

L'apparentement génétique au Québec : risques pour la descendance

Consanguineous Mating in Québec : Risks to Progeny

Pierre Philippe

Volume 9, numéro 3, 1985

Parentés au Québec

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/006294ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/006294ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Département d'anthropologie de l'Université Laval

ISSN

0702-8997 (imprimé)

1703-7921 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Philippe, P. (1985). L'apparentement génétique au Québec : risques pour la descendance. *Anthropologie et Sociétés*, 9(3), 177–195.
<https://doi.org/10.7202/006294ar>

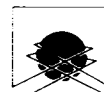
Résumé de l'article

RÉSUMÉ

L'apparentement génétique au Québec : Risques pour la descendance

L'article discute du rôle joué par la parenté génétique révélée par la consanguinité sur les gènes récessifs et co-dominants à partir d'exemples puisés parmi les travaux d'épidémiologie génétique faits au Québec. La question du rôle des mariages consanguins et des unions incestueuses sur l'origine de la culture et dans la genèse des institutions médico-sociales nouvelles québécoises est abordée. L'on montre que l'histoire familiale est un indicateur de risque pour la descendance infiniment plus précieux que l'existence d'un mariage consanguin à moins qu'il ne soit imbriqué dans une histoire familiale positive. Les causes présumées de la fréquence élevée de certains gènes dans des régions à forte endogamie comme le Saguenay/Lac St-Jean sont présentées.

L'APPARENTEMENT GÉNÉTIQUE AU QUÉBEC: RISQUES POUR LA DESCENDANCE



Pierre Philippe

La question des risques de l'apparentement génétique nous situe d'emblée au cœur de la problématique du passage de la nature à la culture. Ouvrons le célèbre manuel de génétique médicale écrit par Thompson et Thompson (1980) à la page 63, on y lit ceci : « The effect of inbreeding in producing homozygous recessives is the biological basis of the prohibition of cousin marriage in many societies ». On pourrait discuter longtemps des effets délétères pour la santé des mariages entre cousins germains et ceci sans se mettre d'accord sur l'opportunité d'en faire un mobile social important du passage de la nature à la culture. Que les effets délétères des mariages consanguins soient responsables dans les sociétés avancées de l'évitement de semblables unions, nul n'en disconvient. Mais il serait difficile d'inculper sur une base objective les mariages entre cousins germains et leurs effets observables qui rendent compte, selon des estimations établies sur quelques séries de données, d'un accroissement du risque d'au plus 1% (Fraser et Biddle 1976); y reconnaître la condition de la culture serait certainement téméraire. Tout au plus peut-on concéder que l'évitement des mariages consanguins puisse constituer un prolongement culturel spécialisé de notre société technique, c'est-à-dire une sorte d'émergence à la fois institutionnelle et contingente d'une donnée vers « nature ».

▣ Le risque biologique à l'origine de la prohibition de l'inceste ?

La question de la prohibition de l'inceste qui, comme chacun le sait, a été appelée à constituer le point de départ de la culture, pourrait offrir une alternative plus satisfaisante, au moins à première vue. Que les unions incestueuses à cause de leur apparentement plus élevé représentent un risque également plus élevé ne fait pas d'objection, et il apparaît même vraisemblable que la simple observation des rejetons issus de telles unions, vu leur effet dévastateur sur la descendance, ait pu constituer les premiers motifs de l'évitement. Malgré cela, l'argumentation ne semble pas résis-

ter à une analyse même sommaire. D'une part, l'histoire des premières théories (« l'emboîtement des germes ») élaborées pour expliquer les mécanismes de la formation du nouveau-né à partir de l'union d'un homme et d'une femme nous indique que l'observation (non scientifique) ne peut pas s'imposer comme guide valable de l'inférence mécanistique (Rostand et Tétry 1962). Par conséquent, le lien entre les problèmes de santé du nouveau-né et le type d'union qui a pu les occasionner apparaît ténu et difficile à soutenir. Ceci ne signifie pas que les unions incestueuses soient sans conséquences, bien au contraire. Seulement, même pour la science épidémiologique actuelle, la part des effets délétères de semblables unions qui revient au facteur génétique n'émerge pas spontanément. Ainsi, Baird et McGillivray (1982), dans une étude de 21 cas d'inceste, rapportent que près de la moitié montrait des signes de malformations. Cependant la proportion qui revient aux conditions socio-sanitaires n'est pas claire; on peut, en effet, faire l'hypothèse que l'appréhension de donner naissance à un rejeton issu d'une union incestueuse et donc indésiré, puisse donner lieu à des tentatives d'avortements — et induire des malformations —, s'inscrire dans des conditions de grossesse inacceptables et socialement à risque, ou prévaloir dans des milieux socio-économiques qui laissent à désirer sur le plan de l'hygiène maternelle, sans compter le jeune âge des mères qui constitue à lui seul un facteur de risque non négligeable souvent associé aux cas d'inceste. De plus, le niveau empirique du risque peut même avoir résulté d'une inflation, biais de sélection du matériel étudié avec, comme conséquence, la détection privilégiée de rejetons malformés. En somme, le risque de telles unions est probablement élevé d'un point de vue empirique et, nonobstant les biais d'observation, il est certainement plus élevé que celui qui prévaut dans un mariage entre cousins germains.

Si l'appréhension d'un risque aussi faible que celui des mariages entre cousins germains est invraisemblable pour expliquer la naissance de la culture, il pourrait en être également ainsi pour les unions incestueuses qui semblent pourtant présenter un risque pour le moins détectable. Mais qu'en était-il tout au début, quand les milieux socio-sanitaires généralement défavorisés constituaient la norme plutôt que l'exception ? Pouvait-on, dès cette époque, véritablement évaluer les chances de survie d'un nouveau-né ? Pouvait-on raisonnablement rapporter des malformations à un effet génétique quelconque alors qu'un grand nombre de nouveau-nés devaient être affligés de malformations d'origine socio-sanitaire ? Quelle était alors la véritable part du facteur génétique ? Tout porte à croire qu'il devait être fortement dilué à cette époque et, par conséquent, inséparable de l'ensemble des facteurs responsables des faibles chances de survie et d'altération à la santé du nouveau-né. Au terme de ces brèves considérations, nous devons conclure à la faiblesse de l'hypothèse de départ, et qu'il y a bien peu de chances que la culture ait pu naître de la reconnaissance des effets délétères des unions incestueuses et encore moins de ceux des mariages entre cousins germains. Néanmoins, dans nos sociétés plus techniques, l'hypothèse que les mariages entre cousins germains ont été évités pour des raisons

de tares biologiques est certainement défendable. Mais évitons de confondre la situation actuelle avec les conditions qui prévalaient à des époques plus reculées.

▣ Le risque biologique et ses conséquences sociales au Québec

Bien que le fait biologique ne puisse servir aux ethnologues pour expliquer la naissance de la culture, il reste que le facteur génétique constitue pour nos sociétés évoluées un objet particulièrement important de genèses sociales et culturelles nouvelles. En effet, les conséquences délétères des mariages entre cousins germains et, *a fortiori*, des unions incestueuses vont modeler nos institutions médico-sociales et déterminer dans une certaine mesure nos valeurs.

Bien que le risque des unions consanguines reste faible en valeur absolue, le retrait progressif des principaux facteurs exogènes (infections) à l'origine des problèmes de santé du nouveau-né a porté les facteurs endogènes au premier plan des considérations socio-politiques. On peut en effet observer que des raisons génétiques sont à l'origine du tiers des admissions en pédiatrie à l'Hôpital des Enfants de Montréal (Scriver, Neal, Saginur et Clow 1973); la même situation prévaut ailleurs dans le monde. Notre société a donc dû s'ajuster et modeler son système de santé d'une façon bien particulière, afin d'être en mesure de faire face aux nouveaux défis. C'est la raison pour laquelle — et le Québec est particulièrement en avance à cet égard — on a implanté au Québec un Réseau de médecine génétique qui permet, entre autres, de dépister tous les nouveau-nés atteints de quelques-unes des maladies héréditaires du métabolisme les plus fréquentes (au Québec) (Grenier, Morissette, Dussault, Laberge et Gagné 1980). De plus, un réseau étendu de diagnostic et de conseil génétique est disponible pour l'ensemble des maladies héréditaires, au service entre autres des femmes âgées de plus de 35 ans pour qui les risques de concevoir un enfant atteint de mongolisme sont élevés (Dallaire, Melançon, Potier, Gagnon, Boisvert et Lortie 1982); le système offre également la possibilité de dépister les maladies héréditaires typiques des groupes ethniques les plus à risque, comme la thalassémie chez les Méditerranéens et la maladie de Tay-Sachs dans la population juive Ashkenazes (Scriver, Laberge, Clow et Fraser 1978). La médecine génétique est une institution nouvelle au Québec dont l'origine tient aux conditions particulières du pool génétique de la population, et au déclin de la part des maladies dues aux conditions environnementales.

L'apparement génétique contribue aussi à déterminer des valeurs nouvelles. Le domaine de la reproduction et des attitudes face aux enfants malformés et aux avortements thérapeutiques sont particulièrement sensibles à la montée des nouvelles considérations en matière génétique. Doit-on ou non continuer à se reproduire quand le risque pour la descendance est élevé ? quand une sœur ou un frère est atteint d'une maladie génétique

grave ? Quelle perception nouvelle aura-t-on des enfants à naître en bonne santé ? avec une maladie dans des familles aux prises avec un gène délétère ou létal ? Quelle est l'attitude face au risque en soi ? La perception des handicapés change-t-elle ? Autant de considérations socio-culturelles nouvelles qui émergent de l'intérêt récent pour les questions génétiques dans notre société.

Le présent article a pour but de déterminer le risque des unions consanguines, origine de certaines préoccupations médico-sociales québécoises récentes. Plus spécifiquement, nous nous attacherons à la mesure du risque de la consanguinité et à sa comparaison avec les risques qu'on peut établir en tenant compte de l'histoire familiale.

▣ Les marqueurs de l'apparentement génétique

Il existe plusieurs manières de mesurer l'apparentement génétique. Toutes ne pourront être abordées dans le cadre de cet article. Le Tableau 1 présente les principales. L'apparentement génétique se mesure à l'aide d'indicateurs; le mieux connu des ethnologues est certes la consanguinité qui caractérise l'union de parents proches comme les cousins germains et les cousins issus de germains. Il est particulièrement approprié dans les cas de risques associés aux gènes récessifs¹. D'autre part, les indicateurs de la parenté génétique en tant que telle sont utiles pour l'appréhension des risques dans le cas d'un gène dominant, co-dominant ou pour des polygènes; et l'histoire familiale reste importante pour tous les types de caractère qu'ils soient récessifs, dominants, liés-au-sexe, etc... Quand elle peut être utilisée, elle donne une indication infiniment plus précise des risques encourus. Elle est l'instrument de prédilection des généticiens appelés à fournir un conseil en pratique clinique.

On peut envisager des études à partir de la combinaison de la plupart des indicateurs avec toute une panoplie de caractères. Ceux-ci ne sont pas nécessairement représentés par des maladies; il peut également s'agir de caractères exprimant la normalité. Néanmoins, les caractères doivent être biologiques. Quant aux niveaux d'appréhension du risque, il peut être déterminé, soit pour un individu particulier, soit pour une population; il s'entend alors comme une probabilité.

¹ Les pedigrees modèles relatifs à différents types de gènes seront présentés plus loin.

TABEAU 1
Marqueurs de l'apparentement génétique

<i>Indicateurs</i>	<i>Niveaux</i>	<i>Caractères</i>
Consanguinité	Population	Gènes récessifs
Parenté	Individu	Gènes co-dominants
Histoire familiale		Gènes dominants
		Gènes liés-au-sexe
		Polygènes

▣ Des modèles-types de pedigrees

La Figure 1 illustre deux pedigrees-types. Il y a d'abord (A) le pedigree qui retrace la ségrégation intra-familiale d'un gène récessif dont l'effet délétère s'actualise par la réunion de deux gènes identiques suite à un mariage entre cousins germains. Dans ce pedigree, l'individu I-2 est porteur d'un gène récessif (puisque le gène est récessif, I-2 n'exprime pas le caractère); il est l'ancêtre commun de III-3 et III-4, eux-mêmes cousins germains. Le gène récessif s'est transmis d'une génération à la suivante pour apparaître en double dose chez l'un des rejetons du mariage consanguin, IV-3, atteint de la maladie considérée. Seul IV-3 exprime le caractère et ses germains, bien que porteurs du gène, sont indemnes comme l'étaient les ascendants porteurs. C'est un pedigree-type où la ségrégation du caractère est *horizontale*. On y note, au moins intuitivement, le rôle du mariage consanguin : il agit comme révélateur d'une prédisposition chez les parents et les ancêtres. En ce sens, le mariage entre apparentés proches comporte toujours un risque, celui de voir apparaître dans la descendance un caractère absent dans l'ascendance ou, plus justement, présent mais couvert.

Le même pedigree-type peut servir à illustrer le comportement d'un caractère gouverné par un gène co-dominant. La différence avec le gène récessif réside dans l'expression du gène co-dominant en présence d'une seule dose du gène. Donc tous les parents et ancêtres porteurs sont atteints. Quant à IV-3, il manifesterait une forme plus accentuée du caractère par rapport aux porteurs du gène en une seule dose. Le mariage consanguin joue donc un rôle aussi à l'égard du gène co-dominant, celui d'exprimer un caractère sous une forme plus sévère ou différente de celle observable en présence d'un gène unique.

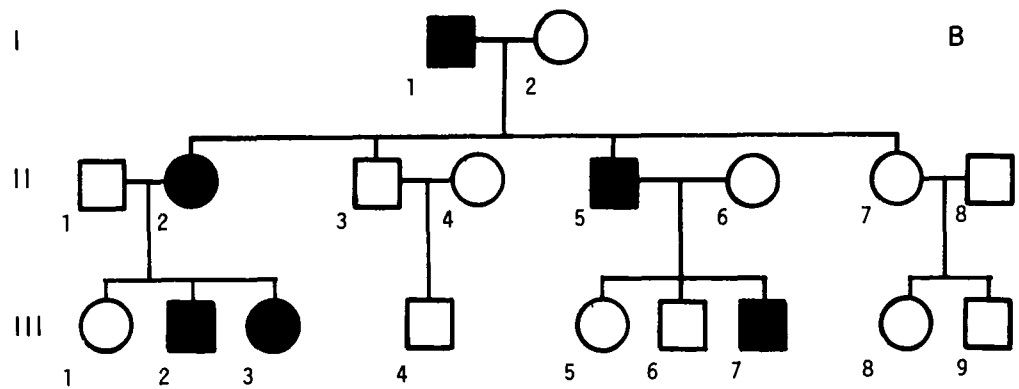
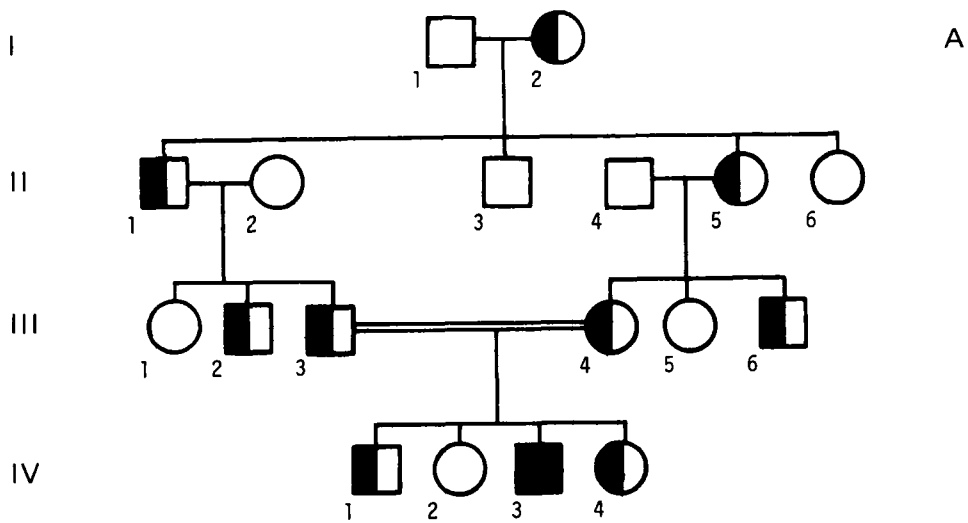


Figure 1 : Pedigrees-types

Le pedigree B montre le comportement intra-familial d'un gène dominant, soit celui qui s'exprime dès qu'il est présent. Ainsi I-1 est atteint d'une maladie qu'il a transmise *verticalement* aux descendants qui en sont porteurs. En principe, la présence d'un tel gène dans une famille permet d'observer son actualisation chez les ascendants au cours de toutes les générations antérieures. C'est la raison pour laquelle le mariage consanguin ne joue aucun rôle dans l'occurrence de la maladie; en effet, il ne peut servir à réunir des gènes présents sous le couvert comme dans le cas des gènes récessifs. Tout au plus, la consanguinité pourrait modifier la présentation du caractère en contribuant à la génération de porteurs de deux gènes identiques, pourvus d'une condition infiniment plus sévère que celle généralement observée (avec une seule dose du gène), un peu à la manière des effets manifestés dans le cas des gènes co-dominants.

☐ Quelques maladies héréditaires au Québec

Armés des principes premiers qui permettent de comprendre le rôle de l'apparement génétique, examinons la situation génétique québécoise. La Tableau 2 présente quelques maladies héréditaires récessives du Québec dont on connaît la prévalence (fréquence) à la naissance, soit dans des milieux ruraux spécifiques, soit dans des groupes ethniques particuliers. La première constatation qui se dégage est celle d'une variabilité fantastique de la prévalence; on passe en effet d'une prévalence de 1 cas pour 2 000 naissances dans le cas de la fibrose kystique à 1 cas pour 118 000 naissances pour la maladie de Tay-Sachs. Par ailleurs, une maladie comme la tyrosinémie dont la prévalence est de 1 sur 12 000 pour l'ensemble du Québec atteint un niveau de 1 sur 685 naissances dans la région du Saguenay-Lac St-Jean (Bergeron, Laberge et Grenier 1974). Enfin, des groupes ethniques comme les Juifs Ashkenazes connaissent une prévalence de la maladie de Tay-Sachs de 1/3 600 naissances; cette maladie est rare dans le reste du Québec, hormis dans la région de Rimouski (Andermann, Andermann, Patry, Lafontaine, Geoffroy, Sriver et Wolfe 1973). D'autres maladies dues à des gènes récessifs comme l'agénésie du corps calleux (Andermann, Andermann, Langevin, Bergeron, Larochelle, Carpenter, Karpati, Nagy et Bergeron 1980) et le rachitisme vitamino-dépendant semblent connaître une fréquence également élevée dans la région du Saguenay-Lac St-Jean par rapport au Québec dans son ensemble (CORAMH)².

Le Tableau 3 présente deux maladies héréditaires dominantes du Québec. La prévalence n'est plus estimée à la naissance mais par rapport à la population vivante puisque ces maladies s'expriment au cours de l'âge adulte. La dystrophie myotonique de Steinert s'est montrée particulièrement fréquente dans la région du Saguenay-Lac St-Jean avec une prévalence de 1 cas sur 700 alors que sa prévalence dans l'ensemble du Québec est de

² Les caractéristiques principales des maladies présentées sont données en annexe.

TABLEAU 2
Prévalence à la naissance des maladies récessives
La situation québécoise

<i>Maladies</i>	<i>Québec</i>	<i>Groupe ethniques/Régions</i>
Fibrose kystique	1/2 000	===
Hypothyroïdie	1/7 000	?
Tyrosinémie	1/12 000	1/685 : Saguenay/Lac St-Jean
Phénylcétonurie	1/23 000	===
Tay-Sachs	1/118 000	1/3 600 : Juifs Ashkenazes 1/19 000 : Rimouski
Agénésie du corps calleux	↓	1/1 700 : Saguenay/Lac St-Jean
Rachitisme vitamino-dépendant	?	↑ : Saguenay/Lac St-Jean
Thalassémie	↓	↑ : Méditerranéens
=== uniformité régionale		↑ élevée
? indéfinie		↓ faible

1 sur 20 000 (Barron, Bouchard, Lavoie 1981). Une autre maladie, présentement à l'étude (CORAMH) et d'une importance qu'on ne saurait sous-évaluer, est l'hypercholestérolémie familiale dont malheureusement la prévalence exacte échappe mais qui représente la maladie héréditaire connue la plus fréquente dans le monde. Au Tableau 3, on peut également noter la présence d'une maladie héréditaire récessive liée-au-sexe; il s'agit de la dystrophie musculaire de Duchenne dont la fréquence est, encore une fois, spécialement élevée dans la région du Saguenay-Lac St-Jean.

Il ressort de ces comparaisons que certaines enclaves rurales ou ethniques constituent des foyers privilégiés de prolifération de maladies héréditaires, rares par ailleurs. Bien qu'aucune maladie connue ne soit totalement absente dans un milieu ou dans un autre, il n'en demeure pas moins que des prévalences aussi variées méritent une explication qui ne peut tenir à des conditions environnementales ou socio-économiques différentes puisqu'il s'agit de maladies héréditaires, le plus souvent récessives, et pour lesquelles on a pu reconnaître soit le rôle direct et privilégié des mariages consanguins, soit l'effet d'une consanguinité ambiante qui résulte d'une endogamie prolongée et relativement bien entretenue au cours des générations.

TABEAU 3
Prévalence de quelques maladies dominantes et liées-au-sexe
La situation québécoise

<i>Maladies</i>	<i>Québec</i>	<i>Régions</i>
Dominantes		
Hypercholestérolémie familiale	1/500	===
Dystrophie myotonique de Steinert	1/20 000	1/700 : Saguenay/Lac St-Jean
Liées-au-sexe		
Dystrophie musculaire de Duchenne	?	↑ : Saguenay/Lac St-Jean
=== uniformité régionale		↑ élevée

Les risques de la consanguinité

Le Tableau 4 illustre le calcul du risque, en termes de probabilités, pour un individu ou une population. La formule de Wright sert de base aux calculs. Nous avons choisi en guise d'illustration deux maladies bien connues au Saguenay-Lac St-Jean, la fibrose kystique et la tyrosinémie pour lesquelles nous avons déterminé une fréquence de gène [q] plus élevée pour la tyrosinémie. Ces fréquences, sans être absolument exactes, sont vraisemblables; elles représentent le nombre de copies du gène dans la population de référence. La ligne [q²] indique la prévalence à la naissance des deux maladies en l'absence de mariages consanguins; étant donné la fréquence [q] du gène, la fibrose kystique aurait une prévalence égale à 517 cas pour un million de population. Plus le gène est fréquent, plus la probabilité de le voir s'exprimer dans la population, même en l'absence de consanguinité, est élevée. Ce phénomène, tout à fait aléatoire, montre que des porteurs du gène vont s'unir suivant les lois du hasard et donner naissance à une certaine proportion d'atteints, déterminée par le jeu normal des probabilités.

Les lignes [q²(1-F)] et [qF] doivent être considérées simultanément; elles estiment la fréquence attendue des maladies dans une population où la consanguinité moyenne est celle de cousins germains [qF], donc celle des mariages entre cousins germains, et la fréquence attendue des maladies étant donné le jeu normal des probabilités de rencontre des gènes dans la même population [q²(1-F)]. Il suit que le risque global dans une telle popu-

TABEAU 4
Risques absolus et relatifs des mariages entre cousins germains

	<i>Fibrose kystique</i>	<i>Tyrosinémie</i>
Fréquence génique [q]	1/44	1/26
Prévalence de la maladie [q ²]	0,000 517	0,001 479
Prévalence aléatoire [q ² (1-F)]	0,000 484	0,001 423
Prévalence entre cousins germains [qF]	0,001 420	0,002 404
Prévalence totale [Q ²]	0,001 904	0,003 827
Prévalence entre cousins germains si un conjoint est porteur obligatoire [P]	0,03125	0,03125
Risque relatif des mariages entre cousins germains [Q ² /q ²]	3,7	2,6
Risque relatif des mariages entre cousins avec un conjoint porteur [P/q ²]	60,4	21,1

lation est donné par la somme des sources de risque, estimée sur la ligne [Q²]. Afin d'apprécier le rôle des mariages entre cousins germains dans cette population, nous avons établi le rapport du risque de la ligne [Q²] à celui de la ligne [q²], ce qui permet d'estimer un risque relatif; il apparaît au bas du Tableau 4 à la ligne [Q²/q²]. Il est intéressant de noter que plus la fréquence du gène dans la population est élevée, moins la contribution de la consanguinité est grande. Cette constatation n'a rien d'étonnant puisque la probabilité de voir se réunir deux copies du même gène est d'autant plus grande que sa fréquence dans la population est élevée. En conséquence, le rôle de l'apparement génétique dans le risque global devient relativement moins important. Ce qui rend bien compte du fait que plus une maladie récessive est rare, plus l'on s'attend à découvrir un apparement génétique proche chez les parents. Inversement, plus un gène récessif est fréquent, plus l'occurrence de la maladie correspondante dépend du hasard.

On peut également examiner l'ordre de grandeur des risques encourus. Le risque global reste naturellement plus élevé en valeur absolue pour la tyrosinémie avec une fréquence du gène plus grande que pour la fibrose kystique. Notons par ailleurs qu'une consanguinité moyenne de l'ordre qui prévaut entre cousins germains dépasse et de beaucoup ce qui est donné de trouver dans les populations humaines les plus isolées. Donc l'ordre de grandeur des risques relatifs est surestimé pour toute population réelle. Par exemple, à l'Isle-aux-Coudres, la consanguinité moyenne est six fois moins élevée. C'est dire la faible contribution que joue l'apparement génétique dans la survenue des tares récessives contrôlées par des gènes à fréquence relativement élevée. Au niveau individuel, cependant, un mariage entre cousins germains induit bien les risques précités.

▣ Les risques d'une histoire familiale positive

Outre les effets généraux des mariages entre cousins germains, le Tableau 4 présente à titre de comparaison le risque d'un mariage entre cousins germains quand l'un des conjoints est porteur avec certitude du gène. L'état de porteur peut être connu, par exemple, si l'un des germains du conjoint concerné a été atteint de la maladie. Dans ce cas cependant la probabilité d'être porteur est inférieure à la certitude. Une probabilité égale à 1 d'être porteur proviendrait d'un test spécifique capable de parvenir à une classification sans erreur des porteurs et des non-porteurs.

La ligne [P] du Tableau 4 donne la probabilité d'atteinte dans la descendance d'un mariage entre cousins germains quand l'un des conjoints est porteur obligatoire (avec probabilité égale à 1). Le risque apparaît d'une part nettement plus élevé que lorsque n'est pas spécifié l'état du porteur, et il est relativement indépendant des autres sources possibles du gène. En vérité, le risque de 0,03125 n'est pas exact puisqu'il n'inclut pas la possibilité d'une autre source du gène, mais nous reviendrons sur cet aspect du problème plus loin; qu'il suffise de dire que le présent estimé pêche par défaut.

Estimons maintenant le risque relatif issu d'une telle union; si l'on fait abstraction du risque supplémentaire d'une origine étrangère, le risque est donné par l'expression $[P/q^2]$. Il appert que l'ordre de grandeur du risque qui évalue la contribution de la consanguinité est nettement plus élevé que dans les cas où l'état du porteur est ignoré. En fait, la connaissance de l'histoire familiale permet d'estimer des risques autrement plus importants d'une part (0,03125 contre 0,001 904 dans le cas de la fibrose kystique), et donne un sens prégnant cette fois à l'apparement des cousins germains d'autre part (60,4 contre 3,7 dans le cas de la fibrose kystique). Il semblerait donc que la consanguinité prenne toute son importance au moment où elle se joint à l'histoire familiale; autrement elle joue un rôle négligeable à toutes fins utiles dans la détermination des risques pour la descendance.

Il y a une autre manière de démontrer, à peu de choses près, la contribution irréductible de l'histoire familiale. La Figure 2 témoigne de trois hypothèses diverses quant à la nature des unions et, partant, à l'ampleur des risques. L'individu III-3 est porteur avec certitude d'un gène récessif; il a épousé III-4, sa cousine, qui est porteuse du même gène avec une probabilité calculée de $1/8$; le risque pour chacun de ses enfants est évalué à $1/32$ (ou $0,03125$). Au surplus, III-4 peut être porteur du gène mais de source distincte de celle des ancêtres I-1 ou I-2. En fait la probabilité additionnelle d'être porteur est égale à la fréquence des porteurs dans la population, estimée par l'expression $[2pq]$ où $[p]$ est la fréquence du gène et $[q=1-p]$. Pour la tyrosinémie, $[p]$ vaut $1/26$, $[2pq]$, $1/14$, et le risque pour la descendance est estimé à $1/55$. Le risque global qui tient compte des deux sources est d'environ $1/20$. Il y a donc 5 chances sur 100 d'avoir un enfant atteint de tyrosinémie quand un porteur obligatoire épouse sa cousine germaine (dont l'histoire familiale est négative). Qu'en est-il maintenant si un porteur obligatoire s'unit à quelqu'un d'autre qu'une cousine germaine, dans la même population? Dans ce cas, seule la contribution supplémentaire au risque est importante; le risque est donné par la quantité $1/55$. Finalement, si un individu avec une histoire familiale négative s'unit à un autre, dans les mêmes conditions et en provenance de la même population, le risque total est alors déterminé par la probabilité combinée de trouver deux porteurs dans la population. Ainsi, pour des conjoints avec histoire familiale négative, la probabilité d'un atteint se calcule comme suit: probabilité de deux porteurs de la même population ($1/14$ qui multiplie $1/14 = 1/196$); probabilité d'un atteint issu de cette union ($1/196$ qui multiplie $1/4 = 1/784$). La Figure 2 donne donc le rôle joué par la connaissance de l'histoire familiale ($1/55$ sur $1/784$, soit une augmentation du risque de 14,3 fois), le rôle joué par le mariage entre cousins germains compte tenu de l'histoire familiale ($1/20$ sur $1/55 = 2,75$), et le rôle joué par la consanguinité et l'histoire familiale ($1/20$ sur $1/784 = 39,2$). La conclusion s'impose d'elle-même: la connaissance de l'histoire familiale constitue une donnée indispensable à l'appréciation du risque, infiniment plus importante que l'existence du mariage consanguin. Cependant, l'existence d'un mariage consanguin associé à une histoire familiale positive de la maladie permet d'établir un risque non négligeable en valeur absolue que des parents soucieux de leur progéniture ne voudront sans doute pas ignorer. Ainsi pour un porteur qui épouse sa cousine au Saguenay/Lac St-Jean, le risque de $1/20$ (5%) d'un enfant tyrosinémique contraste nettement avec le risque de $1/12\ 000$ pour deux Québécois qui s'unissent dans la région de Montréal.

☐ La consanguinité et les gènes co-dominants

La consanguinité contribue à la réunion chez un même individu de deux gènes récessifs. Cet effet est d'autant plus important que le gène est rare. Le rôle de la consanguinité pourrait s'affirmer, mais d'une manière différente, dans le cas des gènes co-dominants. Nous avons suggéré récemment

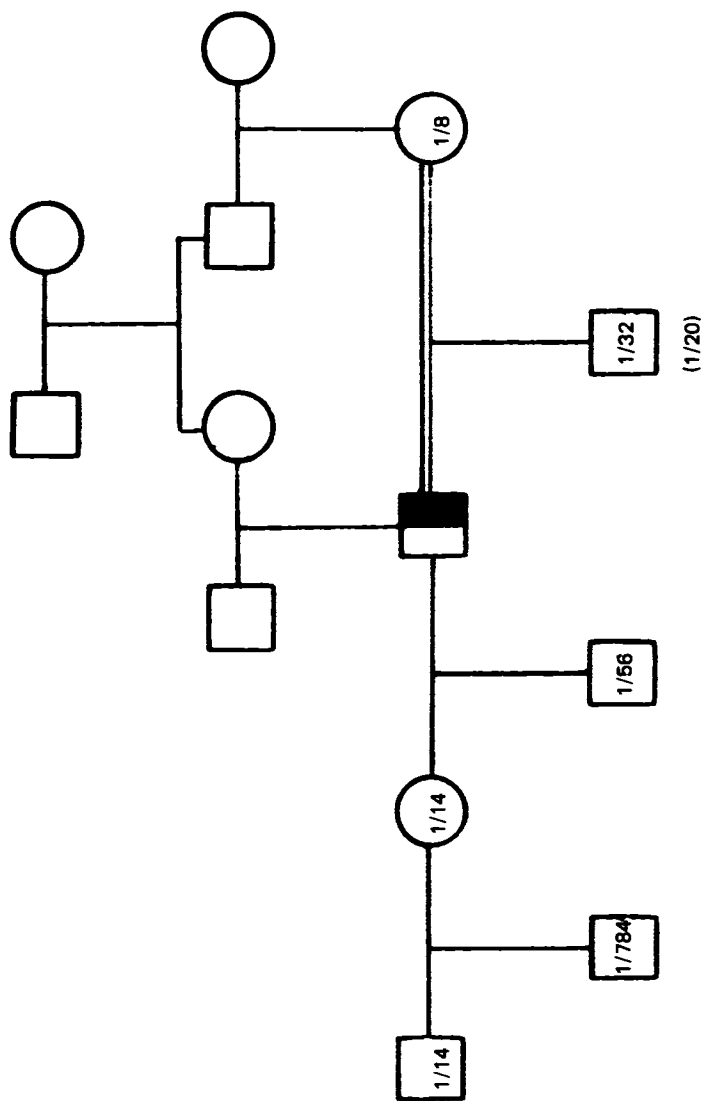


Figure 2 : Risques de tyrosinémie au Saguenay-Lac St-Jean suivant diverses hypothèses

que les naissances gémellaires (jumeaux) pouvaient être contrôlées par un gène co-dominant (Philippe 1981a). Plus spécifiquement, nous avons fait l'hypothèse que la survenue d'un couple de jumeaux dans la famille puisse être déterminée par la présence d'un gène co-dominant, et la présence de plusieurs couples de jumeaux, par la présence en double dose du même gène. Ces gènes agiraient vraisemblablement sur les hormones responsables de l'évolution en interaction avec un facteur environnemental (Philippe 1981b). L'histoire familiale des mères avec plusieurs grossesses gémellaires dans la population de l'Isle-aux-Coudres a contribué à formuler l'hypothèse; en effet, dans tous les cas (4 de ces mères ont eu une descendance qui a pu être étudiée), l'une des filles a également donné naissance à un couple de jumeaux. En accord avec l'hypothèse, la consanguinité des mères a été estimée à 0,011 719 en regard de 0,006 821 pour la période correspondante, et la consanguinité des filles (avec un seul couple de jumeaux) était de 0,002 929 comparée à 0,006 559 pour la période concernée; de plus, 3 des 4 filles avaient une consanguinité nulle ce qui diffère statistiquement de la fréquence des mariages non consanguins dans la période considérée. Ces résultats sont tout à fait en accord avec la réunion d'un même gène en double dose chez les mères, et avec la dissociation du couple génique chez les filles. La transmission verticale du caractère milite en faveur d'une transmission dominante.

Des études ultérieures de la parenté génétique comme telle ont permis d'établir que le risque relatif d'une grossesse gémellaire, quand une mère ou une sœur a donné naissance à des jumeaux, est de 5,2 et qu'il est de 2,2 quand une grand-mère ou une tante partage le même état. Comme la prévalence des grossesses gémellaires est d'environ 1 sur 80, le risque de jumeaux passe respectivement à 6,2% et à 2,6% (Philippe 1985).

☐ Conclusion

Deux conclusions importantes se dégagent de cette présentation : d'abord, les risques encourus par un mariage consanguin, fût-il entre cousins germains, ne sont généralement pas élevés. Pour l'ensemble des maladies héréditaires récessives, une augmentation de la prévalence de l'ordre de 1% constitue, semble-t-il, un risque sur lequel les spécialistes s'entendent. Cependant, dans le cas des caractères récessifs rares, il existe toujours un risque non négligeable en valeur relative (risque relatif) de voir apparaître dans la descendance une tare non observée chez les ascendants. Toutefois, en valeur absolue le risque réel reste faible et dépend de la fréquence du gène dans la population.

La seconde conclusion d'importance concerne l'intérêt de l'histoire familiale. En présence d'une histoire familiale positive pour une maladie quelconque — et cela est d'autant plus vrai qu'il s'agit d'une maladie dominante —, le risque de voir apparaître le caractère dans la descendance dé-

classe et de loin le risque dû à la consanguinité. Autrement dit, qu'une sœur ou un frère soit atteint d'une maladie détermine un risque, non négligeable en valeur absolue, d'apparition de la même maladie chez un nouveau-né issu d'une union, même non consanguine, contractée avec un partenaire de la même population. Le risque dans ce cas n'a pas de commune mesure avec celui qui origine d'une union consanguine avec une histoire familiale négative. Il va sans dire que des histoires familiales positives de part et d'autre multiplient les risques. Dans tous ces cas, néanmoins, le recours au conseil génétique ou aux interventions appropriées s'avère nécessaire.

Nonobstant ce qui a été dit, il reste que dans des populations comme celle du Saguenay/Lac St-Jean, la plupart des histoires familiales sont négatives. Comment expliquer alors la prévalence si élevée des tares récessives, comme la tyrosinémie ? Si le risque ne peut être attribuable aux histoires familiales le plus souvent négatives ou à la consanguinité (puisque le gène est en fréquence élevée), quel est le facteur responsable ? En fait, la question posée ici n'est plus : pourquoi y a-t-il tant de maladies ? mais, pourquoi le gène atteint-il une fréquence aussi grande ? La réponse à cette question n'est pas simple et ne relève pas des explications qui ont été fournies jusqu'ici. Sans entrer dans des détails inopportuns, disons que l'explication peut tenir à deux facteurs possibles. Le premier est l'effet de fondation de la population. Prenons un exemple hypothétique. Un gène a une fréquence de 1/10 000 dans une région peuplée du Québec. Un groupe de personnes, des colonisateurs, quittent ce milieu d'origine pour s'établir ailleurs, au Saguenay par exemple. L'effectif des fondateurs, malgré sa petite taille, inclut tout à fait par hasard un gène délétère ou létal. Alors que la fréquence du gène dans la population d'origine n'était que d'une copie par 5 000 personnes (chaque personne possède deux gènes au même emplacement sur le chromosome), elle passe, disons, à une copie pour 50 personnes dans le groupe des colonisateurs, et ceci tout à fait par hasard. À partir de l'instant où ce groupe commence à pratiquer des unions endogames et que la cohésion du nouveau groupe est maintenue à travers quelques générations avec peu d'apport de l'extérieur, nombreux seront les porteurs du gène parmi les descendants. En conséquence, tout mariage endogame contribuera à maintenir une sorte de consanguinité ambiante; c'est-à-dire que même si un couple n'est pas consanguin — disons, cousins germains —, il n'est pas impossible que les conjoints tirent leur gène d'un ancêtre éloigné inconnu du couple. Donc, l'endogamie persistante des générations successives va entraver, d'une part, la dilution du gène dans un pool plus large, et va contribuer, d'autre part, à faire croître la prévalence des maladies héréditaires récessives. Mais l'origine de la fréquence génique élevée tient à « l'effet fondateur ».

Une autre explication également plausible d'une fréquence génique élevée mais qui ne peut s'appliquer au cas de la tyrosinémie du Saguenay/Lac St-Jean, consiste à postuler un avantage sélectif des porteurs du gène

taré. Il suffit de postuler (et de vérifier, s'entend) que les porteurs du gène (non atteints) se reproduisent plus que ceux qui ne le possèdent pas. Ceux-là contribueraient donc à faire croître la fréquence du gène dans la population et, partant, à accroître la prévalence de la maladie. Cette explication a le mérite d'avoir été clairement démontrée dans le cas de l'anémie falciforme, commune en Afrique tropicale. D'autres maladies récessives, comme la maladie de Tay-Sachs, ont également fait l'objet de semblables hypothèses, mais la démonstration d'un tel avantage continue de se faire attendre.

En conclusion, la prévalence élevée d'une maladie dans une population est due à une fréquence génique élevée d'origine ou bien historique, ou bien biologique. Le risque élevé d'une tare chez des descendants tient principalement, quant à lui, à une histoire familiale positive et, secondairement, à la présence d'une union consanguine.

ANNEXE

Agénésie du corps calleux

Absence de formation d'une région importante du cerveau qui détermine un retard mental chez les enfants.

Anémie falciforme

Malformation des globules rouges du sang qui induit une anémie sévère avec décès prématuré.

Dystrophie musculaire de Duchenne

Dégénérescence progressive de la musculature incluant le cœur qui provoque un décès précoce.

Fibrose kystique

Maladie d'origine pulmonaire (principalement, caractérisée par l'accumulation du mucus; elle favorise les infections et conduit au décès avant 20 ans.

Hypercholestérolémie familiale

Athérosclérose généralisée à l'origine d'infarctus sévères conduisant au décès vers 40 ans.

Hypothyroïdie

Carence hormonale à l'origine d'un retard de maturité générale et d'un crétinisme néonatal en l'absence d'intervention.

Maladies du métabolisme

Maladies le plus souvent dues à une déficience enzymatique qui entrave un processus de transformation de substances importantes pour les cellules.

Mongolisme

Syndrome malformatif dû à une aberration chromosomique du chromosome 21 qui donne lieu, entre autres, à un retard mental et à une longévité abrégée.

Phénylcétonurie

Maladie du métabolisme qui affecte le système nerveux et le niveau intellectuel en permanence en l'absence d'intervention à la naissance.

Rachitisme vitamino-dépendant

Maladie du métabolisme qui détermine un rachitisme sévère qui ne peut pas être corrigé par l'addition simple de vitamine D ou l'exposition solaire.

Tay-Sachs

Maladie du métabolisme due à l'accumulation de graisses spécifiques dans les cellules cérébrales qui induit un retard mental et un décès au cours de l'enfance.

Thalassémie

Défaut de production des globules rouges du sang qui détermine une anémie sévère avec décès précoce.

Tyrosinémie

Maladie métabolique létale du nouveau-né caractérisé par des problèmes hépatiques et rénaux.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERMANN E., F. Andermann, G. Patry, R. Lafontaine, G. Geoffroy, C.R. Scriver, et L. Wolfe

1973 « Tay-Sachs disease in Quebec : evidence for a geographic aggregate in the French-Canadian population and identification of a new retardation syndrome with possible linkage to the Tay-Sachs gene », *Trans. Amer. Neurol. Soc.*, 98: 17-21.

ANDERMANN E., F. Andermann, P. Langevin, D. Bergeron, J. Larochelle, S. Carpenter, G. Karpati, R. Nagy et J. Bergeron

1980 « Familial agenesis of the corpus callosum with sensori-motor neuropathy : an autosomal recessive syndrome with high gene frequency in the Saguenay/Lac St-Jean region of Quebec », *Amer. J. Human Genet.*, 32: 97A.

BAIRD P.A., et B. McGillivray

1982 « Children of incest », *J. Pediat.*, 101: 854-857.

BARRON M.C., G. Bouchard et Y. Lavoie

- 1981 « La maladie de Steinert au Saguenay. Exploitation d'un fichier-réseau en génétique médicale », *Anthropologie et Sociétés*, 5, 2: 125-128.

BERGERON P., C. Laberge et A. Grenier

- 1974 « Hereditary tyrosinemia in the province of Quebec : prevalence at birth and geographic distribution », *Clin. Genet.*, 5: 157-162.

CORAMH

Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires, Chicoutimi.

DALLAIRE L., S.B. Melançon, M. Potier, M. Gagnon, J. Boisvert et G. Lortie

- 1982 « Le diagnostic prénatal des maladies génétiques. Partie I : Les indications », *L'Union Méd. Canada*, 111: 189-202.

FRASER F.C. et C.J. Biddle

- 1976 « Estimating the risks for offspring of first-cousin matings. An approach », *Amer. J. Human Genet.*, 28: 522-526.

GRENIER A., J. Morissette, J.H. Dussault, C. Laberge et R. Gagné

- 1980 « Les maladies métaboliques héréditaires au Québec : le dépistage sanguin », *L'Union Méd. Canada* 109: 591-592.

PHILIPPE P.

- 1981a « Features of pedigree transmission of twin births in the isolate of Isle-aux-Coudres (Quebec) », *Human Hered.*, 31: 116-118.
 1981b « Twinning and the changing pattern of breast-feeding : a possible relationship in a small rural population », *Social Biol.*, 28: 167-175.
 1985 « Genetic epidemiology of twinning : a population-based analysis », *Amer. J. Med. Genet.*, 20: 97-105.

ROSTAND J. et A. Tétry

- 1962 *La Vie*. Paris: Larousse, p. 158.

SCRIVER C.R., C. Laberge, C.L. Clow et C.F. Fraser

- 1978 « Genetics and medicine : an evolving relationship », *Science* 200: 946-952.

SCRIVER C.R., J.L. Neal, R. Saginur et A. Clow

- 1973 « The frequency of genetic disease and congenital malformation among patients in a pediatric hospital », *Canad. Med. Ass. J.*, 108: 1111-1115.

THOMPSON J.S. et M.W. Thompson

- 1980 *Genetics in Medicine*. Toronto: W.B. Saunders (2e édition).

RÉSUMÉ / SUMMARY

L'apparentement génétique au Québec : Risques pour la descendance

L'article discute du rôle joué par la parenté génétique révélée par la consanguinité sur les gènes récessifs et co-dominants à partir d'exemples puisés parmi les travaux d'épidémiologie génétique faits au Québec. La question du rôle des mariages consanguins et des unions incestueuses sur l'origine de la culture et dans la genèse des institutions médico-sociales nouvelles québécoises est abordée. L'on montre que l'histoire familiale est un indicateur de risque pour la descendance infiniment plus précieux que l'existence d'un mariage consanguin à moins qu'il ne soit imbriqué dans une histoire familiale positive. Les causes présumées de la fréquence élevée de certains gènes dans des régions à forte endogamie comme le Saguenay/Lac St-Jean sont présentées.

Consanguineous Mating in Québec : Risks to Progeny

The article discusses the effects of consanguineous mating on recessive and co-dominant genes as highlighted in genetic epidemiologic studies in the province of Québec. The consequences of first-cousin marriage and incestuous unions on cultural development and sociomedical innovation in Québec are also outlined. Family history emerges as a far better indicator of risk for the offspring of consanguineous unions, unless their family histories have already otherwise been identified as risk-positive. The presumable causes of high frequency for certain genes in highly endogamous populations, as in the Saguenay-Lac St-Jean region, are also presented.

Pierre Philippe
Département de médecine sociale
et préventive
Faculté de médecine
Université de Montréal
C.P. 6128, Succ. A
Montréal (Québec)
Canada H3C 3J7