

Démographie génétique et maladies héréditaires au Québec :
l'état des recherches

THE CURRENT STATUS OF RESEARCH ON GENETIC
DEMOGRAPHY AND HEREDITARY DISEASES IN QUEBEC
DEMOGRAFIA GENETICA Y ENFERMEDADES HEREDITARIAS :
ESTADO DE LAS INVESTIGACIONES

Hélène Vézina

Volume 25, Number 2, Fall 1996

La santé

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/010214ar>

DOI: <https://doi.org/10.7202/010214ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Association des démographes du Québec

ISSN

0380-1721 (print)

1705-1495 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this note

Vézina, H. (1996). Démographie génétique et maladies héréditaires au Québec :
l'état des recherches. *Cahiers québécois de démographie*, 25(2), 293-322.
<https://doi.org/10.7202/010214ar>

Article abstract

This article reviews studies conducted in Quebec on genetic demography in a medical context — i.e. studies on populations composed of individuals with heritable disorders — especially studies that include an analysis of the genealogies of these individuals. The main purpose of these studies is to understand and explain the demographic dynamics underlying the origin and spread of genes responsible for hereditary diseases in Quebec's French-Canadian population. Their conclusions generally concern the presence or absence of a founder effect, the existence of a close or remote consanguinity, and the possible origin of deleterious genes among the population's founders. These factors are related to characteristics observed in the populating of Quebec and certain of its regions.

Démographie génétique et maladies héréditaires au Québec : l'état des recherches

Hélène VÉZINA *

On peut définir la démographie génétique comme étant l'étude des rapports entre la composition et les comportements démographiques d'une population, d'une part, et la structure et l'évolution de son bassin génétique, d'autre part (Bouchard, 1993). La revue qui suit se limite aux recherches en démographie génétique réalisées dans un contexte médical ou épidémiologique, c'est-à-dire portant sur des populations constituées d'individus atteints de pathologies transmises héréditairement. De plus, elle s'intéresse expressément aux études consacrées à la population québécoise d'origine canadienne-française et ayant utilisé les généalogies ascendantes de divers groupes de patients comme matériel d'analyse.

La plupart des travaux recensés traitent d'une maladie spécifique et font l'étude descriptive et analytique d'un groupe de patients sous différents aspects, dont celui de leur généalogie. Dans quelques autres articles, on effectue une étude comparative des généalogies de sujets atteints de différentes maladies héréditaires. Enfin, un dernier groupe d'articles comporte un caractère plus global, en ce sens que les auteurs s'intéressent plutôt à l'ensemble de la population du Québec ou d'une de ses régions et à sa dynamique démographique et génétique, et utilisent les génopathies comme outil d'analyse et d'illustration des phénomènes observés. Nous avons analysé séparément ces trois types d'articles.

* Université du Québec à Chicoutimi, Institut interuniversitaire de recherches sur les populations. L'auteure bénéficiait, au moment de la rédaction de cet article, d'une bourse de doctorat du Conseil de recherches en sciences humaines du Canada. Nous remercions Hubert Charbonneau, Gérard Bouchard et des évaluateurs anonymes pour leurs commentaires et leurs suggestions très appréciés.

LES ÉTUDES PORTANT SUR UNE MALADIE SPÉCIFIQUE

Les maladies étudiées

Les articles recensés portent au total sur 17 maladies. Pour chacune d'entre elles, la transmission héréditaire est confirmée, sauf en ce qui concerne les anévrysmes intracrâniens. Parmi les seize autres, quatre ont un mode de transmission autosomal dominant, et douze un mode récessif. On trouvera au tableau 1 les caractéristiques du mode de transmission de chaque maladie ainsi que sa fréquence au sein de la population d'origine canadienne-française de tout le Québec ou d'une ou de certaines régions spécifiques.

Certaines de ces maladies ont été étudiées parce qu'elles présentaient, dans l'ensemble du Québec, une fréquence particulièrement élevée par rapport à ce qui a été observé dans d'autres populations caucasiennes; c'est le cas, par exemple, de l'hypercholestérolémie familiale. D'autres maladies ont une incidence élevée dans certaines régions spécifiques, en particulier dans le nord-est du Québec; c'est le cas, notamment, de la tyrosinémie et du rachitisme vitamino-dépendant au Saguenay. Enfin, quelques maladies telles que l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay et la polyneuropathie sensorimotrice semblent se retrouver, de façon exclusive, dans une ou quelques régions du Québec, surtout, encore une fois, celles du nord-est québécois (De Braekeleer, 1991). Le tableau 1 indique la région étudiée dans chaque article. Sur un total de trente études, une dizaine portent sur l'ensemble du Québec, alors que plus de la moitié portent sur le Nord-Est du Québec, dont treize spécifiquement sur la région du Saguenay.

Depuis quelques années, les progrès de la génétique moléculaire ont permis de localiser le gène défectueux entraînant le développement de certaines de ces maladies et d'identifier une ou des mutations du gène. Il est donc possible de raffiner les analyses et de faire porter les études sur des groupes de patients porteurs de l'une ou l'autre des mutations identifiées. Lorsqu'il en est ainsi, nous l'avons mentionné au tableau 1. En ce qui concerne l'hyperchylomicronémie, provoquée par une déficience du gène de la lipoprotéine lipase, deux mutations ont été décrites : la mutation M-188 se retrouve chez 24 pour cent des porteurs du Québec, et plutôt dans l'ouest de la province; la mutation M-207, présente chez 71 pour cent des porteurs, est détectée plus souvent dans la partie est (Bergeron et al., 1992; Dionne et al., 1993). Pour l'hypercholestérolémie fami-

liale, on connaît cinq mutations au Québec, responsables de 75 pour cent des cas; à elle seule, la mutation appelée délétion 10kb explique à peu près 50 pour cent des cas (Gagné et Moorjani, 1993).

Notons enfin que, dans tous les cas, les études portent sur des populations de personnes atteintes, sauf pour la bêta-thalassémie dans le comté de Portneuf, où, à ce jour, on a identifié uniquement des porteurs hétérozygotes.

Le tableau 1 contient aussi une description de l'échantillon des patients étudiés. Comme il s'agit de maladies héréditaires, il arrive fréquemment que des patients soient de proches parents (parent et enfant ou, surtout, frères et sœurs) et puissent être regroupés au sein de la même famille; nous avons donc mentionné, dans ces cas, le nombre de familles ou de fratries. Enfin, dans les études portant sur des maladies récessives, les analyses généalogiques portent plutôt sur les couples porteurs, c'est-à-dire sur les parents des individus atteints, qui sont obligatoirement des porteurs, puisqu'ils ont nécessairement transmis chacun une copie du gène à leur(s) enfant(s) atteint(s). Lorsqu'il n'est pas mentionné, le nombre de porteurs étudiés est donc égal au nombre de familles multiplié par deux.

Les objectifs et les hypothèses

Sauf dans le cas des anévrysmes intracrâniens, tous les articles portent sur des maladies monogéniques, c'est-à-dire provoquées par un seul gène délétère. Les objectifs des chercheurs sont donc, d'une part, de retracer l'origine du gène dans la population canadienne-française — et (ou) dans une population régionale — et, d'autre part, de montrer comment les comportements démographiques et les caractéristiques du peuplement ont influé sur la diffusion des gènes délétères. Ils tentent de voir comment, des points de vue génétique et démographique, la dynamique de la population a pu conduire à la fréquence et à la distribution observées aujourd'hui pour certaines génopathies.

La reconstitution généalogique

Le tableau 1 indique, pour chaque étude, le nombre de généalogies reconstituées et leur profondeur générationnelle moyenne. Le nombre de généalogies dépend de plusieurs facteurs. Souvent, dans le cas des maladies récessives, ce sont

TABLEAU 1 — Caractéristiques des maladies et des études ¹

MALADIE	CARACTÉRISTIQUES	ÉTUDE	RÉGION ÉTUDIÉE	TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	GÉNÉALOGIES (NOMBRE, PROFONDEUR)
ACIDOSE MÉTABOLIQUE (DÉFICIT EN OXIDASE CYTOCHROME C)	Transmission récessive Fréquence élevée au Saguenay	Morin et al., 1993	Saguenay	34 patients 28 familles 56 porteurs	Profondeur SAG : 34 probants (patients) Profondeur NF : moyenne de 12 générations 54 probants (porteurs)
ANÉVRYSMES INTRACRÂNIENS FAMILIAUX	Composante héréditaire non confirmée	Cantin et al., 1988 De Brackeleer et al., 1996	Saguenay Saguenay	22 patients 9 familles 533 patients	9 généalogies Profondeur NF 533 généalogies Profondeur SAG
ATAXIE DE FRIEDREICH	Transmission récessive Fréquence non caractéristique	Barbeau et al., 1976 J.-P. Bouchard et al., 1979	Le Québec Région de Rimouski	4 familles 19 patients 8 familles	4 généalogies Profondeur moyenne de 12 générations 8 généalogies Profondeur NF
ATAXIE SPASTIQUE DE CHARLEVOIX-SAGUENAY	Transmission récessive Présente presque uniquement au Saguenay et dans Charlevoix	J.-P. Bouchard et al., 1978 De Brackeleer et al., 1993b	Charlevoix et Saguenay Nord-est du Québec : Saguenay, Charlevoix, Côte-Nord	42 patients 24 fratries 234 patients 140 familles 280 porteurs	24 généalogies Profondeur NF Profondeur SAG : 116 probants (familles dont parents mariés au SAG) Profondeur NF : 265 probants (porteurs)
BÊTA-THALASSÉMIE	Transmission récessive Présence d'hétérozygotes dans le comité de Portneuf	Kaplan et al., 1990	Portneuf	6 familles dont 5 porteuses d'une mutation commune et une d'une autre	6 généalogies Profondeur NF

CHORÉE DE HUNTINGTON	Transmission dominante Fréquence non caractéristique	Barbeau et al., 1964	Le Québec	8 familles	8 généalogies Profondeur NF
DYSTROPHIE MYOTONIQUE (MALADIE DE STEINERT)	Transmission dominante Saguenay : une des prévalences les plus élevées du monde	G Bouchard et al., 1988b G Bouchard et al., 1989 Roy et al., 1989 Laberge, 1989	Saguenay Le Québec	460 patients 133 fratries 133 couples porteurs 11 familles	133 généalogies Profondeur SAG 10 généalogies Profondeur NF
DYSTROPHIE OCULO-PHARYNGÉE	Transmission dominante Fréquence élevée chez les CF	Mathieu et al., 1990 Tremblay-Tymczuk et al., 1992	Saguenay Saguenay	746 patients 88 familles 28 patients 28 familles	746 généalogies couvrant 14 générations 28 généalogies Profondeur moyenne de 12 générations
FIBROSE KYSTIQUE	Transmission récessive Fréquence élevée au Saguenay	Daigneault et al., 1991	Saguenay	127 patients 108 familles 216 porteurs	186 généalogies (porteurs nés au SAG) Profondeur SAG
HÉMOCHROMATOSE	Transmission récessive Fréquence non caractéristique	De Braekeleer et al., 1992a	Saguenay	30 familles 57 porteurs	Profondeur SAG : 28 probants (patients) Profondeur NF : 57 probants (porteurs)
HYPERCHOLESTÉROLÉMIE	Transmission dominante Fréquence élevée chez les CF	De Braekeleer, 1990b	Le Québec	91 patients	Profondeur NF : 10 patients porteurs de la délétion 10kb

TABLEAU 1 — *Caractéristiques des maladies et des études (suite)*

MALADIE	CARACTÉRISTIQUES	ÉTUDE	RÉGION ÉTUDIÉE	TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	GÉNÉALOGIES (NOMBRE, PROFONDEUR)
HYPERCHYLO-MICRONÉMIE (ET MUTATIONS DU GÈNE DE LA LIPOPROTÉINE LIPASE)	Transmission récessive Prévalence la plus élevée du monde au Québec et surtout au Saguenay et dans Charlevoix	De Braekeleer et al., 1991 Bergeron et al., 1992 (M-188) Dionne et al., 1992 Normand et al., 1992 (M-207) Dionne et al., 1993 (M-188, M-207)	Le Québec Le Québec Saguenay Le Québec Le Québec	43 patients 29 familles 26 porteurs 34 patients 23 familles 25 couples porteurs 62 patients 47 familles 77 porteurs 84 patients 60 familles 126 porteurs	29 généalogies Profondeur moyenne de 17 générations Profondeur NF : 14 généalogies Profondeur SAG : autour de 50 généalogies Profondeur NF : 72 généalogies Profondeur moyenne de 12 générations M-188 : 14 généalogies M-207 : 72 généalogies
MALADIE DE TAY-SACHS	Transmission récessive Fréquence relativement élevée chez les CF	De Braekeleer et al., 1992b	Le Québec	19 porteurs	15 généalogies Profondeur moyenne de 12 générations
PHÉNYLCÉTONURIE (MUTATIONS AU LOCUS DE LA PHÉNYLALANINE HYDROXYLASE)	Transmission récessive Fréquence non caractéristique	Lyonnnet et al., 1992 (mutation M1V)	Est du Québec	5 familles 7 porteurs	7 généalogies Profondeur moyenne de 13 générations

POLYNEUROPATHIE SENSORIMOTRICE AVEC OU SANS AGÉNÉSIE DU CORPS CALLEUX	Transmission récessive Présente presque uniquement au Saguenay et dans Charlevoix	Andermann et al., 1976 De Braekeleer et al., 1993a	Charlevoix et Saguenay Nord-est du Québec Québec: Saguenay, Charlevoix, Côte-Nord	42 patients 21 familles 101 patients 82 familles	21 généalogies Profondeur NF Profondeur SAG : 150 généalogies (porteurs nés au SAG) Profondeur NF : 161 généalogies (porteurs)
RACHTISME VITAMINO-DÉPENDANT	Transmission récessive Fréquence élevée au Saguenay, dans Charlevoix et sur la Côte-Nord	G Bouchard et al., 1984 G Bouchard et al., 1985 G Bouchard et al., 1991 De Braekeleer et Laroche, 1991	Saguenay Nord-est du Québec	25 couples porteurs 72 patients 54 familles	Profondeur SAG : 50 généalogies (porteurs) Profondeur NF : 168 généalogies (ancêtres plus fréquents profondeur SAG) Profondeur SAG : 86 généalogies Profondeur NF : 101 généalogies
TYROSINÉMIE	Transmission récessive Fréquence élevée au Saguenay	Laberge, 1969 G Bouchard et al., 1984 G Bouchard et al., 1985 G Bouchard et al., 1991 De Braekeleer et Laroche, 1990	Saguenay Saguenay Saguenay et le Québec	29 familles 68 couples porteurs 87 patients	29 généalogies Profondeur NF Profondeur SAG : 136 généalogies (porteurs) Profondeur NF : 168 généalogies (ancêtres plus fréquents profondeur SAG) Profondeur SAG : autour de 174 généalogies

1. SAG : Saguenay; NF : Nouvelle-France; CF : population d'origine canadienne-française. Troisième colonne : certaines études qui traitaient les mêmes données ont été regroupées; le cas échéant, la mutation étudiée est indiquée entre parenthèses. Caractéristiques des maladies : d'après De Braekeleer, 1990a.

les généalogies des individus porteurs d'une seule copie du gène, soit les parents des individus atteints, qui sont étudiées; lorsque c'était possible, nous avons donc, à côté du nombre, précisé s'il s'agissait de porteurs, de sujets atteints ou de familles. En outre, le nombre de généalogies diffère souvent de la taille de l'échantillon initial; en effet, il arrive que des branches d'une généalogie s'interrompent tôt, car un ancêtre (ou, le plus souvent, un couple) n'a pu être retracé, parce qu'il s'est marié à l'extérieur du Québec ou que, pour une raison quelconque, l'acte de mariage est manquant. Lorsqu'une généalogie est trop incomplète, elle est inutilisable pour les analyses. Certaines erreurs de reconstitution peuvent aussi avoir des répercussions sur les études à caractère génétique mais ne peuvent être totalement contrôlées. Il s'agit principalement des cas d'adoption, de fausse paternité et de mauvaise attribution d'un lien généalogique entre deux individus.

Enfin, pour des raisons que nous expliquerons plus loin et qui sont reliées à la sélection des groupes témoins, dans certaines études, une partie des analyses est réalisée uniquement sur les sujets dont les parents et (ou) les grands-parents se sont mariés au Saguenay. Dans ces cas, nous avons indiqué le nombre de généalogies reconstituées à la profondeur du Saguenay, c'est-à-dire remontant jusqu'à l'arrivée des premiers ancêtres de la famille concernée dans cette région, et le nombre de généalogies reconstituées à la profondeur de la Nouvelle-France, c'est-à-dire remontant, dans bien des cas, à l'arrivée des premiers ancêtres européens, au XVII^e siècle.

L'analyse généalogique

Une fréquence élevée d'individus atteints de maladies récessives dans une population signifie, soit qu'un effet fondateur ¹

¹ Voici, pour certains termes utilisés dans le texte, la définition trouvée dans le glossaire de l'ouvrage de Bouchard et De Braekeleer (1990a) :

— *Apparentement*. Le fait de deux individus quelconques ayant au moins un ancêtre commun.

— *Consanguinité*. Le fait de deux conjoints ayant au moins un ancêtre commun.

— *Dérive génétique*. Modification des fréquences géniques dans une population, attribuable au hasard de la transmission.

— *Effet fondateur*. Création d'une nouvelle population à partir d'un nombre relativement restreint d'individus appartenant à une population mère.

— *Fondateur*. On appelle ainsi l'ancêtre qui a introduit un gène dans une population.

ou un phénomène de dérive génétique ont entraîné une fréquence élevée du nombre de porteurs, soit qu'elle présente un grand nombre d'unions à forte consanguinité. Pour cette raison, dans les études généalogiques de maladies récessives, on s'intéresse à la consanguinité des couples porteurs — c'est-à-dire des parents des sujets atteints — ainsi qu'à l'apparentement entre les individus atteints et à l'existence d'ancêtres et de fondateurs communs. Dans le cas des maladies dominantes, on s'attache surtout à l'identification des fondateurs et des ancêtres communs.

Les ancêtres d'un individu sont toutes les personnes qui ont contribué à son génome; cependant, les analyses ne portent concrètement que sur les ancêtres qui ont pu être retracés lors du travail de reconstitution généalogique. À la profondeur de la Nouvelle-France, un fondateur est un individu né hors du Québec et qui a laissé une descendance au Québec (Tremblay-Tymczuk et al., 1992; Morin et al., 1993). Du strict point de vue de la reconstitution généalogique, un fondateur est un ancêtre au-delà duquel on ne peut plus identifier d'autres ancêtres (Gauvreau et Jetté, 1992).

Pour certaines maladies, on a constitué des groupes témoins afin de comparer les résultats obtenus dans l'étude de l'apparentement et de la consanguinité. Ces témoins ont été sélectionnés à partir du registre de population BALSAC de l'IREP (Institut interuniversitaire de recherches sur les populations), qui contient tous les actes de baptême, mariage et sépulture du Saguenay, de l'ouverture de la région au peuplement européen, vers 1840, jusqu'à 1971, et qui est en cours d'extension à l'ensemble du Québec pour les XIXe et XXe siècles (Bouchard, 1993); c'est pourquoi, dans ces articles, l'étude de la consanguinité et de l'apparentement se fait à une profondeur générationnelle correspondant à l'arrivée des premiers ancêtres au Saguenay et porte uniquement sur les sujets dont les parents se sont mariés dans la région et auxquels on peut donc apparier des témoins en provenance de cette base de données. Dans la plupart des cas, on forme trois groupes témoins afin de contrôler en partie le caractère aléatoire de l'échantillon (Dionne et al., 1992).

Bouchard et ses collègues de l'IREP ont utilisé une démarche un peu différente dans leur étude de la tyrosinémie et du rachitisme vitamino-dépendant (Bouchard et al., 1984, 1985, 1991). Ils ont constitué des fichiers qui contenaient des couples porteurs obligatoires — parce qu'ayant donné naissance à au

moins un enfant atteint — des gènes d'une de ces deux maladies. Dans un premier temps, ils ont effectué la reconstitution des généalogies à la profondeur du Saguenay et ont identifié les couples fondateurs pour chaque groupe, soit 288 pour le rachitisme et 828 pour la tyrosinémie; de cet ensemble, soit 1401 couples distincts, 84 étaient présents dans au moins deux généalogies. Afin de poursuivre leurs recherches jusqu'à l'époque des premiers immigrants en Nouvelle-France, ils ont, par la suite, reconstruit les généalogies de ces 84 couples.

Les principaux résultats et conclusions

Les résultats des calculs de consanguinité et d'apparentement ainsi que des recherches d'ancêtres et de fondateurs communs sont inscrits au tableau 2. Pour la consanguinité et l'apparentement, les résultats entre parenthèses sont ceux des groupes témoins. Pour les ancêtres et les fondateurs communs, à moins d'indication contraire, on entend, par «commun», un ancêtre ou un fondateur présent dans toutes les généalogies reconstituées pour l'étude concernée et dont le nombre apparaît au tableau 1. À moins d'indication contraire aussi, la consanguinité et l'apparentement sont calculés à la profondeur du Saguenay, alors que la recherche des fondateurs et des ancêtres communs est effectuée à la profondeur de la Nouvelle-France.

Les conclusions tirées de ces résultats portent principalement sur quatre points : l'existence ou l'absence d'un effet fondateur, l'importance de la consanguinité et de l'apparentement, la présence d'une consanguinité de type rapproché ou éloigné, et la signification de ces résultats par rapport à l'introduction et à la diffusion des gènes délétères dans la région étudiée. Plusieurs chercheurs se sont inspirés, dans l'interprétation de leurs résultats, des travaux effectués par les chercheurs du Programme de recherche en démographie historique de l'Université de Montréal (voir notamment Charbonneau et Robert, 1987; Charbonneau et al., 1987).

a) Les maladies récessives

Acidose métabolique. Les coefficients de consanguinité et d'apparentement sont élevés. La consanguinité étant surtout de type éloigné, le gène a dû être introduit au Saguenay par plusieurs porteurs. La fréquence élevée de la maladie dans le Nord-Est du Québec s'explique probablement par un effet fondateur (Morin et al., 1993).

TABLEAU 2 — Principaux résultats des études 1

MALADIE	ÉTUDE	RÉSULTATS		
		Consanguinité (* 0,0001)	Apparentement (* 0,0001)	Ancêtres et fondateurs communs
ACIDOSE MÉTA- BOLIQUE (DÉFICIT EN OXIDASE CYTOCHROME C)	Morin et al., 1993	36,52 (0,39-0,39-3,91)	9,21 (1,89-2,07-2,96)	22 fondateurs (1 Suisse, 10 Perche, 3 Normandie, 5 ailleurs en France, 3 ?) 4 ancêtres nés entre 1624 et 1653
ANÉVRYSMES INTRACRÂNIENS FAMILIAUX	Cantin et al., 1988 De Braekeleer et al., 1996	7,92 (13,39-7,79-8,94)	2,17 (1,58-1,45-1,62)	Ancêtres communs à la majorité : un couple marié à Québec en 1660, un couple installé à Lapocatière en 1700
ATAXIE DE FRIEDREICH	Barbeau et al., 1976 J.-P. Bouchard et al., 1979			20 fondateurs (6 Perche, 3 Normandie, 3 Île-de-France, 2 Marche, 2 Poitou, 2 Maine, 1 Aunis, 1 Angoumois) Un couple d'ancêtres commun à 7 familles et marié en 1786
ATAXIE SPASTIQUE DE CHARLEVOIX- SAGUENAY	J.-P. Bouchard et al., 1978 De Braekeleer et al., 1993b	15,32 (13,18-3,81-5,57)	4,96 (2,15-1,26-1,47)	Un couple d'ancêtres : Robert Drouin et Marie Dubois 13 fondateurs (9 Perche, 2 Poitou, 2 ?) Aucun ancêtre commun
BÊTA- THALASSÉMIE	Kaplan et al., 1990			1re mutation : 4 couples de fondateurs communs aux 5 familles (Angoumois, Normandie, Saintonge, Languedoc) 2e mutation : 1 couple de fondateurs se retrouvant aussi dans 4 familles de la 1re mutation (Perche)
CHORÉE DE HUNTINGTON	Barbeau et al., 1964			1 couple de fondateurs originaire d'Aunis et Saintonge, marié en 1629 et établi à Montréal en 1645 : Jacques Arch. et Françoise Tour.
DYSTROPHIE MYOTONIQUE (MALADIE DE STEINERT)	G. Bouchard et al., 1988b G. Bouchard et al., 1989 Roy et al., 1989 Laberge, 1989 Mathieu et al., 1990			Profondeur SAG : couple le plus fréquent de fondateurs présent dans 19/133 généalogies Hypothèse : entre 57 et 77 couples fondateurs au Saguenay 25 fondateurs dont 12 originaires du Perche 1 couple fondateur : Noël Simard et Marie-Madeleine Racine, mariés en 1661 à Château-Richer

TABLEAU 2 — Principaux résultats des études (suite)

MALADIE	ÉTUDE	RÉSULTATS		
		Consanguinité (* 0,0001)	Appareusement (* 0,0001)	Ancêtres et fondateurs communs
DYSTROPHIE OCULO-PHARYNGÉE	Tremblay-Tymczuk et al., 1992			1 couple fondateur : J. E.-M. B., mariés au Poitou en 1620
FIBROSE KYSTIQUE	Daigneault et al., 1991	7,58 (10,20-2,57-1,35)	4,16 (1,76-1,75-1,76)	
HÉMOCHROMA- TOSE	De Braekeleer et al., 1992a	91,02 (7,10-1,78-7,10)	19,62 (2,60-0,15-1,18)	1 ancêtre ayant vécu au début du XVIIIe siècle commun à 15 porteurs
HYPERCHOLES- TÉROLÉMIÉ	De Braekeleer, 1990b			16 couples de fondateurs originaires de l'Ouest de la France
HYPERCHYLO- MICRONÉMIE (ET MUTATIONS DU GÈNE DE LA LIPOPROTÉINE LIPASE)	De Braekeleer et al., 1991			11 fondateurs communs aux porteurs nés au SAG, Charlevoix, Québec, Portneuf (1 Suisse, 8 Perche, 2 ?) 109 fondateurs communs (incluant les 11 précédents) aux 5 porteurs de Beauce (principalement Perche et Normandie) 1 couple d'ancêtres mariés en Beauce en 1767 19 fondateurs communs aux 4 porteurs de Trois-Rivières, Bois-Francis (dont 5 Perche, 3 Saintongé)
	Bergeron et al., 1992 (M-188)			2 couples fondateurs (1 Ouest de la France, 1 peut-être de descendance écossaise); aucun ancêtre commun
	Dionne et al., 1992	8,22 (2,57-2,06-0,00)	26,36 (1,28-0,90-3,05)	
	Normand et al., 1992 (M-207)			16 individus (14 Nord-ouest de la France dont 10 du Perche, 2 ?)
	Dionne et al., 1993 (M-188, M-207)			M-188 : 2 couples fondateurs (1 Perche, 1 peut-être originaire d'Écosse); aucun ancêtre commun M-207 : 16 fondateurs (10 Perche, 2 Poitou, 1 Normandie, 1 Aunis, 2 ?); aucun ancêtre commun

MALADIE DE TAY-SACHS	De Braekeleer et al., 1992b	80 fondateurs (1 Suisse, 69 France dont 19 Normandic, 10 Poitou, 9 Aunis, 10 Île-de-France, 14 Perche et 10 ?) 10 ancêtres communs
PHÉNYLACÉTONURIE (MUTATIONS AU LOCUS DE LA PHÉNYLALANINE HYDROXYLASE)	Lyonnet et al., 1992 (mutation M1V)	53 fondateurs dont 19 originaires de Mortagne-Perche au début du XVII ^e siècle
POLYNEUROPATHIE SENSORIMOTRICE AVEC OU SANS AGÉNÉSIE DU CORPS CALLEUX	Andermann et al., 1976 De Braekeleer et al., 1993a	La plupart des familles se rattachent à un couple marié à Québec en 1657 22 fondateurs dont 3 Poitou, 11 Perche, 4 ? 22,79 (14,52-9,20-3,26) 4,19 (1,32-1,70-1,67)
RACHITISME VITAMINO-DEPENDANT	G. Bouchard et al., 1984 G. Bouchard et al., 1985 G. Bouchard et al., 1991 De Braekeleer et Larochele, 1991	Profondeur SAG : 84 couples d'ancêtres présents dans au moins 2 généalogies 17 fondateurs communs à 100 porteurs (1 Aunis, 3 Normandie, 10 Perche, 3 ?) 1 ancêtre commun né en 1624
TYROSINÉMIE	Laberge, 1969 G. Bouchard et al., 1984 G. Bouchard et al., 1985 G. Bouchard et al., 1991 De Braekeleer et Larochele, 1990	1 couple de fondateurs marié en Normandie autour de 1638 : Louis Gagné et Marie Michel 55 couples de porteurs reliés à Gagné-Michel; 2 autres couples fondateurs encore plus représentés Profondeur SAG : 84 couples d'ancêtres présents dans au moins 2 généalogies 16,93 † 7,16 (13,63-7,72-16,41) (2,52-3,49-2,50) 3,54 (1,46-1,65-1,59)

1. SAG : Saguenay. Deuxième colonne : certaines études qui traitaient les mêmes données ont été regroupées; le cas échéant, la mutation étudiée est indiquée entre parenthèses. Colonne «consanguinité» et «apparentement» : les chiffres entre parenthèses sont les résultats des groupes témoins. Colonne «Ancêtres et fondateurs communs» : les noms des fondateurs sont rapportés tels qu'ils sont mentionnés par les auteurs dans leurs travaux. † Consanguinité calculée à la profondeur de la Nouvelle-France mais seulement par rapport au couple ancêtre commun.

Ataxie de Friedreich. Les ancêtres des familles identifiées par Barbeau et ses collègues (1976) vivaient dans un petit village fondé en 1828, dans la région de Rimouski. La reconstitution généalogique laisse voir plusieurs mariages consanguins; les auteurs en concluent que ce village constituait un isolat géographique et génétique (Bouchard et al., 1979). Par contre, comme une des familles étudiées n'a pu être rattachée au couple ancêtre, il doit exister, selon les auteurs, une autre lignée de porteurs du gène de l'ataxie de Friedreich.

Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay. La consanguinité chez les couples porteurs du Saguenay est surtout de type éloigné, et l'ancêtre le plus fréquent est présent dans 10 des 116 généalogies. Cela indique que le gène a été introduit dans la région par plusieurs fondateurs. Si on remonte aux débuts de la colonie, les fondateurs identifiés sont communs à 264 des 265 porteurs obligatoires; une adoption non déclarée, une fausse paternité ou l'attribution d'un mauvais lien généalogique pourraient expliquer cette exception (De Braekeleer et al., 1993b). Les fondateurs originaires du Perche sont surreprésentés, ce qui est le cas pour plusieurs maladies récessives du Saguenay et de Charlevoix. Comme la maladie n'a pas été observée ailleurs dans le monde, les auteurs en concluent qu'une seule mutation est problématique à l'origine de l'ensemble des cas.

Bêta-thalassémie. Cette maladie se retrouve originellement dans le bassin méditerranéen. Un des couples fondateurs identifiés était originaire du Languedoc, dans le sud de la France. De plus, les mutations décrites dans le comté de Portneuf sont les deux mutations les plus courantes dans la population contemporaine du Languedoc (Kaplan et al., 1990).

Fibrose kystique. La prévalence élevée de cette maladie au Saguenay s'explique sans doute par un effet fondateur et par la dérive génétique (Daigneault et al., 1991). Comme les coefficients d'apparentement et de consanguinité sont bas, les auteurs en concluent que le gène doit être fréquent dans la région et doit avoir été introduit par plusieurs fondateurs.

Hémochromatose. Le coefficient de consanguinité était 17 fois plus élevé que dans les groupes témoins, et celui d'apparentement 15 fois plus élevé parmi les cas; ces chiffres sont beaucoup plus importants que pour toutes les autres maladies récessives étudiées dans la région du Saguenay. Les auteurs émettent l'hypothèse que cette situation pourrait être reliée à certaines caractéristiques de la nuptialité des porteurs du gène de cette maladie (De Braekeleer et al., 1992a).

Hyperchylomicronémie. Selon Dionne et al. (1993), comme on ne trouve pas, dans les généalogies, d'ancêtres communs nés au Québec, on peut en conclure que les deux mutations identifiées ont été introduites de l'extérieur. Ces auteurs soulignent que les deux couples fondateurs communs, identifiés pour la mutation M-188, sont présents dans les généalogies de plusieurs Canadiens français et se retrouvent comme fondateurs dans le cas d'autres maladies récessives de l'ouest du Québec. En ce qui concerne la mutation M-207, le Perche en serait le centre de diffusion, mais les auteurs ont déjà constaté que les fondateurs originaires du Perche étaient surreprésentés dans tous les désordres récessifs. Cela s'explique, notamment, par la descendance nombreuse de plusieurs de ces fondateurs. En effet, les Percherons représentaient 2,6 pour cent des 8500 fondateurs originaux, mais parmi les 50 couples les plus féconds de ce groupe, 14, soit plus du quart, étaient originaires du Perche (Dionne et al., 1993).

Maladie de Tay-Sachs. Plus de 80 fondateurs communs ont été identifiés, mais les auteurs sont portés à croire que la mutation provient d'un ancêtre né au Québec puisqu'elle n'a, à ce jour, jamais été vue chez un patient français. Parmi les 10 couples ancêtres identifiés, deux retiennent l'attention, car eux ou leurs enfants se sont établis dans la région du Bas-Saint-Laurent, qui semble être le centre de diffusion du gène, d'après la répartition géographique des personnes atteintes au Québec. Les auteurs supposent d'ailleurs que c'est seulement à «l'époque industrielle» que le gène se serait répandu à travers le Québec (De Braekeleer et al., 1992b).

Phénylcétonurie. La présence de cette maladie est sans doute le résultat d'un effet fondateur, du moins en ce qui concerne les individus porteurs de la mutation M1V. Mortagne, dans le Perche, serait le centre de diffusion de l'allèle M1V chez les Canadiens français (Lyonnet et al., 1992a).

Polyneuropathie sensorimotrice avec ou sans agénésie du corps calleux. L'étude de De Braekeleer et al. (1993a) montre qu'à l'échelle du Saguenay, le couple fondateur le plus représenté se retrouve dans 8 des 75 généalogies reconstituées; le gène a donc dû être introduit dans la région par plusieurs porteurs, provenant principalement de la région voisine de Charlevoix; la consanguinité éloignée et l'endogamie ont par la suite favorisé sa diffusion. Andermann et al. (1976, 1979) ont aussi observé que, bien que la plupart des cas contemporains soient détectés dans la région du Saguenay, toutes les familles

atteintes sont originaires des régions de Baie-Saint-Paul et de La Malbaie. La reconstitution généalogique à la profondeur de la Nouvelle-France indique, encore une fois, une forte surreprésentation de fondateurs percheros (De Braekeleer et al., 1993a).

Rachitisme vitamino-dépendant. L'étude du rachitisme dans le Nord-Est du Québec indique que la fréquence du gène doit être élevée, car la forte prévalence de la maladie ne peut s'expliquer par une consanguinité rapprochée chez les couples porteurs; il s'agirait donc plutôt d'un effet fondateur. À l'échelle de la Nouvelle-France, on a encore une fois identifié un nombre élevé de fondateurs originaires du Perche. Les auteurs soupçonnent cependant que cette observation s'expliquerait par une immigration précoce en Nouvelle-France et par une forte descendance (De Braekeleer et Larochelle, 1991).

Dans leur étude portant à la fois sur la tyrosinémie et sur le rachitisme vitamino-dépendant, Bouchard et ses collègues (1984, 1985, 1991) ont dénombré, pour chaque maladie et pour un groupe témoin, quelques couples fondateurs présents dans un grand nombre de généalogies; fait intéressant, ces couples sont les mêmes dans les trois groupes. Ils concluent que, dans le contexte démographique du Québec, il ne sera sans doute pas possible d'identifier un couple responsable de l'introduction d'un gène récessif délétère; la recherche devrait plutôt porter sur le «repérage de foyers ou d'agrégats de fondateurs géographiquement stratifiés et éventuellement associés non pas à une, mais à quelques génopathies» (Bouchard et al., 1991 : 325).

Tyrosinémie. En concluant son étude, Laberge (1969) fait remarquer que l'absence de mariages entre parents proches parmi les porteurs obligatoires sur lesquels son étude a porté contribue à faire augmenter la proportion de porteurs dans la population. Comme on a aussi observé cette absence de consanguinité rapprochée chez les couples porteurs dans la plupart des études sur les maladies récessives au Québec, ce phénomène s'applique sans doute à plusieurs maladies.

La fréquence élevée de cette maladie au Saguenay est probablement plutôt liée à un effet fondateur, et le gène a été introduit dans la région par plusieurs couples porteurs (De Braekeleer et Larochelle, 1990).

b) Les maladies dominantes

Chorée de Huntington. Après avoir identifié un couple ancêtre, Barbeau et al. (1964) ont effectué une étude contrôle pour vérifier si cette observation n'était pas liée à une très forte fécondité de ce couple et de ses descendants. Ils ont fait une sélection au hasard de huit familles non choréiques et n'en ont trouvé que deux qui comptaient J. Arch. parmi leurs ancêtres. Enfin, après avoir terminé leur étude, les auteurs ont eu connaissance de 53 nouveaux cas, dont 33 appartenaient à de nouvelles familles. Parmi ces derniers, 24 faisaient partie d'une famille américaine originaire du Québec. Toutes les nouvelles familles ont pu être rattachées au couple ancêtre.

Dystrophie myotonique. À la profondeur du Saguenay, entre 57 et 77 couples fondateurs auraient introduit le gène dans la région et, pour la majorité, ces couples étaient originaires de Charlevoix (Bouchard et al., 1988b, 1989). Laberge (1989) a calculé, à partir des généalogies de dix familles atteintes originaires du Saguenay, que seulement 22,4 pour cent des liens généalogiques ne conduisaient pas à la région de Charlevoix. Dans cette étude, Laberge a identifié, à la profondeur de Charlevoix, 25 fondateurs communs parmi lesquels se trouve sans doute le couple porteur original. Cette observation, ainsi que celle de la concentration régionale des malades et, sur le plan génétique, d'un déséquilibre de liaison avec l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'APOE chez les personnes atteintes, conduit l'auteur à conclure à l'homogénéité génétique de la maladie au Québec, du moins dans l'est de la province, et à l'existence d'un effet fondateur. Mathieu et al. (1990) ont publié les résultats de l'analyse des généalogies ascendantes de 88 familles sur plus de 14 générations. Ils ont identifié un couple ancêtre commun à toutes ces familles.

Dystrophie oculo-pharyngée. En 1966, Barbeau (rapporté dans Tremblay-Tymczuk et al., 1992) avait reconstruit les généalogies de 89 patients et identifié un couple ancêtre commun établi au Québec en 1648; ses recherches lui permettaient de croire que le centre de diffusion de la maladie, au Québec, avait été les comtés de l'Islet et de Montmagny. Tremblay-Tymczuk et al. (1992) ont identifié un autre couple ancêtre commun; cependant, ils ont aussi pu rattacher tous leurs sujets aux parents d'un des membres du couple retracé par Barbeau. Leur étude confirme le centre de diffusion du gène au Québec. Comme la maladie est très rare, il est probable que tous les individus atteints au Québec se rattachent à

une seule mutation, qui a pu se propager grâce à une fécondité élevée et à la dérive génétique.

Hypercholestérolémie. Le travail de reconstitution généalogique a été effectué sur les porteurs de la délétion de 10kb, qui est la plus courante au Québec et dont le centre de diffusion se situe dans le comté de Kamouraska; d'ailleurs, comme les mutations identifiées se rattachent toutes à des régions spécifiques du Québec, il est probable qu'elles sont toutes le résultat d'un effet fondateur (De Braekeleer, 1990b; Gagné et Moorjani, 1993; Davignon et Roy, 1993).

c) Maladie à composante héréditaire non déterminée

Anévrismes intracrâniens familiaux. Cantin et al. (1988) suggèrent un mode de transmission autosomal récessif en se basant sur les observations suivantes : l'identification de couples ancêtres communs, l'existence de plusieurs familles comportant deux personnes atteintes ou plus, la présence de malades des deux sexes et l'observation d'ascendants directs non atteints. De Braekeleer et al. (1996) formulent, quant à eux, l'hypothèse d'un ou plusieurs gènes à transmission autosomale dominante; ils ne peuvent cependant dire s'il s'agit d'un ou plusieurs gènes majeurs à pénétrance réduite ou d'un ou plusieurs gènes de susceptibilité.

LES ARTICLES COMPARATIFS PORTANT SUR PLUSIEURS MALADIES

Trois études publiées récemment présentent une analyse comparative des généalogies de divers groupes de patients (De Braekeleer et Dao, 1994a, 1994b; Heyer et Tremblay, 1995). Comme les articles de la section précédente, ces études avaient pour objectif de comprendre la dynamique démographique qui sous-tend l'origine et la diffusion des gènes délétères dans la population canadienne-française du Québec.

De Braekeleer et Dao (1994a) ont travaillé sur 21 maladies (il s'agit en fait de 19 maladies, mais, pour deux d'entre elles, on analyse séparément les patients porteurs de mutations différentes). Pour ce faire, ils ont repris les résultats obtenus dans l'étude de douze maladies (soit toutes les maladies mentionnées au tableau 1, sauf les anévrismes, l'ataxie de Friedreich, la chorée de Huntington, la fibrose kystique et l'hémochromatose) en y adjoignant des résultats d'analyse

portant sur sept maladies qui n'avaient fait l'objet d'aucune étude généalogique préalable. Ils ont ainsi retracé 249 fondateurs communs, le nombre par maladie variant de deux à 99, et presque la moitié des fondateurs étant représentés pour plus d'une maladie. Parmi les lieux d'origine de ces fondateurs, quatre provinces françaises étaient surreprésentées, dont le Perche, qui avait une contribution plus élevée que prévu pour 19 des 21 maladies.

Dans une étude subséquente, De Braekeleer et Dao (1994b) ont étudié en détail la question de la surreprésentation des Percherons parmi les fondateurs communs des différentes maladies héréditaires de la population d'origine française du Québec. Leur analyse leur a permis de constater que les fondateurs du Perche étaient, en moyenne, arrivés plus tôt, avaient plus souvent migré en groupes familiaux et avaient eu une descendance plus nombreuse. Tous ces phénomènes contribuent au fait qu'on les trouve plus souvent à la tête des généalogies et qu'il est difficile de définir leur contribution spécifique à l'introduction des gènes délétères au Québec.

Heyer et Tremblay (1995) ont calculé la probabilité de transmission des gènes de tous les fondateurs français venus en Nouvelle-France au XVIIe siècle et présents dans les généalogies de différents groupes de sujets originaires du Saguenay et atteints d'une des cinq pathologies suivantes : la tyrosinémie, l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay, la polyneuropathie sensorimotrice, la fibrose kystique et l'hémochromatose. Leur objectif était de comparer la contribution génétique de ces fondateurs à chacun des cinq groupes. Comme le soulignent les auteurs, cette contribution se définit comme un condensé des événements démographiques survenus chez les descendants d'un fondateur; la comparaison des contributions permet donc de voir si une dynamique démographique spécifique pourrait expliquer la fréquence élevée des maladies étudiées au Saguenay. De plus, les résultats de ces analyses ont été comparés à ceux qu'on avait obtenus pour un groupe témoin afin d'évaluer s'ils caractérisaient spécifiquement les personnes atteintes et leur famille ou s'ils étaient plutôt représentatifs de la population d'origine des patients. Il ressort de cette étude que la contribution des fondateurs arrivés au XVIIe siècle représente près de 80 pour cent du pool génique des sujets atteints et des témoins; cela s'explique par la contribution élevée d'un petit groupe de fondateurs dont la taille varie, mais qui sont sensiblement les mêmes pour tous les groupes de

patients et les témoins. Les auteurs en concluent que les gènes délétères ont probablement été introduits dans la population dès les débuts de la colonie et que l'existence d'un nombre restreint de fondateurs spécifiques à chaque maladie associée à une dynamique démographique particulière pourrait expliquer la fréquence actuelle des maladies étudiées. Ils se proposent donc d'entreprendre de nouvelles démarches qui pourraient conduire à l'identification de ces fondateurs.

LES ARTICLES DE SYNTHÈSE

Les objectifs et les caractéristiques

La plupart des articles de cette section ne comportent pas d'analyses généalogiques de sujets atteints de maladies spécifiques, mais les réflexions et conclusions qu'ils contiennent s'inspirent en partie des résultats obtenus dans le cadre des études décrites dans la première partie de notre exposé. Ils portent donc aussi principalement sur le Québec dans son ensemble et sur la région du Saguenay. Ils traitent de l'histoire du peuplement et de ses effets sur la structure du pool génique de la population d'origine canadienne-française. Ils analysent les différents éléments et événements qui ont contribué à conférer à cette population des caractères à la fois d'homogénéité et de diversité. Ils sont donc illustrés, notamment, par l'étude de la fréquence des maladies héréditaires et de leur distribution sur le territoire québécois. Les auteurs rendent aussi compte des facteurs explicatifs de cette fréquence et les mettent en relation avec les caractéristiques du peuplement (Bouchard, 1989, 1990, 1993; Bouchard et de Braekeleer, 1990b; Bouchard et al., 1988a; De Braekeleer, 1991; Gauvreau et Jetté, 1992; Gradie et Gauvreau, 1987).

Les résultats et leur interprétation

a) Structure du pool génique du Québec

Les premiers immigrants français provenaient de diverses régions de leur pays d'origine et étaient donc assez différents, notamment, au plan génétique. En se mariant entre eux, ils ont créé un nouveau pool génique très diversifié. Par la suite, les modalités du peuplement ont entraîné une sorte de division entre l'est et l'ouest de la province. En particulier, après 1760, la plupart des immigrants, pour la plupart d'origine autre que

française, se sont installés dans l'ouest du Québec (Bouchard, 1990), si bien que le pool génique de l'Ouest a conservé et même accru sa diversité, tandis que celui de l'Est aurait plutôt accentué des caractères d'homogénéité déjà présents. En effet, dans l'Est, les populations régionales se sont reproduites «dans un contexte d'endogamie assez prononcé à l'échelle de cette macro-région et même à l'échelle intra-régionale» (Bouchard, 1990).

b) Structure du pool génique du Saguenay

Entre 1840, date de l'ouverture de la région au peuplement européen, et 1910, les trois quarts des personnes qui ont immigré au Saguenay venaient de Charlevoix (Bouchard et al., 1991). Cette migration était la plupart du temps de type familial (Gradie et Gauvreau, 1987). En effet, des études ont montré qu'au moins 70 pour cent des migrants avaient un frère, une sœur ou un cousin du premier ou du second degré qui avait migré aussi (Bouchard, 1989). Il apparaît aussi que, pour différentes raisons, les immigrants de Charlevoix sont demeurés dans la région en plus grand nombre et ont eu une descendance plus nombreuse (De Braekeleer, 1991). Pour ces raisons, on considère que les habitants de Charlevoix et du Saguenay appartiennent au même ensemble sur le plan génétique (Bouchard et al., 1991). À partir de la fin du XIXe siècle, les lieux de provenance des immigrants arrivant au Saguenay se sont multipliés, ce qui a introduit certains éléments de diversité dans le bassin génétique de la région (Bouchard et al., 1988a).

c) Facteurs explicatifs de la fréquence et de la distribution des maladies héréditaires

Le «clivage» entre l'est et l'ouest du Québec se reflète, notamment, dans le type de maladies génétiques propre à chacun des deux sous-ensembles : il existe dans l'Est des maladies qui ne se voient pas ou guère ailleurs, alors que les principales maladies identifiées dans l'Ouest sont celles que l'on observe dans la plupart des populations caucasiennes (Bouchard, 1990, 1993).

À l'échelle du Québec, on peut parler d'un effet fondateur, c'est-à-dire d'«un prélèvement migratoire, sans doute non représentatif de l'ensemble de la population française» (Bouchard, 1993 : 501), qui a formé en Nouvelle-France une nouvelle population ayant une composition génétique diffé-

rente. On estime aujourd'hui qu'environ 10 000 de ces fondateurs se sont véritablement implantés et ont eu une descendance. Dans cette population, une autre sélection s'est opérée vers la fin du XVIIe siècle, un courant de migration en provenance de la région de Québec donnant naissance à la population de Charlevoix. Enfin, à partir de 1840, il y a eu un mouvement migratoire partant de Charlevoix pour aller peupler le Saguenay. Il n'est pas certain que l'on puisse, dans ces deux derniers cas, parler d'effet fondateur au sens strict (Gradie et Gauvreau, 1987). Cependant, du moins dans le cas de Charlevoix, il semble qu'une immigration qui se serait arrêtée très tôt ait entraîné une homogénéisation du bassin génétique suivant le modèle de l'effet fondateur (Bouchard et al., 1988a). Ce phénomène, ainsi que les déplacements internes des XVIIIe et XIXe siècles, aurait favorisé la diffusion des gènes délétères dans l'ensemble de la région (Bouchard et al., 1988a; Gauvreau et Jetté, 1992).

Le mode de formation de la population du Saguenay expliquerait que les recherches indiquent toujours que les gènes délétères ont été introduits dans la région par plusieurs individus, et non par un ou quelques couples fondateurs (Bouchard et al., 1988a). D'après certains calculs, il semble que, sur 100 immigrants venus de Charlevoix, plus du tiers étaient porteurs des gènes délétères associés à la région (Bouchard et al., 1985). En ce qui concerne la diffusion de ces gènes à l'échelle régionale, les études ont montré qu'elle s'explique principalement par l'endogamie, par une fécondité très élevée et par les migrations interrégionales (Bouchard, 1989). L'étude de la consanguinité a permis de constater que la consanguinité rapprochée ne pouvait absolument pas expliquer la fréquence élevée des maladies récessives. Par contre, la consanguinité éloignée, observée chez plusieurs couples porteurs, reflète le mode de formation de la population régionale; combinée à l'incidence élevée de certaines maladies récessives, elle témoigne de la relative homogénéité du bassin génétique saguenayen contemporain (Bouchard, 1989).

CONCLUSION

Il ressort des travaux conduits à ce jour que l'effet fondateur et les phénomènes de dérive génétique et de consanguinité éloignée qu'il entraîne ont joué un rôle important dans l'apparition et la diffusion de plusieurs maladies héréditaires

au Québec et influencé la structure et l'évolution du pool génique de la population canadienne-française. Dans plusieurs études, on a pu identifier des fondateurs potentiellement responsables de l'introduction d'un ou de certains gènes délétères. Cependant, très peu d'auteurs ont établi des comparaisons avec un groupe témoin afin de vérifier si leurs résultats relatifs aux fondateurs concernaient de façon particulière les sujets de leur recherche ou plutôt l'ensemble de la population dont provenaient ces derniers. Une des rares études à l'avoir fait démontre que la recherche d'ancêtres et de fondateurs communs spécifiques aux diverses maladies héréditaires présentes au Québec est une tâche complexe, notamment à cause de l'histoire du peuplement (Heyer et Tremblay, 1995).

Il faudra vraisemblablement travailler à diverses profondeurs générationnelles afin d'identifier des ancêtres qui seraient à la fois communs aux individus atteints d'une maladie particulière et spécifiques à ce groupe comparativement à des sujets atteints de maladies différentes ou à des groupes témoins. Les études généalogiques portant sur des populations régionales devraient aussi augmenter en nombre et se diversifier, ce qui permettrait d'effectuer des analyses dans une perspective de comparaisons interrégionales.

Enfin, les développements de la génétique moléculaire, notamment l'identification d'allèles mutants responsables de l'apparition de certaines maladies, permettent d'approfondir certaines analyses et de préciser nos connaissances sur l'origine et la diffusion des gènes délétères au Québec, voire sur certains éléments de l'histoire de la population. Ainsi, récemment, l'identification d'une mutation du gène de la phénylalanine hydroxylase — responsable de l'apparition de la phénylcétonurie — et la recherche des fondateurs français de cette mutation ont conduit à la découverte de trois familles bretonnes porteuses de la mutation; cependant, la mutation n'a été retrouvée nulle part ailleurs en France. Une analyse des généalogies des patients canadiens-français porteurs de la mutation a permis, quant à elle, d'identifier 53 fondateurs communs, dont aucun n'est originaire de Bretagne. Cette situation a suggéré quelques hypothèses originales, dont celle d'une origine commune des deux groupes, liée aux migrations de retour chez les pionniers français du XVIIe siècle (Lyonnet et al., 1992a, 1992b). L'avenir pourrait donc réserver des pistes de recherche fort intéressantes...

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANDERMANN, E., F. ANDERMANN, S. CARPENTER, G. KARPATI, A. EISEN, D. MELANÇON et J. BERGERON, 1976. «Familial agenesis of the corpus callosum with sensorimotor neuropathy: A new autosomal recessive syndrome originating in Charlevoix county», *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 3 : 155.
- ANDERMANN, E., F. ANDERMANN, D. BERGERON, P. LANGEVIN, R. NAGY et J. BERGERON, 1979. «Familial agenesis of the corpus callosum with sensorimotor neuropathy: Genetic and epidemiological studies of over 170 patients», *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 6 : 400.
- BARBEAU, A., C. COITEAUX, J. G. TRUDEAU et G. FULLEIM, 1964. «La chorée de Huntington chez les Canadiens français : étude préliminaire», *L'Union médicale du Canada*, 93 : 1178-1183.
- BARBEAU, A., M. LE SIÈGE, G. BRETON, R. COALLIER et J. P. BOUCHARD, 1976. «Friedreich's Ataxia: Preliminary results of some genealogical research», *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 3, 4 : 303-306.
- BERGERON, J., T. NORMAND, A. BHARUCHA, M. R. VEN MURTHY, P. JULIEN, C. GAGNÉ, C. DIONNE, M. DE BRAEKELEER, D. BRUN, M. R. HAYDEN et P. J. LUPIEN, 1992. «Prevalence, geographical distribution and genealogical investigations of mutation 188 of lipoprotein lipase gene in the French Canadian population of Québec», *Clinical Genetics*, 41 : 206-210.
- BOUCHARD, G., 1989. «Population studies and genetic epidemiology in Northeast Québec », *Canadian Studies in Population*, 16, 1 : 61-86.
- BOUCHARD, G., 1990. «Structures démographiques et génopathies dans la population québécoise», *Actes du colloque sur la génétique médicale au Québec (Fonds de la recherche en santé du Québec)*. Montréal, FRSQ : 68-86.
- BOUCHARD, G., 1993. «Fichier de population, démographie historique et maladies héréditaires au Québec. Survol de recherches récentes», Dans M.-M. GALTEAU, J. HENRY et G. SIEST, dir. *Biologie prospective. Comptes rendus du 8ème colloque de Pont-à-Mousson*. Montrouge, John Libbey Eurotext : 499-504.
- BOUCHARD, G., et M. DE BRAEKELEER, dir., 1990a. *Histoire d'un génome. Population et génétique dans l'est du Québec*. Sillery, Presses de l'Université du Québec.
- BOUCHARD, G., et M. DE BRAEKELEER, 1990b. «Mouvements migratoires, effets fondateurs et homogénéisation génétique», dans G. BOUCHARD et M. DE BRAEKELEER, dir. *Histoire d'un génome. Population et génétique dans l'est du Québec*. Sillery, Presses de l'Université du Québec : 323-342.

- BOUCHARD, G., C. LABERGE, C. R. SCRIVER, F. GLORIEUX, M. DECLOS, L. BERGERON, J. LAROCHELLE et S. MORTEZAI, 1984. «Étude démographique et généalogique de deux maladies héréditaires au Saguenay», *Cahiers québécois de démographie*, 13, 1 : 117-137.
- BOUCHARD, G., C. LABERGE et C. SCRIVER, 1985. «La tyrosinémie héréditaire et le rachitisme vitamino-indépendant au Saguenay. Une approche génétique et démographique», *L'Union médicale du Canada*, 114 : 633-636.
- BOUCHARD, G., C. LABERGE et C. SCRIVER, 1988a. «Reproduction démographique et transmission génétique dans le Nord-Est de la province de Québec (18e-20e s.)», *European Journal of Population/Revue européenne de démographie*, 4 : 39-67.
- BOUCHARD, G., R. ROY, M. DECLOS, K. KOULADJIAN et J. MATHIEU, 1988b. «La diffusion du gène de la dystrophie myotonique au Saguenay (Québec)», *Journal de génétique humaine*, 36, 3 : 221-237.
- BOUCHARD, G., R. ROY, M. DECLOS, J. MATHIEU et K. KOULADJIAN, 1989. «Origin and diffusion of the myotonic dystrophy gene in the Saguenay region», *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 16 : 119-122.
- BOUCHARD, G., C. LABERGE et C. SCRIVER, 1991. «Comportements démographiques et effets fondateurs dans la population du Québec (XVIIe-XXe siècles)», dans *Historiens et populations, Liber Amicorum Etienne Hélin*. Louvain-la-Neuve, Academia : 319-330.
- BOUCHARD, J.-P., A. BARBEAU, R. BOUCHARD et R. W. BOUCHARD, 1978. «Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay», *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 5 : 61-69.
- BOUCHARD, J. P., A. BARBEAU, R. BOUCHARD, M. PAQUET et R. W. BOUCHARD, 1979. «A cluster of Freidreich's ataxia in Rimouski», *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 6 : 205-208.
- CANTIN, L., J. MATHIEU, M. DE BRAEKELEER et A. VIGNEAULT, 1988. «Anévrysmes intracrâniens familiaux : étude de 9 familles saguenayennes», *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 15 : 194-195.
- CHARBONNEAU, H., et N. ROBERT, 1987. «Origines françaises de la population canadienne, 1608-1759» (planche 45), dans R. COLE HARRIS, dir. *Atlas historique du Canada, vol. I : Des origines à 1800*. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal.
- CHARBONNEAU, H., B. DESJARDINS, A. GUILLEMETTE, Y. LANDRY, J. LÉGARÉ et F. NAULT, 1987. *Naissance d'une population. Les Français établis au Canada au XVIIe siècle*. Paris et Montréal, Institut national d'études démographiques et Les Presses de l'Université de Montréal.

- DAIGNEAULT, J., G. AUBIN, F. SIMARD et M. DE BRAEKELEER, 1991. «Genetic epidemiology of cystic fibrosis in Saguenay-Lac-St-Jean (Québec, Canada)», *Clinical Genetics*, 40 : 298-303.
- DAVIGNON, J., et M. ROY, 1993. «Familial hypercholesterolemia in French-Canadians: taking advantage of the presence of a "founder effect"», *American Journal of Cardiology*, 72 : 6D-10D.
- DE BRAEKELEER, M., 1990a. «Les gènes délétères», dans G. BOUCHARD et M. DE BRAEKELEER, dir. *Histoire d'un génome. Population et génétique dans l'est du Québec*. Sillery, Presses de l'Université du Québec : 343-364.
- DE BRAEKELEER, M. 1990b. «Les maladies autosomales dominantes», dans G. BOUCHARD et M. DE BRAEKELEER, dir. *Histoire d'un génome. Population et génétique dans l'est du Québec*. Sillery, Presses de l'Université du Québec : 397-408.
- DE BRAEKELEER, M., 1991. «Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Québec, Canada)», *Human Heredity*, 41 : 141-146.
- DE BRAEKELEER, M., et J. LAROCHELLE, 1990. «Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean», *American Journal of Human Genetics*, 47 : 302-307.
- DE BRAEKELEER, M., et J. LAROCHELLE, 1991. «Population genetics of vitamin D-dependant rickets in northeastern Québec», *Annals of Human Genetics*, 55 : 283-290.
- DE BRAEKELEER, M., et T. DAO, 1994a. «Hereditary disorders in the French Canadian population of Quebec. I- In search of founders», *Human Biology*, 66 : 205-223.
- DE BRAEKELEER, M., et T. DAO, 1994b. «Hereditary disorders in the French Canadian population of Quebec. II- Contribution of Perche», *Human Biology*, 66 : 225-249.
- DE BRAEKELEER, M., C. DIONNE, C. GAGNÉ, P. JULIEN, D. BRUN, M. R. VEN MURTHY et P. J. LUPIEN, 1991. «Founder effect in familial hyperchylomicronemia among French Canadians of Quebec», *Human Heredity*, 41 : 168-173.
- DE BRAEKELEER, M., A. VIGNEAULT et H. SIMARD, 1992a. «Population genetics of hereditary hemochromatosis in Saguenay-Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada)», *Annales de génétique*, 35, 4 : 202-207.
- DE BRAEKELEER, M., P. HECHTMAN, E. ANDERMANN et F. KAPLAN, 1992b. «The French Canadian Tay-Sachs disease deletion mutation: identification of probable founders», *Human Genetics*, 89 : 83-87.
- DE BRAEKELEER, M., A. DALLAIRE et J. MATHIEU, 1993a. «Genetic epidemiology of sensorimotor polyneuropathy with or without agenesis of the corpus callosum in northeastern Quebec», *Human Genetics*, 91 : 223-227.

- DE BRAEKELEER, M., F. GIASSON, J. MATHIEU, M. ROY, J. P. BOUCHARD et K. MORGAN, 1993b. «Genetic epidemiology of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay in northeastern Quebec», *Genetic Epidemiology*, 10 : 17-25.
- DE BRAEKELEER, M., L. PÉRUSSE, L. CANTIN, J.-M. BOUCHARD et J. MATHIEU, 1996. «A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay-Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada)», *Annals of Human Genetics*, 60 : 99-104.
- DIONNE, C., C. GAGNÉ, P. JULIEN, M. R. V. MURTHY, M. LAMBERT, G. ROEDERER, J. DAVIGNON, M. R. HAYDEN, P. J. LUPIEN et M. DE BRAEKELEER, 1992. «Genetic epidemiology of lipoprotein lipase deficiency in Saguenay-Lac-St-Jean (Québec, Canada)», *Annales de génétique*, 35, 2 : 89-92.
- DIONNE, C., C. GAGNÉ, P. JULIEN, M. R. MURTHY, G. ROEDERER, J. DAVIGNON, M. LAMBERT, D. CHITAYAT, R. MA, H. HENDERSON et al., 1993. «Genealogy and regional distribution of lipoprotein lipase deficiency in French-Canadians of Quebec», *Human Biology*, 65 : 29-39.
- GAGNÉ, C., et S. MOORJANI, 1993. «Deux maladies lipidiques héréditaires au Québec : l'hypercholestérolémie familiale et l'hyperchylomicronémie familiale», *L'Ancêtre*, 20, 1 : 15-20.
- GAUVREAU, D., et R. JETTÉ, 1992. «Histoire démographique et génétique humaine dans une région du Québec avant 1850», *Annales de démographie historique* : 245-267.
- GRADIE, M., et D. GAUVREAU, 1987. «Migration and hereditary disease in the Saguenay population of Eastern Quebec», *International Migration Review*, 21 : 592-608.
- HEYER, E., et M. TREMBLAY, 1995. «Variability of the genetic contribution of Quebec population founders associated to some deleterious genes», *American Journal of Human Genetics*, 56 : 970-978.
- KAPLAN, F., G. KOKOTSIS, M. DE BRAEKELEER, K. MORGAN et C. SCRIVER, 1990. «Bêta-Thalassemia genes in French-Canadians: haplotype and mutation analysis of Portneuf chromosomes», *American Journal of Human Genetics*, 46 : 126-132.
- LABERGE, C., 1969. «Hereditary tyrosinemia in a French Canadian isolate», *American Journal of Human Genetics*, 21 : 36-45.
- LABERGE, C., 1989. «Myotonic dystrophy in Quebec: geographical distribution and concept of genetic homogeneity», *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 16 : 123-128.
- LYONNET, S., D. MELLE, M. DE BRAEKELEER, R. LAFRAMBOISE, F. REY, S. W. M. JOHN, M. BERTHELOU, J. BERTHELOT, H. JOURNEL, B. LE MAREC, P. PARENT, L. DE PARSCAU, J.-M. SAUDUBRAY, R. ROZEN, J. REY, A. MUNNICH et C. SCRIVER, 1992a. «Time and space clusters of the French-

- Canadian MIV phenylketonuria mutation in France», *American Journal of Human Genetics*, 51 : 1191-1196.
- LYONNET, S., D. MELLE, F. REY, J. REY, A. MUNNICH et C. R. SCRIVER, 1992b. «La phénylcétonurie, du golfe du Morbihan à l'estuaire du Saint-Laurent... Un marqueur de démographie historique inattendu !», *Médecine/Sciences*, 8 : 841-842.
- MATHIEU, J., M. DE BRAEKELEER et C. PRÉVOST, 1990. «Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Québec, Canada)», *Neurology*, 40 : 839-842.
- MORIN, C., G. MITCHELL, J. LAROCHELLE, M. LAMBERT, H. OGIER, B. H. ROBINSON et M. DE BRAEKELEER, 1993. «Clinical, metabolic, and genetic aspects of cytochrome C oxidase deficiency in Saguenay-Lac-Saint-Jean», *American Journal of Human Genetics*, 53 : 488-496.
- NORMAND, T., J. BERGERON, T. FERNANDEZ-MARGALLO, A. BHARUCHA, M. R. VEN MURTHY, P. JULIEN, C. GAGNÉ, C. DIONNE, M. DE BRAEKELEER, R. MA, M. R. HAYDEN et P. J. LUPIEN, 1992. «Geographic distribution and genealogy of mutation 207 of the lipoprotein lipase gene in the French Canadian population of Québec», *Human Genetics*, 89 : 671-675.
- ROY, R., M. DECLOS, G. BOUCHARD et J. MATHIEU, 1989. «La reproduction des familles touchées par la dystrophie de Steinert au Saguenay (Québec), 1885-1971 : paramètres démographiques», *Genus*, 45, 3-4 : 65-82.
- TREMBLAY-TYMCZUK, S., J. MATHIEU, K. MORGAN, J.-P. BOUCHARD et M. DE BRAEKELEER, 1992. «Étude généalogique de la dystrophie oculo-pharyngée au Saguenay-Lac-Saint-Jean, Québec, Canada», *Revue neurologique*, 148 : 601-604.

RÉSUMÉ — ABSTRACT — RESUMEN

VÉZINA Hélène — DÉMOGRAPHIE GÉNÉTIQUE ET MALADIES HÉRÉDITAIRES
AU QUÉBEC : L'ÉTAT DES RECHERCHES

Ce texte présente une revue des études de démographie génétique réalisées au Québec dans un contexte médical — c'est-à-dire consacrées à des populations d'individus atteints de pathologies transmises héréditairement — et spécialement des travaux comportant une analyse des généalogies ascendantes de ces individus. L'objectif général de ces études est de comprendre et d'expliquer la dynamique démographique qui sous-tend l'origine et la diffusion des gènes responsables des maladies héréditaires dans la population canadienne-française du Québec. Leurs conclusions concernent principalement la présence ou l'absence d'un effet fondateur, l'existence d'une consanguinité de type rapproché ou éloigné et l'origine possible des gènes délétères chez les fondateurs de la population. Ces facteurs sont mis en relation avec les caractéristiques du peuplement du Québec et de certaines de ses régions.

VÉZINA Hélène—THE CURRENT STATUS OF RESEARCH ON GENETIC
DEMOGRAPHY AND HEREDITARY DISEASES IN QUEBEC

This article reviews studies conducted in Quebec on genetic demography in a medical context—i.e. studies on populations composed of individuals with heritable disorders—especially studies that include an analysis of the genealogies of these individuals. The main purpose of these studies is to understand and explain the demographic dynamics underlying the origin and spread of genes responsible for hereditary diseases in Quebec's French-Canadian population. Their conclusions generally concern the presence or absence of a founder effect, the existence of a close or remote consanguinity, and the possible origin of deleterious genes among the population's founders. These factors are related to characteristics observed in the populating of Quebec and certain of its regions.

VÉZINA Hélène — DEMOGRAFÍA GENÉTICA Y ENFERMEDADES HEREDITARIAS:
ESTADO DE LAS INVESTIGACIONES

Este texto presenta una revista de los estudios de demografía genética que se han realizado en Quebec en un contexto médico — es decir, dedicados a poblaciones de individuos afectados por patologías transmitidas hereditariamente — y presenta especialmente trabajos que comprenden un análisis de las genealogías ascendientes de dichos individuos. El objetivo general de estos estudios es comprender y explicar la dinámica demográfica del origen y la difusión de los genes responsables de las enfermedades hereditarias en la población canadiense-francesa de Quebec. Las conclusiones abordan principalmente la presencia o la ausencia de un efecto fundador, la existencia de

RÉSUMÉ — ABSTRACT — RESUMEN

consanguineidad de tipo cercano o lejano, y el origen posible de genes deletéreos en los fundadores de la población. Se ponen en relación estos factores con las características de asentamiento en Quebec y de algunas de sus regiones.