le lod score varie de 4,415 à 16,4 et la fraction de recombinaison varie de 0 à 0,025). En 1985, à partir d'un grand nombre de familles (N=147), l'équipe de Lalouel confirmait une liaison étroite entre le gène de l'hémochromatose et le HLA-A (lod score = 37,95 et une fraction de recombinaison = 0,011).

Rappelons que parmi les 18 familles dans lesquelles il y a eu un typage HLA au Saguenay-Lac-St-Jean, quatre recombinaisons ont été identifiées (figure 5A, 5B, 5C et 5D). Ces données nous indiquent que le gène de l'hémochromatose serait situé distalement par rapport au HLA-A et confirmerait donc les résultats obtenus par Llyod (1978), Beaumont (1979), Simon (1979) et Doran (1981).

AUTEURS	NOMBRE DE FAMILLES	LOD SCORE	FRACTION DE RECOMBINAISON
Simon et al (1977)	6	2.239	0.005
Lipinski et al (1978)	14	4.415	0.025
Kravitz et al (1979)	1 *	6.88	0
Doran et al (1981)	10	3.559	0.05
Dadone et al (1982)	18	16.4	0.015
Lalouel et al (1985)	147	37.95	0.011

Note: l'astérisque (*) représente une famille étendue

Tableau 13 : Analyse de liaison dans quelques populations

Une autre observation faite à partir de nos résultats confirme cette position distale du gène de l'hémochromatose par rapport au locus A du système HLA. La figure 14 présente deux familles apparentées où dans l'une d'elles, le statut d'homozygote d'un individu pose certains problèmes d'interprétation (individu #1 de la famille 13). Mentionnons d'abord que cet individu est atteint cliniquement et que les individus #2, #3 et #4 de la famille 15 le sont aussi. Le problème réside dans le fait que l'haplotype A25B39 dans la famille 15 est porteur du gène de l'hémochromatose, tandis que dans la famille 13, le père (qui est le frère de la mère de la famille 15) semble porter l'allèle normal sur l'haplotype A25B39. Le statut d'homozygote de l'individu #1 doit donc s'expliquer par l'un de ces trois scénarios. D'abord, cet individu pourrait avoir reçu le gène de l'hémochromatose par recombinaison chez son père qui portait la mutation sur l'haplotype A25B39; une autre hypothèse serait que le recombinant pourrait être le père et enfin, il est aussi possible que le père soit un homozygote asymptomatique (celui-ci avait d'ailleurs un taux de ferritine élevé à deux reprises, soit à 780 et à 465 mg / litre, cependant le taux de fer sérique et le pourcentage de saturation de la transférine dans les limites de la normale). Des cas d'homozygotes asymptomatiques ont d'ailleurs déjà été rapportés dans la littérature (Borwein et al, 1983). Dans les deux premières interprétations, il est obligatoire de placer le gène de l'hémochromatose distalement par rapport au locus A du système HLA..

Des unions entre un homozygote et un hétérozygote pour le gène de l'hémochromatose ont pu être identifiées dans deux familles de notre étude (figure 6). Etant donné que le gène de l'hémochromatose est

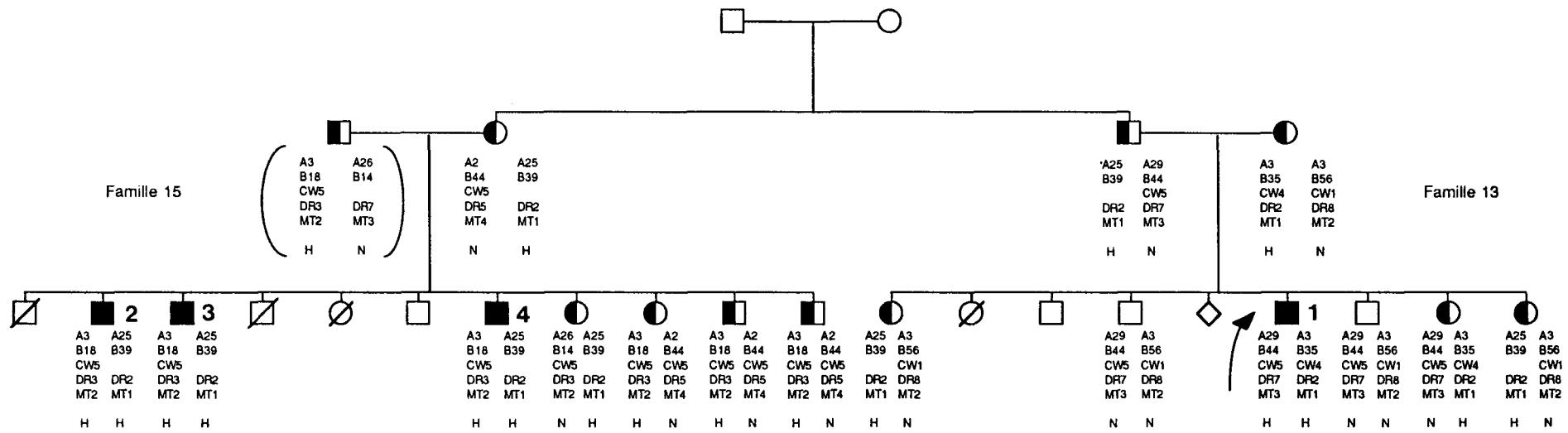


Figure 14 : Arbres généalogiques des familles #13 et #15

un gène fréquent et que la maladie n'est pas létale avant l'âge de la reproduction, les individus homozygotes ont donc la possibilité de rencontrer des hétérozygotes et d'avoir des enfants atteints. Des unions entre hétérozygotes et homozygotes pour le gène de l'hémochromatose ont aussi été décrites par Edwards et ses collaborateurs en 1982. Dans la figure 6, le père dans la famille 21 avait tous les signes cliniques et biochimiques de la maladie (il avait cependant refusé la biopsie hépatique qui aurait permis de poser un diagnostic certain). La mère dans la famille 20 a transmis un gène mutant porté sur l'haplotype A3B14 à trois enfants atteints et l'autre gène mutant porté sur l'haplotype A2B7 à quatre enfants atteints. Cette dernière est vraisemblablement homozygote asymptomatique puisqu'il est peu probable que trois ou quatre de ses enfants aient subi une recombinaison. Un autre individu de notre groupe qui était homozygote asymptomatique lors du dépistage de CORAMH en 1982 est passé dans la catégorie des atteints cliniquement lors d'un examen de contrôle en hématologie en 1988 (son statut a été confirmé par biopsie hépatique).

S'il semble évident que le gène de l'hémochromatose est situé sur le chromosome 6 en déséquilibre de liaison avec certains allèles du complexe HLA, les unions entre homozygotes et hétérozygotes, les homozygotes asymptomatiques et la variabilité dans l'expressivité de la maladie sont des éléments qui contribuent encore aujourd'hui à alimenter la controverse quant à la position du gène de l'hémochromatose. Il n'est pas non plus exclu qu'il existe un autre gène responsable de l'hémochromatose plus distant du locus A du système HLA et peut-être même non lié au complexe HLA (Bomford et al, 1977;

Lipinski et al, 1978), bien que d'autres admettent qu'il n'existe qu'un seul gène de l'hémochromatose (Lalouel et al, 1985). La grande variabilité dans les résultats d'analyse de liaison pourraient aussi être attribuable à des critères de diagnostic différents selon les études et à la difficulté d'interprétation que représentent les homozygotes asymptomatiques. Par le fait même, il peut être difficile d'établir avec précision la fréquence du gène dans les populations étudiées.

4.3 Les aspects biochimiques

Les homozygotes normaux selon les HLA se situent dans les limites de la normale pour le fer sérique, la ferritine et le pourcentage de saturation de la transférine.

Les proposants et les atteints cliniquement se situent nettement au-delà de la normale pour le fer sérique et le pourcentage de saturation, comme il est attendu. Cependant, quelques individus de la catégorie des atteints cliniquement présentent des valeurs de ferritine dans les limites de la normale, alors que les autres individus de cette catégorie et les proposants se situent bien au-delà de la normale. Les patients atteints qui montrent des valeurs normales pour la ferritine sont probablement encore à un stade précoce de la maladie et s'accorde avec le fait que le dépistage s'est fait de façon familiale à partir des proposants. Le taux de ferritine semble constituer un signe biochimique beaucoup plus tardif de la maladie et serait un indicateur d'une atteinte hépatique et d'une surcharge importante en fer (Cartwright, 1972; Botwell et al, 1989). Quelques auteurs ont rapporté que la ferritine est

un bon indicateur du désordre du métabolisme du fer et serait un test biochimique très fiable pour le dépistage de la maladie (Bassett et al, 1979; Beaumont et al, 1979). Cependant, alors que Bassett et ses collaborateurs en 1979 concluent que la ferritine constitue le paramètre biochimique le plus fiable de la maladie, leur étude ne présente pas d'analyse multivariée et leurs données biochimiques disponibles permettent de constater que, bien que la ferritine était élevée chez leurs malades, le pourcentage de saturation de la transférine était aussi toujours élevé. De même, l'étude effectuée par l'équipe de Beaumont en 1979 qui rapporte que la ferritine constitue le meilleur indicateur biochimique du désordre du métabolisme du fer ne se base pas non plus sur une analyse multivariée. Le fait d'observer des individus atteints cliniquement, identifiés par dépistage, qui présentent une ferritine normale correspond bien au fait que ce paramètre biochimique est un signe tardif de la maladie.

Les homozygotes atteints selon les HLA n'ont, par définition, pas encore de signes cliniques de la maladie et ceci se démontre assez facilement dans leurs résultats des paramètres biochimiques. La grande majorité de ces individus se situent dans les limites de la normale pour le fer sérique et la ferritine. Cependant, environ la moitié de ces individus ont un pourcentage de saturation de la transférine plus élevé que la normale. L'élévation du pourcentage de la saturation serait le test le plus sensible d'une augmentation de fer et constituerait un signe biochimique précoce de la maladie (Crosby W H, 1987); il serait le test biochimique le plus discriminant de la maladie (Edwards et al, 1982). Bien que certains auteurs considèrent la ferritine comme un bon

indicateur biochimique de la maladie et que même quelques uns l'utilisent pour le dépistage (Meyer et al, 1987), le pourcentage de saturation de la transférine serait un paramètre biochimique beaucoup plus fiable de la présence de la maladie. Dadone et ses collaborateurs ont effectué une analyse multivariée (analyse log-linéaire) combinée à une analyse discriminante de fonction et ont démontré que le pourcentage de saturation représentait un facteur beaucoup plus discriminant que la ferritine (Dadone et al, 1982). Quelques auteurs basent d'ailleurs le dépistage de l'hémochromatose sur le pourcentage de saturation de la transférine (Karlsson et al, 1988; Edwards et al, 1988; Olsson et al, 1984).

Les hétérozygotes selon les HLA et les hétérozygotes obligatoires ont des valeurs biochimiques situées dans les limites de la normale à l'exception d'un petit groupe qui présente un pourcentage de saturation de la transférine légèrement augmenté. D'autres auteurs avaient aussi rapporté une élévation de ce paramètre chez les hétérozygotes (Valberg et al, 1980; Borecki et al, 1989; Dadone et al, 1982; Edwards et al, 1982). La valeur normale du pourcentage de saturation de la transférine utilisée dans notre étude (valeur du laboratoire de biochimie de l'hôpital de Chicoutimi) est inférieure à 45% pour les hommes et les femmes. Cependant, si l'on élève cette valeur à 55% comme parfois utilisée dans d'autres études (Borwein et al, 1984), la plupart des individus hétérozygotes qui présentaient un pourcentage de saturation plus élevé que la normale ($N=5$) se retrouveraient alors dans les limites de cette nouvelle valeur.

4.4 Consanguinité et apparentement

Rappelons que la reconstruction généalogique des familles qui ont servi de base pour cette recherche ainsi que celle des trois groupes témoins a d'abord été faite de façon automatique à partir de la banque de données de SOREP, puis a été poursuivie de façon manuelle sur une profondeur égale de six générations. La reconstruction généalogique comporte certaines erreurs dont il est important de connaître l'existence. Mises à part les erreurs humaines provenant des registres de mariages ou de toutes les étapes de la saisie des données, il ne faut pas oublier les erreurs qui s'introduisent dans les arbres généalogiques et qui passent tout-à-fait inaperçues. Les enfants adoptés ou illégitimes et non déclarés sont les deux principales sources d'erreur en reconstruction généalogique. Cependant, à chaque fois qu'il a été possible, toutes les informations concernant les adoptions ont été recueillies, soient venant d'une enquête familiale ou encore du fichier des adoptions disponible à SOREP.

Quelques auteurs ont étudié la consanguinité dans diverses populations atteintes d'hémochromatose. A partir d'une étude portant sur 106 familles en France, Simon et ses collaborateurs ont rapporté un coefficient moyen de consanguinité de $27,1 \times 10^{-4}$ dû à trois mariages entre cousins du premier degré et un mariage entre cousins du deuxième degré (Simon et al, 1977b). Cette valeur était deux fois plus élevée que celle de la population de référence (la Bretagne en France), mais n'était pas statistiquement significative. Debré et ses collaborateurs ont rapporté un coefficient moyen de consanguinité de $17,4 \times 10^{-4}$ avec un

mariage entre cousins du premier degré sur 36 mariages entre porteurs obligatoires, ce qui n'était pas plus élevé que dans la population française pour cette période (Debré et al, 1958). Saddi et Feingold en France ont rapporté sept mariages consanguins dans un groupe de 96 mariages entre porteurs obligatoires, dont quatre concernaient des cousins du premier degré et un autre un oncle et sa nièce. Le coefficient moyen de consanguinité était de $4,4 \times 10^{-4}$ (Saddi et Feingold, 1974). En 1980 dans l'Utah, Cartwright et ses collaborateurs n'ont rapporté aucune consanguinité proche chez 215 individus de neuf familles de Mormons (Cartwright et al, 1980).

Nos résultats contrastent avec les études précédentes puisque la valeur du coefficient moyen de consanguinité trouvée est beaucoup plus élevée. De plus, la région du Saguenay-Lac-St-Jean présente plusieurs maladies autosomales récessives avec des prévalences plus élevées qu'ailleurs et aucune de celles-ci ne présente de coefficients moyens de consanguinité nettement plus élevés que dans les groupes témoins respectifs et aucune consanguinité proche n'a été mise en évidence (Bouchard 1988; Bouchard et al, 1988; De Braekeleer, 1990a). Le coefficient moyen de consanguinité trouvé dans l'hémochromatose est donc plus élevé que dans les groupes témoins; beaucoup plus élevé que dans les autres maladies récessives présentes au Saguenay-Lac-St-Jean et enfin plus élevé que dans d'autres populations d'hémochromatose décrites dans la littérature.

En ce qui concerne l'apparentement, la revue de littérature ne nous a pas permis de trouver beaucoup de travaux dans lesquels cet

aspect avait été étudié. On peut penser que si cet aspect n'a pas été analysé, c'est que l'apparentement n'a jamais été assez important pour en faire une étude détaillée. Seul Ritter en Suède a présenté une étude dans laquelle six probants non apparentés se rattachaient à un couple ancêtre ayant vécu en 1725 (Ritter et al, 1984). La reconstruction généalogique des familles atteintes d'hémochromatose au Saguenay-Lac-St-Jean a permis d'identifier un ancêtre commun relié à quinze porteurs (figure 11). Dès lors, l'apparentement semble plus important dans notre groupe hémochromatose que dans les autres groupes décrits dans la littérature; il est beaucoup plus élevé que dans les groupes témoins (tableaux 6 et 7) et que dans les autres maladies récessives présentes au Saguenay-Lac-St-Jean (Bouchard 1988, Bouchard et al, 1988; De Braekeleer, 1990a).

Cette consanguinité et cet apparentement aussi élevés suggèrent que le gène de l'hémochromatose aurait circulé au Saguenay-Lac-St-Jean dans une sous-population restreinte (probablement favorisé par des mariages préférentiels) et dans laquelle le risque serait plus élevé due à une fréquence élevée du gène.

4.5 Distribution géographique

Bien que les lieux de naissance des 53 patients ne soient pas distribués proportionnellement au poids démographique des différentes URB, l'analyse statistique révèle qu'en fait seulement quatre URB ont un nombre de lieux de naissance de patients plus élevé que les valeurs attendues. Cependant, si l'on considère uniquement les 23 proposants,

l'analyse statistique montre que leur distribution est proportionnelle à la densité de la population par URB, à l'exception de l'URB de Métabetchouan. Il est à noter que les généralogies des deux proposants nés dans cette URB ne montrent aucun lien d'apparentement au moins jusqu'à la septième génération. La différence observée entre les deux analyses statistiques (patients vs proposants) est due au fait que dans certaines familles, on retrouve plusieurs patients atteints nés au même endroit.

Les lieux de naissance des porteurs obligatoires sont distribués de façon aléatoire dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean, sauf pour les URB de Chicoutimi et Métabetchouan. Une étude de la distribution géographique des lieux de naissance de 34 porteurs obligatoires identifiés suite à la naissance d'un enfant atteint d'hémochromatose avait montré qu'aucune des huit micro-régions ne présentait des écarts significatifs (Bouchard, 1988). A partir de 46 parents identifiés suite à la naissance d'un enfant atteint, nos résultats ont permis de conclure que la valeur observée est significativement plus élevée que la valeur attendue pour la micro-région d'Alma (11 porteurs obligatoires; $p=0,0354$) (identifiée par la lettre A sur la figure 4). Cette différence dans les résultats des deux études pourraient être attribuable à une population augmentée dans notre étude (46 porteurs obligatoires au lieu de 34) ou encore au test statistique utilisé (simulations de Monté-Carlo versus mélanges de distribution). Il est intéressant de noter que la (les) mutation (s) responsable(s) de l'hémochromatose a (ont) été introduite (s) dans la région à plusieurs reprises, puisque sept parents porteurs obligatoires sont nés à l'extérieur du Saguenay-Lac-St-Jean.

Seulement cinq mariages sur les vingt-deux qui ont eu lieu au Saguenay-Lac-St-Jean impliquent des conjoints nés dans la même URB alors que sept mariages impliquent des conjoints dont l'un est né au Saguenay et l'autre à l'extérieur, ce qui démontre une grande mobilité des porteurs obligatoires. Trois des quatre familles qui présentent de la consanguinité proche impliquent des conjoints nés dans des URB différentes. Les lieux de résidence des conjoints au moment du mariage étaient différents pour les deux conjoints pour ce qui concerne trois de ces quatre couples. Ces mariages consanguins ne semblent donc pas plus endogames que les autres.

Aucune naissance de patients atteints ni de porteurs obligatoires n'a été enregistrée dans la sous-région du Bas-Saguenay. Or, la sous-région du Bas-Saguenay avec ses six URB est celle qui, encore actuellement, présente le coefficient moyen de consanguinité le plus élevé ($63,8 \times 10^{-4}$) ainsi que le coefficient moyen de parenté le plus élevé ($125,0 \times 10^{-4}$) (calculés par reconstruction généalogique) (De Braekeleer et al, 1990). L'hypothèse la plus plausible est que le gène de l'hémochromatose n'est pas ou peu présent dans cette sous-région bien qu'il n'est pas exclu qu'il y ait des homozygotes asymptomatiques non encore identifiés.

4.6 La fécondité

Afin de vérifier l'hypothèse de Motulsky selon laquelle la fécondité des porteurs du gène de l'hémochromatose serait augmentée,

un indice de la fécondité basé sur le nombre d'enfants par famille a été calculé dans la dernière partie de cette recherche. Il ne s'agit pas ici d'une étude exhaustive de la fécondité au sens des démographes, mais plutôt d'un essai dans le but précis de tenter de vérifier cette hypothèse.

Trois générations ont été étudiées; le nombre d'enfants par famille a été calculé chez les grands-parents, les parents et les membres des familles atteintes d'hémochromatose (proposants et leur fratrie). Dans la génération la plus récente, trois catégories d'individus ont été étudiés, ce sont les homozygotes normaux selon les HLA, les homozygotes atteints et les hétérozygotes selon les HLA. Aucune différence significative n'est apparue à l'intérieur de ces catégories, ni même entre les trois catégories (ANOVA: $F=0,21$; $p=0,81$). Rappelons que ces mariages ont eu lieu pour la plupart après 1960 et que l'on travaille avec des populations qui pratiquent la contraception. On peut constater, à partir de ces données, que la fécondité des personnes atteintes d'hémochromatose n'est pas réduite.

Au niveau des parents, c'est-à-dire pour des mariages qui se sont célébrés autour des années 1940 et au niveau des grands-parents (mariages entre 1880 et 1920), aucune différence significative n'a été trouvée même si la population pratiquait moins la contraception. Etant donné que pour l'ensemble de ces résultats, aucune différence significative n'ait été trouvée, la correction suggérée par Ten Kate n'a pas été faite (Ten Kate, 1977). Dans une maladie autosomale récessive, plus un couple porteur a d'enfants, plus les chances d'avoir au moins un

enfant atteint sont grandes, d'où la nécessité de corriger par un facteur qui tient compte des couples hétérozygotes qui n'ont pas eu d'enfants atteints (correction faite seulement dans le cas où une différence significative est trouvée).

Bien que cette étude n'ait pas montré de différence significative dans le nombre d'enfants engendrés par les couples des catégories étudiés, il n'est pas impossible que l'effet sélectif positif suggéré par Motulsky n'ait pas déjà existé. Il est possible que l'avantage qu'aient pu avoir les hétérozygotes à capter le fer d'un environnement pauvre en cet élément ait réellement existé au cours des derniers siècles, que cet avantage n'existe peut-être plus aujourd'hui ou encore que les méthodes utilisées ne permettent pas de l'observer. Rappelons d'ailleurs que l'aptitude différentielle des génotypes à la reproduction ne mène pas nécessairement à un phénomène directement observable et mesurable par les méthodes statistiques rencontrées en épidémiologie génétique.

CONCLUSION

Bien que de nombreuses études aient déjà été publiées sur l'hémochromatose, la lecture de la littérature existante nous donne l'impression que l'on connaît encore très mal la maladie. D'ailleurs, aucune étude extensive n'a été faite sur cette maladie dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean, au Québec et au Canada. C'est donc dans cette perspective que l'hémochromatose a retenu mon attention.

Parmi les quelques résultats accumulés au cours de cette recherche, trois s'en dégagent d'une façon plus particulière. Notamment l'âge des malades de notre groupe au moment du diagnostic est nettement inférieur à celui rapporté dans la littérature. C'est le cas également pour l'expressivité de la maladie, celle-ci ayant une sévérité plus importante dans la région. Ces deux phénomènes sont-ils influencés par une consanguinité et une parenté élevées dans notre groupe de malades (résultat tout-à-fait original) ? Voilà une hypothèse qu'il serait intéressant d'étudier en biologie moléculaire.

Sur un autre plan, notre étude confirme que le pourcentage de saturation de la transférine semble être un test précoce de dépistage

de la maladie et que la ferritine serait plutôt un indicateur permettant de suivre l'évolution de la maladie.

Malgré les données apportées par cette recherche, l'ampleur du problème de l'hémochromatose au Saguenay-Lac-St-Jean n'est pas entièrement élucidé. Les contacts que l'on a eus avec des chercheurs et des médecins d'autres régions du Québec semblent démontrer que le problème est plus important ici. En effet, quatre nouvelles familles ont été diagnostiquées au service d'hématologie de l'hôpital de Chicoutimi depuis que cette étude a débutée (deux dernières années). De plus, parmi celles-ci, trois présentaient une consanguinité proche ainsi qu'un apparentement avec plusieurs autres familles connues.

Le problème semble aussi déborder du cadre strictement régional. En effet, récemment, le Centre de santé de la Haute Côte-Nord aux Escoumins nous a informé de la présence de trois familles atteintes de la maladie. Les premières recherches permettent déjà de constater qu'au moins l'une d'elles présente de la consanguinité et que toutes les trois sont apparentées aux familles d'hémochromatose déjà connues au Saguenay-Lac-St-Jean.

Les résultats de cette recherche démontrent qu'il serait intéressant d'entreprendre une étude de population visant à déterminer la prévalence de l'hémochromatose au Saguenay-Lac-St-Jean. On pourrait, par exemple, envisager une étude pilote sur un échantillon de la population qui consisterait en un dosage de la ferritine et du pourcentage de saturation de la transférine. Les premières démarches

ont été faites en ce sens avec le département d'hématologie de l'hôpital de Chicoutimi (dirigé par le Dr Hervé Simard).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Allard C, Cantin J (1982) Programme de dépistage de l'hémochromatose. Rapport des activités et évaluation. Chicoutimi, Document de la Corporation de recherche et d'action contre les maladies héréditaires (CORAMH), 19p.
- Bassett ML, Powell LW, Halliday JW, Doran T, Bashir H (1979) Early detection of idiopathic haemochromatosis: relative value of serum-ferritin and HLA typing. *The Lancet* 7:4-7
- Bassett ML, Doran TJ, Halliday JW, Bashir HV, Powell LW (1982) Idiopathic hemochromatosis: demonstration of homozygous-heterozygous mating by HLA typing of families. *Hum Genet* 60:352-356
- Beaumont CM, Simon M, Fauchet R, Hespel JP, Brissot P, Genetet B, Bourel M (1979) Serum ferritin as a possible marker of the hemochromatosis allele. *N Engl J Med* 301:169
- Bomford A, Eddleston ALWF, Kennedy LA, Batchelor JR, Williams R (1977) Histocompatibility antigens as markers of abnormal iron metabolism in patients with idiopathic haemochromatosis and their relatives. *Lancet* 12:327-329
- Borecki IB, Rao DC, Le Mignon L, Yaouang J, Simon M, Lalouel JM (1989) Genetic hemochromatosis: Distribution analysis of six laboratory measures of iron metabolism. *Am J Med Genet* 34:435-441
- Borwein ST, Ghent CN, Flanagan PR, Chamberlain MJ, Valberg LS (1983) Genetic and phenotypic expression of hemochromatosis in Canadians. *Clin Invest Med* 6:171-179
- Borwein S, Ghent CN, Valberg LS (1984) Diagnostic efficacy of screening tests for hereditary hemochromatosis. *Can Med Assoc J* 131:895-901
- Bothwell TH (1979) Hemochromatosis (Iron storage disease); in Beeson PB, McDermott W, Wyngaarden JB (eds): *Cecil Textbook of medicine*. WB Saunders, Philadelphia, 1790-1792.

- Bothwell TH, Cohen I, Abrahams B, Perold SM (1959) A family study in idiopathic hemochromatosis. *Am J Med* 27:730-738
- 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, 1433-1462
- Bouchard G (1984) Nouvelles perspectives pour les recherches génétiques. Le fichier-réseau de la population du Saguenay. *Annales de démographie historique* 81-88
- Bouchard G (1988) Sur la distribution spatiale des gènes délétères dans la région du Saguenay (XIX^e-XX^e siècles). *Cahiers de géographie du Québec* 32:27-47
- Bouchard G (1989) Du social au biologique: genèse d'une collectivité humaine du XVII^e au XX^e siècle. *Interface* 10:11-16
- Bouchard G, Watelet H (1987) Un nouveau territoire pour l'historien? Vers une rencontre de l'histoire sociale et de la génétique humaine. *Histoire sociale — Social History* 20:145-175
- Bouchard G, Laberge C, Scriver CR, Glorieux F, Declos M, Bergeron L, Laroche J, Mortezaï S (1984) Etude démographique et généalogique de deux maladies héréditaires au Saguenay. *Cahiers québécois de démographie* 13:117-137
- Bouchard G, Roy R, Casgrain B (1985) Reconstitution automatique des familles. Le système SOREP. *Dossier no. 2, Université du Québec à Chicoutimi*, 2 vol., 745 p.
- Bouchard G, Laberge C, Scriver CR (1988a) Reproduction démographique et transmission génétique dans le nord-est de la province de Québec (18e-20e siècles). *Revue européenne de démographie* 4:39-67
- Bouchard G, Roy R, Declos M, Kouladjian K, Mathieu J (1988b) La diffusion du gène de la dystrophie myotonique au Saguenay (Québec). *J Génét Hum* 36:221-237

- Cantin J, Leclerc C, Potvin D, Poulin L (1983) Programme de dépistage et d'information sur l'hémochromatose. Rapport des activités et évaluation. Chicoutimi, Document de la Corporation de recherche et d'action contre les maladies héréditaires (CORAHM), 28 p.
- Cartwright GE (1972) Hemochromatoses; in Wintrobe MM, Thorn GW, Adams RD, Bennett IL, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG (eds): Harrison Principes de médecine interne. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 606-608
- Cartwright GE, Skolnick M, Amos DB, Edwards CQ, Kravitz K, Johnson A. (1978) Inheritance of hemochromatosis: linkage to HLA. Transactions of the association of american physicians, Vol. 91:273-281
- Chaventré A (1983) Evolution anthropo-biologique d'une population touarègue. Les Kel Kummer et leurs apparentés. INED, Travaux et Documents, cahier no 103, Presses Universitaires de France, Paris, 334 p.
- Cragg SJ, Darke C, Worwood M (1988) HLA class I and H ferritin gene polymorphisms in normal subjects and patients with haemochromatosis. Hum Genet 80:63-68
- Crosby WH (1974) Hemochromatosis. Arch Intern Med 133:1072
- Crosby WH (1987) Hemochromatosis: Current concepts and management. Hospital Practice 15:173-192
- Cruickshank MK, Ninness J, Curtis A, Barr RM, Flanagan PR, Ghent CN, Valberg LS (1987) Usefulness of erythrocyte ferritin analysis in hereditary hemochromatosis. CMAJ 136:1259-1264
- Dadone MM, Kushner JP, Edwards CQ, Bishop DT, Skolnick MH (1982) Hereditary hemochromatosis: Analysis of laboratory expression of the disease by genotype in 18 pedigrees. Am J Clin Pathol 78:196-207
- David V, Paul P, Simon M, LeGall JY, Fauchet R, Gicquel I, Dugast I, Le Mignon L, Yaouang J, Cohen D, Bourel M (1986) DNA polymorphism related to the idiopathic hemochromatosis gene: evidence in a recombinant family. Hum Genet 74:113-120

De Braekeleer M (1990a) Homogénéité génétique des Canadiens français du Québec: mythe ou réalité. *Cahiers québécois de démographie* (à paraître)

De Braekeleer M (1990b) Les maladies autosomales récessives. Dans: *Histoire d'un génome: population, génétique et société dans l'est du Québec*. Dir: Bouchard G, De Braekeleer M. Presses de l'Université du Québec, Québec (à paraître)

De Braekeleer M, Dao TN (1989) L'histoire des maladies héréditaires au Saguenay Lac-St-Jean: des origines à aujourd'hui. *Saguenayensia* 31:4-12

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

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

De Braekeleer M, Bouchard G, Gradie M (1990) Consanguinité et parenté au Saguenay. Dans: *Histoire d'un génome: population, génétique et société dans l'est du Québec* Dir: Bouchard, G., De Braekeleer M. Presses de l'Université du Québec, Québec (à paraître)

Debré R, Dreyfus JC, Frezal J, Labie D, Lamy M, Maroteaux P, Schapira F, Schapira G (1958) Genetics of haemochromatosis. *Ann Hum Genet* 23:16

De Miguel E, Benito S, Gijon J, Vesga JC (1985) Idiopathic hemochromatosis and HLA antigens. *J of Rheumat* 12:3, 634-635

Doran TJ, Bashir HV, Trejaut J, Bassett ML, Halliday JW, Powell LW (1981) Idiopathic Haemochromatosis in the Australian population: HLA linkage and recessivity. *Hum Immun* 2:191-200

Dyrszka H, Eberhardt G, Eckert G (1979) The distribution of HLA-Antigens in German patients with idiopathic hemochromatosis. *Klin Wochenschr* 57:529-531

Edwards CQ, Cartwright GE, Skolnick MH, Amos DB (1980) Homozygosity for hemochromatosis: Clinical manifestations. *Ann Intern Med* 93:519-525

- Edwards CQ, Skolnick MH, Kushner JP (1981) Hereditary hemochromatosis: contributions of genetic analyses. *Prog Hematol* 12:43-71
- Edwards CQ, Dadone MM, Skolnick MH, Kushner JP (1982) Hereditary haemochromatosis. *Clin Haematol* 11:411-435
- Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP (1988) Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 318:1335-1362
- Finch SC, Finch CA (1955) Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. A. Iron metabolism in hemochromatosis. *Medecine (Baltimore)* 34:381
- Gauvreau D (1988) Migrations inter-régionales au Saguenay avant 1911, dans Bouchard G. (dir.) *De la dynamique de la population à l'épidémiologie génétique, Actes du symposium international SOREP tenu à Chicoutimi du 23 au 25 septembre 1987, Chicoutimi, SOREP: 29-30*
- Gauvreau D, Bourque M (1988) Mouvements migratoires et familles: le peuplement du Saguenay avant 1911. *Revue d'histoire de l'Amérique française* 42:167-192
- Henke J, Ungar W (1978) HLA-antigens in idiopathic haemochromatosis (i.h.): Preliminary report. *Z Immun Forsch* 154:41-43
- Jacquard A (1974) *Génétique des populations humaines*. PUF, Paris, 220 p.
- Jetté R (1983) *Dictionnaire généalogique des familles du Québec des origines à 1730*. Les Presses de l'Université de Montréal, Montréal, 1176 p.
- Karlsson M, Ikkala E, Reunanan A, Takkunen H, Vuori E, Mäkinen J (1988) Prevalence of hemochromatosis in Finland. *Acta Med Scand* 224:385-390
- Kostyu DD, Amos, DB (1989) The HLA complex: genetic polymorphism and disease susceptibility, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill, New York: 225-238

- Kravitz K, Skolnick M, Cannings C, Carmelli D, Baty B, Amos B, Johnson A, Mendell N, Edwards C, Cartwright G (1979) Genetic linkage between hereditary hemochromatosis and HLA. *Am J Hum Genet* 31:601-619
- Kuhnl P, Kaltwasser JP, Seidl S (1978) HLA antigens in patients with idiopathic hemochromatosis (IH). *Tissue Antigens* 12:398-401
- Lachance M, Bouchard G, Roy R, St-Hilaire M, Coté J (1988) Nouvelle table synchronique des équivalences et divisions territoriales de la région du Saguenay (version amendée). Document II-C-107 de SOREP, 58 p.
- Lalouel JM, Le Mignon L, Simon M, Fauchet R, Bourel M, Rao DC, Morton NE (1985) Genetic analysis of idiopathic hemochromatosis using both qualitative (disease status) and quantitative (serum iron) information. *Am J Hum Genet* 37:700-718
- Laukens P, Versieck J, De Potter E, Barbier F (1978) Association of HLA antigens with idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology* 74:1351-1352
- Lipinski M, Hors J, Saleun JP, Saddi R, Passa P, Lafaurie S, Feingold N, Dausset J (1978) Idiopathic hemochromatosis: Linkage with HLA. *Tissue Antigen* 11:471-474
- Lloyd DA, Adams P, Sinclair NR, Stiller CR, Valberg LS (1978) Histocompatibility antigens as markers of abnormal iron metabolism in idiopathic hemochromatosis. *CMA Journal* 119:1051-1056
- McCarthy D, Fitzgerald GA, O'Connell LG, Waters JM, Watt DW, Stevens FM, MacCarthy CF, Drury MI (1979) Histocompatibility antigens and haemochromatosis in Ireland. *Ir J Med Sci* 148:168-172
- Malécot G (1966) Probabilité et hérédité. Cahier INED, PUF, Paris, 356 p.
- McKusick VA (1990) Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and x-linked phenotypes. Ninth Edition. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1235-1238

- Meyer TE, Ballot D, Bothwell TH, Green A, Derman DP, Baynes RD, Jenkins T, Jooste PL, Du Toit ED, Jacobs P (1987) The HLA linked iron loading gene in a Afrikaner population. *J Med Genet* 24:348
- Milman N, Graudal N, Nielsen LS, Fenger K (1988) HLA determinants in 70 Danish patients with idiopathic haemochromatosis. *Clin Genet* 33:286-292
- Motulsky AG (1979) Genetics of hemochromatosis. *New Eng J Med* 301:1291-1292
- Nussbaumer T, Plattner HC, Rywlin AM (1952) Hémochromatose juvénile chez trois soeurs et un frère avec consanguinité des parents: étude anatomoclinique et génétique du syndrome endocrinohépato-myocardique. *J Genet Hum* 1:53-59
- Ohayon E, Cambon-Thomsen A (1986) Génétique des populations humaines - Human populations genetics. Colloque 1986, INSERM, Paris, vol. 142, 410 p.
- Olsson KS, Eriksson K, Ritter B, Heedman PA (1984) Screening for iron overload using transferrin saturation. *Acta Med Scand* 215:105-112
- Philippe P (1985) L'apparentement génétique au Québec: Risques pour la descendance. *Anthropologie et Sociétés* 9:177-195
- Piperno A, Fargion S, Panaiotopoulos N, Del Ninno E, Taddei MT, Fiorelli G (1986) Idiopathic haemochromatosis and HLA antigens in Italy: is A3 BW35 HLA haplotype a marker for idiopathic haemochromatosis gene in north east regions? *J Clin Pathol* 39:125-128
- Québec Archives nationales du Québec à Chicoutimi, Fichier Loiselle
- Ritter B, Säfwenberg J, Olsson KS (1984) HLA as a marker of the hemochromatosis gene in Sweden. *Hum Genet* 68:62-66
- Saddi R, Feingold J (1974) Idiopathic haemochromatosis: an autosomal recessive disease. *Clin Genet* 5:234-241

- Saddi R, Muller JY, Pouliquen A, Kaplan C, Sylvestre R (1981) HLA-A3, B7 linkage disequilibrium in hemochromatotic patients with or without insulin dependent diabetes. *Tissue Antigens* 17:473-479
- Scriver CR, Neal JL, Saginur R, Clow A (1973) The frequency of genetic disease and congenital malformation among patients in a pediatric hospital. *Canad Med Ass J* 108:1111-1115
- Sheldon JH (1935) *Haemochromatosis*. Oxford University Press, London
- Simard A, Kouladjian K (1986) Description du programme MEDIC 4 de construction automatique des généalogies. Document III-C-45 de SOREP, 15 p.
- Simon M, Pawlotsky Y, Bourel M, Fauchet R, Genetet B (1975) Hemochromatose idiopathique: Maladie associée à l'antigène tissulaire HLA-A3?. *Nouv Presse Med* 4:1432
- Simon M, Alexandre JL, Bourel M, Le Marec B, Scordia C (1977a) Heredity of idiopathic haemochromatosis: A study of 106 families. *Clin Genet* 11:327-341
- Simon M, Bourel M, Genetet B, Fauchet R (1977b) Idiopathic hemochromatosis. Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *N Engl J Med* 297:1017-1021
- Simon M, Hespel JP, Fauchet R, Brissot P, Hita de Nercy Y, Edan G, Beaumont C, Genetet B, Bourel M (1979) Hérédité récessive de l'hémochromatose idiopathique: deux observations de transmission pseudo-dominante reconnue comme récessive par l'étude de la surcharge en fer et des génotypes HLA dans les familles. *Nouv Press Med* 8:421-424
- Simon M, Le Mignon L, Fauchet R, Yaouanq J, David V, Edan G, Bourel M (1987) A study of 609 HLA haplotypes marking for the hemochromatosis gene: (1) mapping of the gene near the HLA-A locus and characters required to define a heterozygous population and (2) hypothesis concerning the underlying cause of hemochromatosis-HLA association. *Am J Hum Genet* 41:89-105

- Sinniah R (1969) Environmental and genetic factors in idiopathic hemochromatosis. *Arch Intern Med* 124:455-460
- Talbot EG (1978) Généalogies des comtés de Charlevoix-Saguenay. *Frères Maristes, Château-Richer*, 6 tomes
- Tanguay C (1975) Dictionnaire généalogique des familles canadiennes depuis la fondation de la colonie jusqu'à nos jours. *Editions Elysée, Montréal*, 7 tomes
- Ten Kate LP (1977) A method for analysing fertility of heterozygotes for autosomal recessive disorders, with special reference to cystic fibrosis, Tay-Sachs disease and phenylketonuria. *Ann Hum Genet* 40:287-297
- Trousseau A (1865) Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. *Baillière, Paris*
- Valberg LS, Lloyd DA, Ghent CN, Flanagan PR, Sinclair NR, Stiller CR, Chamberlain MJ (1980) Clinical and biochemical expression of the genetic abnormality in idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology* 79:884-892
- Von Recklinghausen FD (1889) Über haëmochromatose. *Berl Klin Wschr* 26:925
- Walters JM, Watt DW, Stevens FM, McCarthy CF (1975) HLA antigens in haemochromatosis. *Br Med J* 4:520