

MORBIDITÉ, MORTALITÉ : problèmes de mesure, facteurs d'évolution, essai de prospective.

Colloque international de Sinaia (2-6 septembre 1996)



ASSOCIATION INTERNATIONALE DES DÉMOGRAPHES DE LANGUE FRANÇAISE

AIDELF

Étude généalogique de la maladie d'Alzheimer au Saguenay-Lac-Saint-Jean (Québec)

Hélène VEZINA*, Évelyne HEYER**, Denis GAUVREAU***

* Projet IMAGE, Centre hospitalier Côte-des-Neiges et Département de démographie, Université de Montréal, Canada

** CNRS, Laboratoire d'anthropologie biologique, Musée de l'Homme, Paris, France

*** Projet IMAGE, Centre hospitalier Côte-des-Neiges et Département de pathologie, Université de Montréal, Canada

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection qui entraîne la perte progressive de la mémoire et la détérioration des facultés cognitives, ainsi que des changements profonds dans le comportement et la personnalité; elle conduit à la démence et à la perte totale d'autonomie et, éventuellement, au décès de la personne atteinte. Elle touche principalement les personnes âgées de 65 ans et plus, mais certains individus développent la MA dès la quarantaine. Dans les pays industrialisés, la MA, avec les complications médicales qui s'ensuivent, constitue la quatrième cause de décès, après les maladies cardiaques, le cancer et les accidents cérébro-vasculaires (Clark et Goate, 1993). Elle représente un problème majeur de santé publique à cause des coûts énormes qu'elle entraîne. La durée de la maladie, à partir du moment où le diagnostic est posé, se situe en général entre 3 et 20 ans, avec une moyenne de 8 ans (Tanzi et al., 1993). Dans la majorité des cas, aux derniers stades de la maladie, la personne atteinte doit être placée en institution à cause des soins continus qu'elle requiert. L'apparition de cette maladie constitue aussi un drame personnel et familial : en effet, la personne atteinte perd progressivement la capacité de mener une vie autonome. Elle devient dépendante de son entourage pour toutes les activités de la vie quotidienne. Les proches qui s'occupent d'elle voient sa personnalité se transformer peu à peu et assistent à l'apparition de traits de caractère et de comportements, auparavant absents. C'est, pour eux, une épreuve déchirante et épuisante.

On sait peu sur les causes et les processus qui entraînent le développement de cette maladie. Les études épidémiologiques ont été jusqu'à maintenant peu concluantes : la plupart des chercheurs s'accordent à dire que, à part un âge avancé, une histoire familiale de démence et le fait d'être atteint du syndrome de Down, aucun facteur de risque n'est confirmé (Canadian Study of Health and Aging, 1994). Dans les années récentes, d'importants progrès ont cependant été réalisés dans le domaine de la génétique moléculaire : en effet, on connaît maintenant trois gènes dont l'action unique peut entraîner l'apparition de la maladie et qui sont transmis dans les familles sur un mode autosomal dominant. Cependant, ces gènes ne peuvent expliquer l'apparition de la maladie chez moins de 10 % des personnes atteintes (Pericak-Vance et Haines, 1995). Les recherches ont aussi démontré l'existence d'une association entre l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (apo E) et la forme tardive, qui est aussi la plus commune, de la MA (Roses, 1995); le fait d'être porteur de cet allèle constitue un important facteur de risque de développement de la maladie. On considère que les quatre loci identifiés jusqu'à maintenant expliquent autour de 50 % de la composante génétique dans la MA (Pericak-Vance et Haines, 1995). Il est donc clair qu'un ou plusieurs autres gènes sont impliqués dans l'apparition de cette maladie complexe.

Dans le but de contribuer à éclaircir le rôle des facteurs familiaux et génétiques dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer, nous avons entrepris l'étude des généalogies

ascendantes de personnes atteintes, recrutées dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec par le Projet IMAGE. Nous avons vérifié si les généalogies des sujets atteints présentaient des caractéristiques particulières du point de vue de la consanguinité et de l'apparentement, lorsqu'on les comparait à celles d'un groupe témoin formé de personnes âgées ne présentant aucun déficit cognitif.

Données et méthodologie

Les cas

Le Projet *Investigations de la maladie d'Alzheimer par la génétique et l'épidémiologie* (IMAGE) est un groupe de recherche multidisciplinaire dont l'objectif est de découvrir les causes de la MA afin de faciliter la définition et la mise au point de mesures de prévention et de traitement de la maladie. Le Projet IMAGE mène depuis 1986 dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, une étude de population dans le but de recruter tous les cas de MA et d'en faire l'analyse selon différentes composantes. Le registre constitué par le Projet contient maintenant plus de 700 cas diagnostiqués selon les critères cliniques du NINCDS-ADRDA⁽¹⁾ (McKhann et al., 1984). Notre étude porte sur 221 cas décédés entre 1987 et 1993, et dont le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été confirmé à l'autopsie selon des critères précédemment établis (Khachaturian, 1985; Tiberghien et al., 1993).

Nous avons, dans un premier temps, vérifié l'apparentement au premier degré de ces sujets et nous avons identifié 3 paires de frères et soeurs, une paire de demi-frère et demi-soeur, ainsi qu'un groupe de 3 soeurs. Afin d'éviter la surreprésentation de certaines familles et de contrôler un biais éventuel dans le recrutement des cas, nous avons pris la décision de ne conserver qu'un seul membre par fratrie, ce qui a ramené l'échantillon à 215 personnes. Nous avons ensuite calculé la complétude des généalogies chez les sujets afin de s'assurer qu'on avait pu retracer au moins 60 % des ancêtres dans les 7 premières générations. Nous avons de la sorte éliminé 10 cas supplémentaires. Comme les registres utilisés pour la reconstruction généalogique sont complets et très précis (voir plus loin), il est probable que les cas retirés soient des enfants adoptés ou des personnes dont les parents ne sont pas originaires de la population canadienne-française; il est donc préférable de ne pas inclure ces sujets dans une étude à caractère génétique.

Cette étude a donc porté sur 205 cas que nous avons analysés globalement, mais aussi selon certaines caractéristiques qui pourraient correspondre à des étiologies différentes de la maladie. Nous avons d'abord séparé les sujets selon leur âge à l'apparition des premiers symptômes, car les facteurs génétiques identifiés jusqu'à maintenant sont, entre autres choses, caractérisés par l'âge auquel les porteurs développent la maladie (Barinaga, 1995). Nous avons divisé les cas selon qu'ils avaient développé les premiers symptômes de la maladie avant 65 ans - les cas précoces - ou à l'âge de 65 ans ou après - les cas tardifs - (voir tableau I). Par la suite, nous avons regroupé les cas selon les allèles présents dans leur génotype au locus de l'apo E. Comme il y a trois allèles possibles, soit $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$, nous avons formé trois groupes qui ne sont donc pas mutuellement exclusifs, puisque chaque individu est susceptible de porter deux allèles différents. Enfin, comme c'est l'allèle $\epsilon 4$ qui constitue un facteur de risque, nous avons aussi formé un groupe de non-porteurs de cet allèle. Ce faisant, nous désirions, d'une part, observer si la consanguinité et l'apparentement étaient différents chez les porteurs des trois allèles et, d'autre part, tenir compte de la possibilité que d'autres facteurs génétiques puissent jouer un rôle en conjonction ou en l'absence de l'allèle $\epsilon 4$. Enfin, nous avons refait les analyses sur tous ces groupes, mais en ne

⁽¹⁾ "National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke" et "Alzheimer's Disease and Related Disorders Association".

prenant à l'intérieur de chacun que les sujets nés dans la région du Saguenay; notre but était de vérifier si l'utilisation de ce critère modifierait la consanguinité et l'apparentement, et aurait un effet sur la comparaison entre les cas et les témoins.

TABLEAU 1. ÂGE MOYEN AUX PREMIERS SYMPTÔMES ET AU DÉCÈS

Groupe	n	Âge (1)	
		Premiers symptômes	Décès
Cas précoces	40	59,3 ±4,2 (49-64)	70,5 ±6,6 (58-85)
Cas tardifs	165	74,4 ±5,9 (65-88)	81,7 ±5,8 (69-95)
Tous les cas	205	71,4 ±8,2 (49-88)	79,5 ±7,4 (58-95)

(1) Moyenne ± écart-type (étendue)

Les témoins

Le Projet IMAGE conduit, depuis 1994, une étude sur la santé et le vieillissement au Saguenay qui a permis, notamment, de recruter un groupe témoin composé d'individus âgés de 70 ans ou plus au moment de l'étude, et qui ne présentait aucun déficit cognitif d'après une évaluation neuro-psychologique détaillée. Chacun des 205 cas de notre étude a été apparié à un témoin sélectionné selon le sexe, la région de naissance - dans la région du Saguenay ou à l'extérieur - et l'année de naissance - année la plus près en tenant compte des deux autres critères. Enfin, comme le génotype de l'apo E n'était disponible que pour une partie des témoins, on a sélectionné en priorité des individus dont on connaissait le génotype. Nous avons vérifié l'apparentement au premier degré de chaque témoin avec les autres témoins et avec le groupe des cas, et avons dû, de la sorte, remplacer 4 témoins; puis, *comme pour les cas, nous nous sommes assurés de connaître au moins 60 % des ancêtres dans les 7 premières générations*; 8 témoins ont ainsi dû être resélectionnés. Les caractéristiques des cas et des témoins sont décrites au tableau 2. Il n'y a aucune différence significative entre les groupes, sauf pour l'année de naissance chez les cas précoces et tardifs ($p < 0,001$), et les fréquences alléliques de l'apo E chez l'ensemble des cas et des témoins ($p < 0,00001$). Ces fréquences sont basées sur les génotypes de 175 cas et de 134 témoins.

La reconstruction généalogique

Les généalogies des cas et des témoins ont été reconstruites selon des procédures identiques à l'Institut interuniversitaire de recherches sur les populations (IREP). Pour ce faire, on a utilisé deux fichiers de population informatisés - le fichier Balsac, de l'IREP, et le Registre de population du Québec ancien, du Programme de recherche en démographie historique (PRDH)-, ainsi que de nombreux dictionnaires généalogiques et répertoires de mariage. On a réussi, de la sorte, à retracer en moyenne plus de 65 % des ancêtres jusqu'à la 10e génération. Pour notre étude, nous avons choisi de travailler à une profondeur de 7 générations; en effet, plus on remonte dans le temps, plus il devient difficile d'observer d'éventuelles différences entre les cas et les témoins, à cause de la structure très complexe de la population. Une étude récente de Heyer et Tremblay (1994) a confirmé ce phénomène en ce qui concerne les ancêtres fondateurs dans les généalogies d'individus atteints de plusieurs maladies génétiques, au Saguenay.

TABLEAU 2. DESCRIPTION DES CAS ET DES TÉMOINS

	Cas précoces	Cas tardifs	Tous les cas	Témoins
<i>Sexe</i>				
Hommes	14 (35 %)	54 (33 %)	68 (33 %)	68 (33 %)
Femmes	26 (65 %)	111 (67 %)	137 (67 %)	137 (67 %)
Total	40	165	205	205
<i>Lieu de naissance</i>				
Région du Saguenay	30 (75 %)	133 (81 %)	163 (80 %)	163 (80 %)
Extérieur du Saguenay	10 (25 %)	32 (19 %)	42 (20 %)	42 (20 %)
Total	40	165	205	205
<i>Année de naissance (1)</i>	1920 ± 6,4 (1908-1933)	1908 ± 5,6 (1895-1924)	1911 ± 7,3 (1895-1933)	1911 ± 6,2 (1897-1923)
<i>Fréquences apo E</i>				
e2	0,08	0,08	0,08	0,12
e3	0,49	0,53	0,52	0,79
e4	0,43	0,39	0,40	0,09
Total	1,00	1,00	1,00	1,00
Nombre d'allèles	72	278	350	268

(1) Moyenne ± écart-type (étendue)

Calculs de consanguinité

Le coefficient de consanguinité a été calculé à l'aide du logiciel SYGAP (Poulard & al., 1991) selon la formule suivante :

$$F_I = \sum (1/2)^i (1 + F_A)$$

où la sommation s'effectue sur toutes les boucles de consanguinité possibles pour tous les ancêtres communs, i étant le nombre d'individus présents dans chaque boucle et A , l'ancêtre commun dans chaque boucle (Hartl, 1988). Dans notre cas, $1+F_A$ est toujours égal à 1, car nous n'avons pas pris en compte la possibilité que certains ancêtres soient eux-mêmes issus d'une union consanguine; ceci nous conduit à une certaine sous-estimation des coefficients de consanguinité des sujets. Nous avons calculé la proportion d'individus consanguins dans chaque groupe d'étude ainsi que le coefficient moyen du groupe. Les résultats ont été comparés à l'aide du test t de Student pour les échantillons appariés (Daniel, 1991).

Calculs d'apparement

Nous avons mesuré, dans chacun des groupes, l'apparement intragroupe, c'est-à-dire des cas entre eux, et intergroupe, c'est-à-dire entre les cas et les témoins. Nous avons d'abord calculé le nombre maximal de paires qui pouvaient être formées pour chaque groupe. Ainsi, pour l'apparement intragroupe, ceci est égal à $(n*(n-1))/2$, où n est le nombre d'individus dans le groupe; pour l'apparement intergroupe, le nombre de paires est obtenu en faisant n_1*n_2 , où n_1 et n_2 sont respectivement le nombre d'individus dans le premier et le second groupe. Nous avons ensuite trouvé toutes les paires d'individus apparementés, c'est-à-dire qui partageaient au moins un ancêtre commun à l'intérieur de 7 générations. Ceci nous a permis de déterminer la proportion de paires apparementées dans

chaque groupe. Comme nous voulions aussi évaluer si la distance moyenne des apparentements était différente chez les cas-cas et chez les cas-témoins, nous avons calculé le coefficient correspondant à cette distance à l'aide de la formule suivante, tirée de Jacquard (1974) :

$$\phi_{XY} = (1/2)^{n+p+1}$$

où n et p sont le nombre de générations qui séparent X et Y de l'ancêtre commun. La comparaison statistique des résultats obtenus dans les études d'apparentement présente de grandes difficultés à cause de la non-indépendance entre les paires (Jorde et al., 1990)). Pour minimiser ce problème, nous avons utilisé le test t pour échantillons appariés, adapté par Hauck & Martin (1984).

Résultats

Calculs de consanguinité

Les résultats d'analyse de la consanguinité sont présentés au tableau 3. Aucune différence importante n'est observée; dans la plupart des groupes, la proportion de sujets consanguins est un peu plus grande chez les témoins, alors que les coefficients sont un peu plus élevés chez les cas, ce qui signifie que la consanguinité y est légèrement plus rapprochée. Les seules exceptions concernent les cas précoces, les cas porteurs de l'allèle $\epsilon 2$ et les cas qui n'ont aucun allèle $\epsilon 4$, qui ont tous un coefficient moyen moins élevé que les témoins. Les proportions de sujets consanguins augmentent dans presque tous les groupes lorsqu'on travaille uniquement avec les sujets nés au Saguenay, et ceci de façon un peu plus marquée chez les cas. Dans l'ensemble, les écarts observés entre les cas et les témoins ne sont pas influencés par l'uniformisation du lieu de naissance. Aucun résultat n'est statistiquement significatif pour un test t unilatéral.

TABLEAU 3. ETUDE DE LA CONSANGUINITÉ JUSQU'À LA 7^{ÈME} GÉNÉRATION

Groupe	Nombre de cas/témoins	Proportion de sujets consanguins		Coefficient moyen (*0,0001)	
		Cas	Témoins	Cas	Témoins
<i>Ensemble du groupe</i>					
Tous les cas	205	0,77	0,81	43,8	37,4
Cas précoces	40	0,75	0,80	31,2	51,8
Cas tardifs	165	0,78	0,81	46,9	33,8
Cas porteurs de $\epsilon 4$	118	0,78	0,86	52,5	33,7
Cas porteurs de $\epsilon 3$	137	0,78	0,79	44,0	37,1
Cas porteurs de $\epsilon 2$	28	0,75	0,80	15,6	38,7
Cas non-porteurs de $\epsilon 4$	57	0,77	0,82	26,5	40,2
<i>Sujets nés au Saguenay</i>					
Tous les cas	163	0,82	0,83	49,8	39,7
Cas précoces	30	0,87	0,80	37,4	62,4
Cas tardifs	133	0,80	0,83	52,6	34,6
Cas porteurs de $\epsilon 4$	93	0,85	0,81	62,6	37,2
Cas porteurs de $\epsilon 3$	111	0,86	0,82	51,6	38,6
Cas porteurs de $\epsilon 2$	22	0,73	0,82	13,3	32,9
Cas non-porteurs de $\epsilon 4$	47	0,81	0,85	29,4	37,3

Calculs d'apparementement

Les résultats des calculs d'apparementement se trouvent au tableau 4 pour l'ensemble du groupe, et au tableau 5 pour les sujets nés au Saguenay. Chaque tableau indique le nombre de sujets dans le groupe, le nombre de paires d'apparementement pouvant possiblement être formées, la proportion des paires où un apparementement a effectivement été observé, et le coefficient correspondant. On retrouve aussi l'écart moyen entre les coefficients des paires cas-cas et des paires cas-témoins correspondantes, ainsi que l'écart-type. Au tableau 4, on constate que l'apparementement est très semblable chez l'ensemble des cas et des cas-témoins et que les différences se situent plutôt au niveau des sous-groupes. Ainsi, les cas précoces sont beaucoup moins apparementés que les cas tardifs; ils sont aussi moins apparementés entre eux qu'avec les témoins. Les apparementements intragroupes ne sont pas très différents chez les porteurs des différents allèles mais ils sont tous plus élevés que les apparementements intergroupes correspondants; cette différence atteint le seuil de signification statistique dans le groupe de cas porteurs de l'allèle $\epsilon 4$. Enfin, comme les cas précoces, les cas non-porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ sont moins apparementés entre eux qu'avec leurs témoins.

TABEAU 4. APPAREMENTEMENT JUSQU'À LA 7^{ÈME} GÉNÉRATION CHEZ L'ENSEMBLE DES SUJETS

Groupe	n	Paires possibles	Proportion avec appar.	Coefficient (*0,0001)	Ecart (*0,0001)	
					Moy.	É.-T.
Ensemble des cas (+ témoins)	205 410	20910 42025	0,80 0,81	3,4 3,2	0,17	0,21
Cas précoces (+ témoins)	40 80	780 1600	0,71 0,75	1,9 2,6	-0,67	0,39
Cas tardifs (+ témoins)	165 330	13530 27225	0,82 0,82	3,6 3,3	0,27	0,25
Cas porteurs de $\epsilon 4$ (+ témoins)	118 236	6903 13924	0,78 0,78	3,4 2,8	0,62(1)	0,32
Cas porteurs de $\epsilon 3$ (+ témoins)	137 274	9316 18769	0,81 0,82	3,4 3,1	0,26	0,28
Cas porteurs de $\epsilon 2$ (+ témoins)	28 56	378 784	0,79 0,83	3,7 2,9	0,78	2,52
Cas non-porteurs de $\epsilon 4$ (+ témoins)	57 114	1516 3249	0,81 0,87	3,3 3,9	-0,67	0,64

(1) $p < 0,05$

Au tableau 5, on observe d'abord que, dans tous les groupes, le fait de travailler uniquement avec les sujets nés dans la région du Saguenay augmente la proportion de sujets apparementés d'à peu près 10 % avec peu de différences entre les groupes cas-cas et cas-témoins. C'est dans la distance moyenne des apparementements, telle que reflétée par les coefficients, qu'une différence se fait sentir; en effet, l'augmentation est, en moyenne, plus importante dans les groupes de cas que dans ceux de cas et témoins et, en conséquence, l'écart entre les deux groupes augmente partout où il était déjà positif. Aussi, bien que l'on travaille avec des échantillons plus petits, la différence entre le coefficient des paires cas-cas et celui des paires cas-témoins dans le groupe des porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ demeure significative et celles observées dans les groupes formés de l'ensemble des cas, des cas tardifs ainsi que des porteurs de l'allèle $\epsilon 3$ approchent le seuil de signification ($p < 0,10$).

TABLEAU 5. APPARENTEMENT JUSQU'À LA 7^{ÈME} GÉNÉRATION
CHEZ LES SUJETS NÉS AU SAGUENAY

Groupe	n	Paires possibles	Proportion avec appar.	Coefficient (*0,0001)	Ecart (*0,0001)	
					Moy.	É.-T.
Ensemble des cas (+ témoins)	163	13203	0,89	4,3	0,41(2)	0,29
	326	26569	0,90	3,9		
Cas précoces (+ témoins)	30	435	0,85	2,8	-0,82	0,66
	60	900	0,89	3,6		
Cas tardifs (+ témoins)	133	8778	0,90	4,5	0,49(2)	0,35
	266	17689	0,91	4,0		
Cas porteurs de e4 (+ témoins)	93	4278	0,87	4,6	1,06(1)	0,46
	186	8649	0,87	3,5		
Cas porteurs de e3 (+ témoins)	111	6105	0,91	4,8	0,53(2)	0,39
	222	12321	0,90	4,2		
Cas porteurs de e2 (+ témoins)	22	231	0,90	5,6	1,79	4,18
	44	484	0,93	3,8		
Cas non-porteurs de e4 (+ témoins)	47	1081	0,95	4,3	-0,42	0,90
	94	2209	0,96	4,7		

(1) $p < 0,05$

(2) $0,05 < p < 0,10$

Discussion

Nous avons mesuré la consanguinité et l'apparentement jusqu'à la 7^e génération d'ancêtres chez des groupes de cas Alzheimer formés selon des caractéristiques qui pourraient correspondre à des facteurs étiologiques différents. Les résultats ont été comparés à ceux que l'on a obtenus chez un groupe de témoins appariés selon le sexe, la date et le lieu de naissance. Nous avons aussi effectué nos analyses en ne travaillant qu'avec les sujets qui étaient nés au Saguenay-Lac-Saint-Jean, car nous voulions vérifier si l'utilisation d'un critère plus restrictif pour le lieu de naissance pouvait avoir un impact sur les phénomènes mesurés.

Du côté de la consanguinité, aucune différence significative n'a été observée entre les cas et les témoins. Dans la plupart des groupes, la proportion de sujets consanguins est un peu plus grande chez les témoins, mais les coefficients sont légèrement plus élevés chez les cas. Lorsqu'on prend uniquement les sujets nés au Saguenay, la consanguinité augmente dans presque tous les groupes mais les différences entre les cas et les témoins demeurent sensiblement les mêmes.

L'étude de l'apparentement soulève des points intéressants. D'abord, contrairement à nos attentes, l'apparentement est moins important entre les cas précoces qu'entre les tardifs. Ensuite, dans presque tous les groupes, l'apparentement intragroupe des cas est plus important que l'apparentement intergroupe cas-témoins et cette différence est statistiquement significative chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$. Enfin, comme dans le cas de la consanguinité, l'apparentement augmente lorsqu'on travaille uniquement avec les sujets nés au Saguenay; cependant, cette augmentation est nettement plus marquée chez les cas de telle sorte que l'écart entre les coefficients intragroupe et intergroupe augmente aussi de façon sensible et qu'il atteint presque la signification statistique pour l'ensemble des cas, chez les cas tardifs et chez les cas porteurs de l'allèle $\epsilon 3$.

Comment expliquer que les cas porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ soient plus apparentés entre eux qu'avec les témoins qui leurs sont appariés? Rappelons d'abord que les cas et les témoins n'ont pas été appariés selon leur génotype au locus de l'apo E; on fait la comparaison entre des cas Alzheimer, tous porteurs d'au moins un allèle $\epsilon 4$, et des témoins chez qui la fréquence allélique observée devrait être représentative de celle de la population du Saguenay âgée de 70 ans et plus. On ne peut donc pas dire si la différence observée dans les coefficients d'apparementement s'explique par le statut de porteur de l'allèle $\epsilon 4$ ou par un autre facteur relié ou non à la MA, qui agirait en conjonction avec cet allèle. On ne peut ignorer, non plus, la possibilité que ces résultats constituent une erreur de type I -rejet de l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie- surtout lorsqu'on tient compte du nombre de tests effectués.

D'autre part, si ce résultat n'est pas le fruit d'une erreur statistique et s'il concerne l'allèle $\epsilon 4$ lui-même, il présente un grand intérêt d'un point de vue méthodologique; en effet, il pourrait indiquer que la présence de gènes ancêtres responsables de l'introduction dans la population d'un allèle, ayant une fréquence populationnelle semblable à celle de $\epsilon 4$, pourrait être détectée via l'étude de l'apparementement dans les généalogies. Cette observation présente un intérêt particulier pour les analyses généalogiques effectuées dans le but de sélectionner des sujets pour des travaux de génétique moléculaire.

Il semble aussi que d'éventuelles différences entre les cas et les témoins soient plus susceptibles d'être décelées si on travaille uniquement avec les sujets nés au Saguenay. Existe-t-il donc un groupe d'ancêtres plus spécifiques aux individus nés au Saguenay et atteints de la forme tardive de la maladie d'Alzheimer et/ou porteurs de l'allèle $\epsilon 4$? Dans cette perspective, nous avons entrepris l'étude de notre fichier généalogique en regardant, cette fois, du côté des généalogies descendantes, c'est-à-dire en analysant la contribution des ancêtres aux différents sous-groupes de cas; nous travaillons présentement à l'élaboration d'un indice qui tiendrait compte à la fois de la fréquence d'un ancêtre dans un groupe de généalogies, mais aussi de sa spécificité par rapport à un groupe témoin.

La contribution de la démographie aux études génétiques portant sur les maladies héréditaires a été précédemment illustrée (voir entre autres Bideau et al., 1980 et Bouchard, 1993). L'investigation du rôle des facteurs génétiques dans l'étiologie des maladies multifactorielles peut aussi profiter de la collaboration des démographes et de l'exploitation des fichiers de population informatisés qui permettent la reconstitution des familles et des généalogies.

BIBLIOGRAPHIE

- BARINAGA M., 1995.-"New Alzheimer's gene found", *Science*, 268, pp. 1845-1846.
- BIDEAU A., PLAUCHU H., JACQUARD A. et ROBERT J.M., 1980.-"La génopathie de Rendu-Osler dans le Haut-Jura : convergence des approches méthodologiques de la démographie historique et de la génétique", *Journal de génétique humaine*, 28, pp. 127-147.
- BOUCHARD G., 1993.-"Fichier de population, démographie historique et maladies héréditaires au Québec. Survol de recherches récentes.", in : *Biologie prospective. Comptes-rendus du 8ème colloque de Pont-à-Mousson*. (M.-M. Galteau, J. Henry et G. Siest eds.), Montrouge, John Libbey Eurotext, pp. 499-504.
- CANADIAN STUDY OF HEALTH AND AGING, 1994.-"The Canadian Study of Health and Aging : Risk factors for Alzheimer's disease in Canada", *Neurology*, 44, pp. 2073-2080.
- CLARK R.F. et GOATE A.M., 1993.-"Molecular genetics of Alzheimer's disease", *Archives of Neurology*, 50, pp. 1164-1172.
- DANIEL W., 1991.-*Biostatistics : a Foundation for Analysis in the Health Sciences*, New York, John Wiley & Sons, 740 p.

- HARTL D., 1988.-*A Primer of Population Genetics*, Sunderland, Sinauer Associates Inc., 304 p.
- HAUCK W.W. et MARTIN A.O., 1984.-"A statistical test for detection of ancestral genetic contributions to disease occurrence in finite populations", *Genetic Epidemiology*, 1, pp. 383-400.
- JACQUARD A., 1974. - *Génétique des populations humaines*, Presses universitaires de France, 220 p. (Collection SUP)
- JORDE L.B., MASON-BROTHERS A., WALDMANN R., RITVO E.R., FREEMAN B.J., PINGREE C., MCMAHON W.M., PETERSEN B., JENSON W.R. et MO A., 1990.-"The UCLA - University of Utah Epidemiologic Survey of Autism : Genealogical Analysis of Familial Aggregation", *American Journal of Medical Genetics*, 36, pp. 85-88.
- KHACHATURIAN Z.S., 1985.-"Diagnosis of Alzheimer's disease", *Archives of Neurology*, 42, pp. 1097-1105.
- MALÉCOT G., 1940.- *Les mathématiques de l'hérédité*. Paris, Masson.
- MCKHANN, G., DRACHMAN, D., FOLSTEIN, M., KATZMAN, R., PRICE, D. et STADLAN, E.M., 1984.-"Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease", *Neurology*, 34, pp. 939-944.
- PERICAK-VANCE M.A. et HAINES J.L., 1995.-"Genetic susceptibility to Alzheimer disease", *Trends in Genetics*, 11, pp. 504-508.
- POULARD S., HEYER E., GUILLEMETTE A. et BRUNET G., 1991.-*SYGAP Système de gestion et d'analyse de population*, Programme Pluriannuel en Sciences Humaines Rhône-Alpes, 227 p.
- ROSES A.D., 1995.-"Apolipoprotein E and Alzheimer disease", *Scientific American Science & Medicine*, September/October, pp. 16-25.
- TANZI R., GASTON S., BUSH A., ROMANO D., PETTINGELL W., PEPPERCORN J., PARADIS M., GURUBHAGAVATULA S., JENKINS B. et WASCO W., 1993.-"Genetic heterogeneity of gene defects responsible for familial Alzheimer disease", *Genetica*, 91, pp. 255-263.
- TIBERGHEN, D., ROBITAILLE, Y., LAROCHE-CHOLETTE, A., HOUDE, L., GRENON, M. et GAUVREAU, D., 1993.-" Retrospective assesment of relative risks of coronary arteriosclerosis and myocardial infarct in autopsy confirmed dementias of the AD and non-AD types", in : *Alzheimer's Disease : Advances in Clinical and Basic Research* (B. Corain, K. Iqbal, M. Nicolini, B. Winblad, H. Wisniewski & P. Zatta eds.), John Wiley & Sons Ltd, pp. 121-127.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier les patients et leur famille ainsi que les cliniciens pour leur participation aux recherches du Projet IMAGE. Nous offrons aussi nos remerciements à G. Ouellette, I. Fortier, A. Couillard, J.-P. Le Cruguel et A. Soucy pour leur aide technique et leurs commentaires scientifiques.

H. Vézina bénéficie d'une bourse de doctorat du Conseil de recherches en sciences humaines du Canada.