

FACULTE DE MEDECINE

RECHERCHE D'UN EFFET FONDATEUR
DE LA MUTATION DITE CANADIENNE-FRANÇAISE
DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE
AU QUEBEC

Michèle Jomphe

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

ECOLE DES GRADUES
UNIVERSITE LAVAL

FEVRIER 1992



Mise en garde/Advice

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

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

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

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

Ce mémoire a été réalisé à l'Université du Québec à Chicoutimi en vertu d'une entente d'extension du programme de maîtrise en médecine expérimentale de l'Université Laval à l'Université du Québec à Chicoutimi.

RESUME

La généalogie de trente proposants atteints de la mutation dite canadienne-française (délétion de 10Kb) de l'hypercholestérolémie familiale a été reconstruite. Les proposants, leurs parents et leurs grands-parents montrent une concentration géographique croissante dans les régions de la Côte-du-Sud et du Bas-Saint-Laurent. Les parents présumés porteurs de la mutation sont plus apparentés entre eux que les parents présumés sains. Vingt-quatre ancêtres communs à toutes les généalogies ont été identifiés. Parmi ceux-ci, six souches familiales différentes sont communes à toutes les généalogies des parents présumés porteurs et viennent principalement des provinces de l'ouest de la France. Ces ancêtres ont donc pu avoir introduit la mutation au Québec.

Michèle Jomphe

Michèle Jomphe

Marc de Braekeleer

Marc de Braekeleer

AVANT-PROPOS

Plusieurs personnes et organismes ont été impliqués dans ce travail, j'aimerais ici souligner leur contribution et les remercier.

Les travaux du Centre Interuniversitaire de Recherches sur les Populations (SOREP) ont suscité chez moi un intérêt pour l'épidémiologie génétique alors que ma formation m'orientait vers un tout autre domaine. Dr Gérard Bouchard m'a accueilli dans son centre et a su maintenir ma motivation par ses qualités de chercheur. La pluridisciplinarité de l'équipe de SOREP a été pour moi un élément essentiel à mon apprentissage.

J'aimerais remercier spécialement mon directeur, Dr Marc de Braekeleer, qui a supervisé ce mémoire et a suivi mon cheminement tout au long de cette maîtrise.

Les Drs Jean Davignon et Madeleine Roy ont servi de point de départ en nous fournissant des informations sur des patients porteurs et leur famille.

Dr Kenneth Morgan a participé de façon très importante aux calculs et à l'analyse des généalogies. Dr Danielle Gauvreau a été consultée à plusieurs reprises sur des questions de démographie ou d'interprétation de résultats. La pertinence de ses commentaires a été fort appréciée.

Plusieurs étudiantes ont travaillé aux reconstructions des généalogies ou à la correction du mémoire, leur collaboration m'a été très précieuse.

Ce projet de recherche a été appuyé financièrement par des bourses du Fonds pour la Formation de Chercheurs et l'Aide à la Recherche (FCAR) et de SOREP. Une subvention accordée par le Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ) au Groupe Collaboratif de Recherche sur l'Hypercholestérolémie Familiale au Québec a permis de défrayer mon salaire d'assistante de recherche pendant plusieurs sessions.

Enfin, j'aimerais remercier ma famille, Michel, François et Laurence qui m'ont laissé bousculer un peu leur vie pour me permettre de faire un travail important pour moi.

TABLE DES MATIERES

	page
RESUME.....	i
AVANT-PROPOS.....	ii
TABLE DES MATIERES.....	iv
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES FIGURES.....	xi
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1: PRESENTATION DU SUJET.....	3
1.1 Définition de la maladie.....	3
1.2 Prévalences.....	5
1.3 La particule LDL et le récepteur LDL.....	7
1.4 Le gène du récepteur LDL.....	11
1.5 Les défauts génétiques du récepteur LDL...	11

	page
1.6 Les mutations canadiennes-françaises.....	14
1.7 Recherche d'un effet fondateur de la délétion de 10 Kb dans l'hypercholestérolémie familiale au Québec.....	15
 CHAPITRE 2: MATERIEL ET METHODES.....	 19
2.1 Population à l'étude.....	19
2.2 Reconstruction généalogique.....	20
2.3 Les statuts et catégories d'individus.....	22
2.3.1 Les statuts.....	22
2.3.2 Les catégories d'individus.....	23
2.3.3 Les ancêtres et les fondateurs..	23
2.4 Informatisation des données.....	25
2.5 Validation des données.....	26
2.6 Analyse des données.....	27
 CHAPITRE 3: RESULTATS.....	 29
3.1 Les proposants.....	29
3.2 Les distributions géographiques.....	30
3.2.1 Distributions géographiques des proposants.....	32
3.2.2 Distribution géographique des parents.....	32
3.2.3 Distribution géographique des grands-parents.....	36
3.3 La consanguinité et la parenté.....	38
3.3.1 La consanguinité.....	38

	page
3.3.2 Les coefficients de relation....	40
3.4 La distribution des individus dans les gé- néalogies.....	42
3.4.1 Distribution des individus dans les ascendances des proposantts..	44
3.4.2 Distribution des individus dans les ascendances des parents pré- sumés porteurs.....	44
3.4.3 Distribution des individus dans les ascendances des parents pré- sumés sains.....	47
3.5 Les ancêtres présumés porteurs.....	49
3.6 Distribution géographique des ancêtres pré- sumés porteurs, de leurs enfants et de leurs petits-enfants.....	52
3.6.1 Origine des 12 ancêtres présumés porteurs.....	52
3.6.2 Distribution géographique des enfants et des petits-enfants des ancêtres présumés porteurs.....	55
CHAPITRE 4: DISCUSSION.....	58
4.1 Critique des sources et de la méthodolo- gie.....	58
4.1.1 Critique des sources et de la reconstruction des généalogies..	59
4.1.2 Informatisation des données gé- néalogiques.....	60
4.1.3 Critique des définitions de caté- gories et des postulats de dé- part.....	61
4.2 Les preuves à l'appui de l'hypothèse d'un effet fondateur pour la mutation dite cana- dienne-française de l'hypercholestérolémie familiale.....	63

	page
4.2.1 La singularité de la mutation canadienne-française.....	63
4.2.2 La cartographie des différentes mutations québécoises identifiées à ce jour.....	67
4.2.3 L'identification de la mutation en France.....	70
4.2.4 Les valeurs des coefficients de relation: mesure de la ressemblance génétique entre les parents présumés porteurs.....	71
4.2.5 La fréquence des ancêtres présumés porteurs dans les généalogies de parents.....	72
4.3 Pourquoi une forte prévalence de la mutation de 10Kb dans le Bas-Saint-Laurent?...	73
4.3.1 Les ancêtres présumés porteurs et leur descendance proche.....	76
4.3.2 Les effets multiplicateurs de la mutation.....	78
4.3.3 La distribution géographique des proposants, de leurs parents et de leurs grands-parents présumés porteurs.....	79
CONCLUSION.....	83
BIBLIOGRAPHIE.....	86

LISTE DES TABLEAUX

	page
Tableau 1: Mutations canadiennes-françaises identifiées à partir de 130 hétéro- zygotes.....	16
Tableau 2: Sexe, année et lieu de naissance des 30 proposants.....	31
Tableau 3: Lieux de naissance des proposants, de leurs parents et lieux de ma- riage de leurs grands-parents.....	33
Tableau 4: Valeurs des coefficients de relation maximum et moyens par catégorie de parents et entre les catégories de parents.....	41
Tableau 5: Coefficients moyens de relation pour les quatre parents de statut indé- terminé par rapport aux deux catégo- ries de parents.....	43
Tableau 6: Distribution des principaux ancêtres fondateurs communs selon le nombre d'ascendances de proposants auxquel- les ils sont reliés.....	45

		page
Tableau 7:	Distribution des principaux ancêtres et fondateurs communs selon le nombre d'ascendances de parents présumés porteurs auxquelles ils sont reliés.....	46
Tableau 8:	Distribution des principaux ancêtres et fondateurs communs selon le nombre d'ascendances de parents présumés sains auxquelles ils sont reliés.....	48
Tableau 9:	Liste des 30 ancêtres communs aux 30 ascendances de parents présumés porteurs.....	50
Tableau 10:	Les 12 ancêtres présumés porteurs communs aux 30 ascendances de parents présumés porteurs et leur distribution selon les ascendances de parents présumés sains auxquelles ils sont reliés.....	51
Tableau 11:	Nombre d'enfants et de petits-enfants des couples ancêtres présumés porteurs pour une période d'observation des origines de la colonie à 1730.....	53
Tableau 12:	Distribution géographique des 57 enfants issus des 6 couples ancêtres présumés porteurs selon leur lieu de mariage (données avant 1730).....	56
Tableau 13:	Distribution géographique des 315 petits-enfants issus des 6 couples ancêtres présumés porteurs selon leur lieu de naissance (données avant 1730).....	57

		page
Tableau 14:	Liste des diverses mutations identifiées au niveau du gène du récepteur LDL:	
	Première partie.....	64
	Deuxième partie.....	65
Tableau 15:	Pourcentage des proposants, des parents et des grands-parents dans le Bas-Saint-Laurent selon les catégories.....	81

LISTE DES FIGURES

	page
Figure 1: Le récepteur LDL humain: une protéine à cinq domaines.....	8
Figure 2: Destinée des particules LDL et des récepteurs LDL après endocytose.....	10
Figure 3: Corrélation entre les exons du gène et les domaines de la protéine qu'ils encodent.....	12
Figure 4: Résumé du travail de reconstruction généalogique.....	24
Figure 5: Lieux de naissance des trente proposants.....	34
Figure 6: Lieux de naissance des parents des proposants.....	35
Figure 7: Lieux de mariage des grands-parents des proposants.....	37
Figure 8: Premiers ancêtres communs de l'homozygote #29.....	39

	page
Figure 9: Lieux d'origine des ancêtres présumés porteurs selon les régions et les provinces françaises du 17ième siècle (N=12).....	54
Figure 10: Distribution géographique des lieux de naissance des proposants ou de leurs parents porteurs d'une des cinq mutation au niveau du gène du récepteur LDL identifiées à ce jour	68
Figure 11: Chemins qu'ont suivi les ancêtres présumés porteurs et leur descendance.....	75

INTRODUCTION

La démonstration de l'importance des maladies cardiovasculaires comme cause de décès n'est plus à faire. Au Québec en particulier, les maladies de l'appareil circulatoire arrivent au premier rang des causes de mortalité et sont responsables de près de la moitié de tous les décès (Pampalon, 1986). C'est pourquoi un effort de recherche et de prévention a été tenté à tous les niveaux.

Ces dernières décennies, les travaux sur l'hypercholestérolémie familiale, et plus particulièrement sur le récepteur LDL, ont contribué à mieux comprendre les causes génétiques de la maladie cardiaque (Scriver, 1988). Le présent mémoire de maîtrise se veut une contribution, si petite soit-elle, à la compréhension de l'épidémiologie génétique de l'hypercholestérolémie familiale au Québec. Ce travail de pionnier a pour but la recherche d'un effet fondateur de la mutation la plus importante

dans l'hypercholestérolémie familiale au Canada français. En effectuant la reconstruction des généalogies de malades, il a été possible de cerner des pôles géographiques de porteurs, le centre probable de diffusion de la mutation et les ancêtres les plus susceptibles de l'avoir introduit au Québec.

Dans plusieurs pays, les gouvernements se sont lancés à grand frais dans des campagnes de sensibilisation aux facteurs de risque associés aux maladies coronariennes tels l'activité physique, les diètes à faible teneur en gras et l'antitabagisme. Il serait cependant économiquement profitable d'identifier des sous-populations génétiquement plus à risque et d'y consacrer prioritairement des efforts de dépistage et de prévention en leur fournissant un environnement tel que la maladie cardiovasculaire ait moins de chance de se manifester. J'espère que les résultats de ce mémoire suggèreront quelques voies exploratoires dans ce sens.

CHAPITRE I

PRESENTATION DU SUJET

1.1 DEFINITION DE LA MALADIE

L'hypercholestérolémie familiale (HF) fait partie de l'ensemble des dyslipidémies, c'est-à-dire de la grande famille des maladies causées par des désordres au niveau du métabolisme des lipoprotéines (McKusick, 1983). L'HF est une maladie héréditaire à transmission autosomale dominante, caractérisée par une élévation, dans le sérum sanguin, du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (light density lipoprotein: LDL). Elle est causée par des mutations affectant la structure ou le fonctionnement de récepteurs situés à la surface des cellules, les récepteurs LDL, servant à faire passer les LDL du sérum sanguin à l'intérieur de la cellule.

La sévérité des manifestations cliniques et pathologiques dépend de l'âge et du sexe du patient et varie selon que la per-

onne est homozygote ou hétérozygote. Comme il existe plusieurs mutations connues au niveau du gène du récepteur LDL, une personne peut être homozygote "vrai", si elle possède deux allèles mutants identiques, hétérozygote si la mutation n'est présente que sur un de ses chromosomes ou hétérozygote composite si ses allèles portent deux mutations différentes.

Selon des études effectuées dans différentes populations (Goldstein et Brown, 1989), on retrouve chez les hétérozygotes une concentration moyenne de cholestérol dans le plasma sanguin variant de 340 mg/dL à 366 mg/dL, tandis que chez les homozygotes, la concentration moyenne varie de 600 mg/dL à 1200 mg/dL. Cette hypercholestérolémie se manifeste en bas âge chez presque tous les patients et peut atteindre des valeurs individuelles bien au-dessus de celles spécifiées.

Le cholestérol se dépose au niveau des tissus comme les tendons (xanthomes), des artères (athéromes), de la paupière (xanthélasmes), de la cornée de l'oeil (arcs cornéens). Chez l'homozygote il y a aussi des dépôts au niveau de la peau (xanthomes plans, tubéreux) (Gagné et al., 1979). Une athérosclérose précoce et progressive est responsable de la fréquence élevée de problèmes cardio-vasculaires tels l'angine et l'infarctus du myocarde. Chez les homozygotes, les troubles cardio-vasculaires se manifestent précocement, parfois au cours de la première décennie. Chez les hétérozygotes, les manifestations sont moins sévères, plus tardives et dépendent du pourcentage et de la qualité des récepteurs LDL. Cependant, 45% des patients atteints

montreront des problèmes coronariens vers 50 ans et ceux-ci causeront le décès de 50% des hommes hétérozygotes et de 15% des femmes hétérozygotes avant l'âge de 60 ans (Goldstein et Brown, 1989).

Les malades subissent aussi des attaques polyarthritiques au niveau de certaines articulations. Chez l'hétérozygote, cependant, les tendinites, surtout achilléennes sont beaucoup plus fréquentes (Mathon et al., 1985). Contrairement à d'autres formes d'hyperlipidémies associées à des problèmes cardio-vasculaires, les malades d'HF ne souffrent pas particulièrement d'obésité. La fréquence des diabétiques n'est pas plus élevée. Contrairement à la dyslipidémie de type IIb, la concentration de triglycérides ne semble pas être affectée et celle du cholestérol de haute densité (cholestérol HDL) est un peu abaissée pour des raisons encore inconnues (Goldstein et Brown, 1989).

1.2 PREVALENCES

La prévalence de l'HF parmi les Caucasiens a été évaluée à partir de diverses études effectuées en Angleterre (Carter et al., 1971), aux Etats-Unis (Goldstein et al., 1973a) et en Australie (Blades et al., 1988). La prévalence des hétérozygotes est estimée à une personne sur cinq-cents (1/500) et celle des homozygotes à une personne sur un million (1/1,000,000). Des prévalences similaires ont aussi été observées en Norvège (Hei-

berg et Berg, 1976), au Danemark (Anderson et al., 1979) et au Japon (Mabuchi et al., 1979). Ces fortes prévalences confèrent à l'HF le titre de maladie métabolique héréditaire la plus répandue.

Certaines populations ont des prévalences plus élevées que les moyennes mondiales, il s'agit des Afrikaners de l'Afrique du Sud (hétérozygotes: 1/100 et homozygotes: 1/30,000) (Seftel et al., 1980) et des Libanais chrétiens (hétérozygotes: 1/171 et homozygotes: 1/10,000) (Slack, 1979) et des Juifs de Johannesburg (hétérozygotes: 1/67) (Seftel et al., 1989). Les prévalences exceptionnellement élevées dans ces populations ont été attribuées à un effet fondateur.

Au Québec, la prévalence des homozygotes a été évaluée à 1/275,000 à partir d'une étude qui portait sur 19 patients hypercholestérolémiques (Moorjani et al., 1989). Il a été déduit, en utilisant la loi d'équilibre d'Hardy-Weinberg, que la prévalence minimale des hétérozygotes est de 1/270 chez les Canadiens français, avec des variations régionales allant de 1/81 pour la Côte-Nord et 1/909 pour la région de Montréal. La prévalence dans l'est de la province semble plus élevée: 1/100,000 pour les homozygotes et 1/150 pour les hétérozygotes.

1.3 LA PARTICULE LDL ET LE RECEPTEUR LDL

Comme le cholestérol est insoluble dans les liquides corporels, il doit être véhiculé par un transporteur. Celui qui nous intéresse ici est la lipoprotéine de faible densité (LDL). Cette particule est une sphère de 20 à 25 nm de diamètre composée d'une couche externe phospholipidique dans laquelle est enchassée une protéine hydrophobe, l'apo-B, qui donne au LDL sa spécificité. Au centre se trouve le cholestérol estérifié à un acide gras.

L'incorporation des particules LDL dans les cellules se fait par l'intermédiaire de récepteurs qui se lient spécifiquement aux LDLs. Le récepteur LDL a été identifié et étudié par un groupe de chercheurs de l'Université du Texas à Dallas (Goldstein et al., 1973b; Brown et Goldstein, 1974). La synthèse de la protéine qui constitue le récepteur LDL s'effectue dans le réticulum endoplasmique puis, elle est complétée lors du passage vers l'appareil de Golgi où des sucres -N et -O liés lui sont adjoints. La protéine mature qui en émerge va s'installer à la surface de la cellule. Elle est composée de cinq domaines (figure 1) qui sont définis de la façon suivante:

- Domaine 1: le site de liaison du ligant, riche en cystéine, s'attache au LDL en se liant à la protéine apo-B du LDL.
- Domaine 2: une suite d'approximativement 400 acides aminés responsables de la dissociation du complexe récepteur-ligant au niveau de l'endosome.

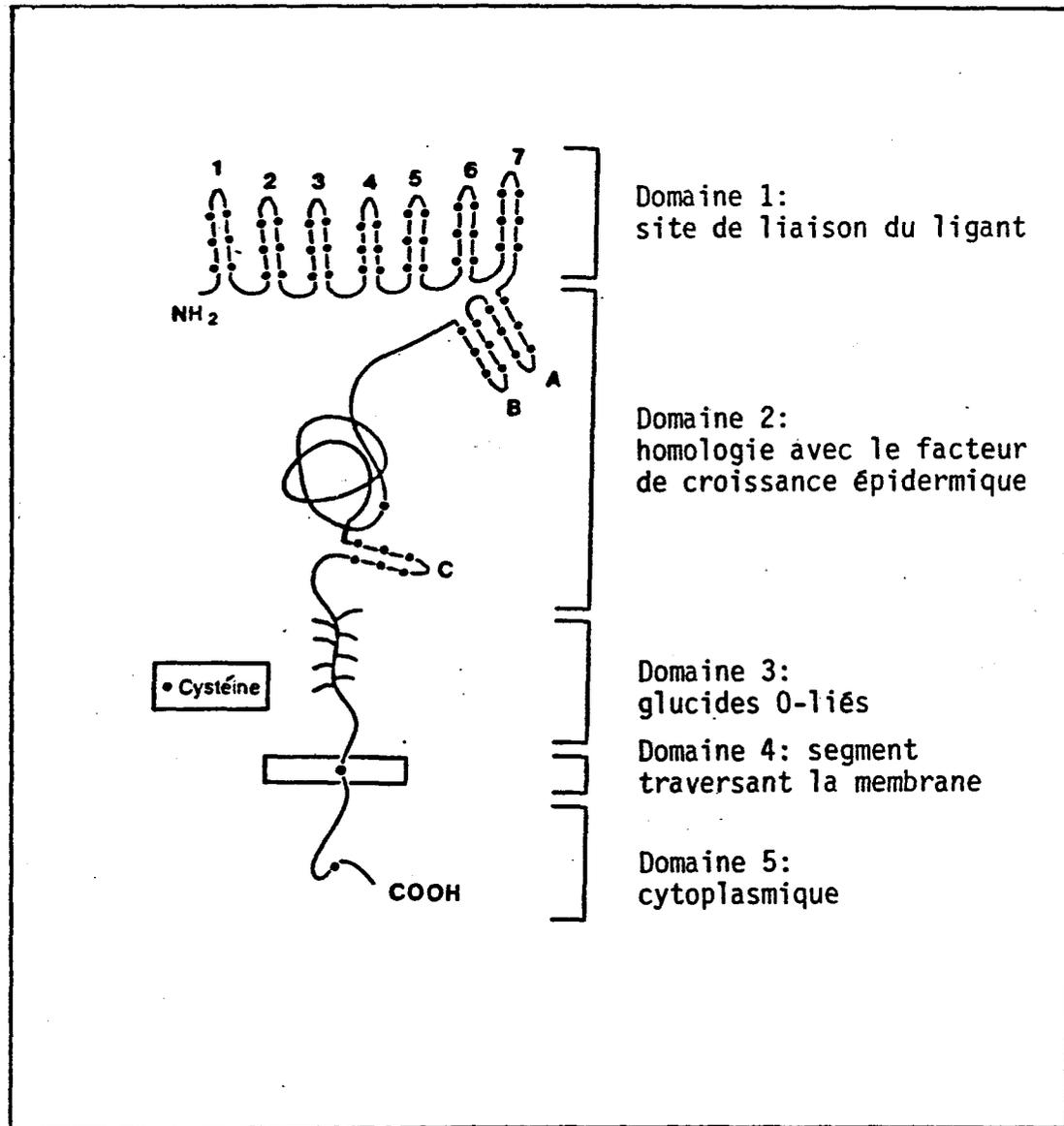


Figure 1: Le récepteur LDL humain: une protéine à cinq domaines (Tiré de: Goldstein et Brown, 1989)

- Domaine 3: une séquence de 58 acides aminés riches en glucides O-liés dont la fonction est encore inconnue.
- Domaine 4: 22 à 25 acides aminés hydrophobes servant d'encrage au niveau de la membrane plasmique.
- Domaine 5: 50 acides aminés du côté cytoplasme de la membrane plasmique.

La fonction du récepteur LDL est d'internaliser le cholestérol sanguin dans la cellule. Situés stratégiquement à la surface de la cellule, ces récepteurs s'accumulent dans des puits enveloppés de clathrine et se lient spécifiquement aux LDLs sanguins (figure 2). Par endocytose ils forment des vésicules enveloppées qui, par la suite, perdent leur enveloppe de clathrine pour devenir des endosomes. Le LDL est amené aux lysosomes où il est dégradé. Le cholestérol libéré sert à la cellule pour la synthèse, entre autres, de membranes plasmiques, d'acides biliaires, et d'hormones stéroïdes ou sera emmagasiné pour des besoins ultérieurs. Quant au récepteur lui-même, il est recyclé et retourne à la surface de la cellule.

Le cycle complet du récepteur LDL dure environ dix* minutes. Sa structure doit être particulièrement stable puisqu'il effectue jusqu'à 150 voyages aller-retour à l'endosome, qui présente un milieu acide, avant de perdre ses fonctions (Goldstein et al., 1985).

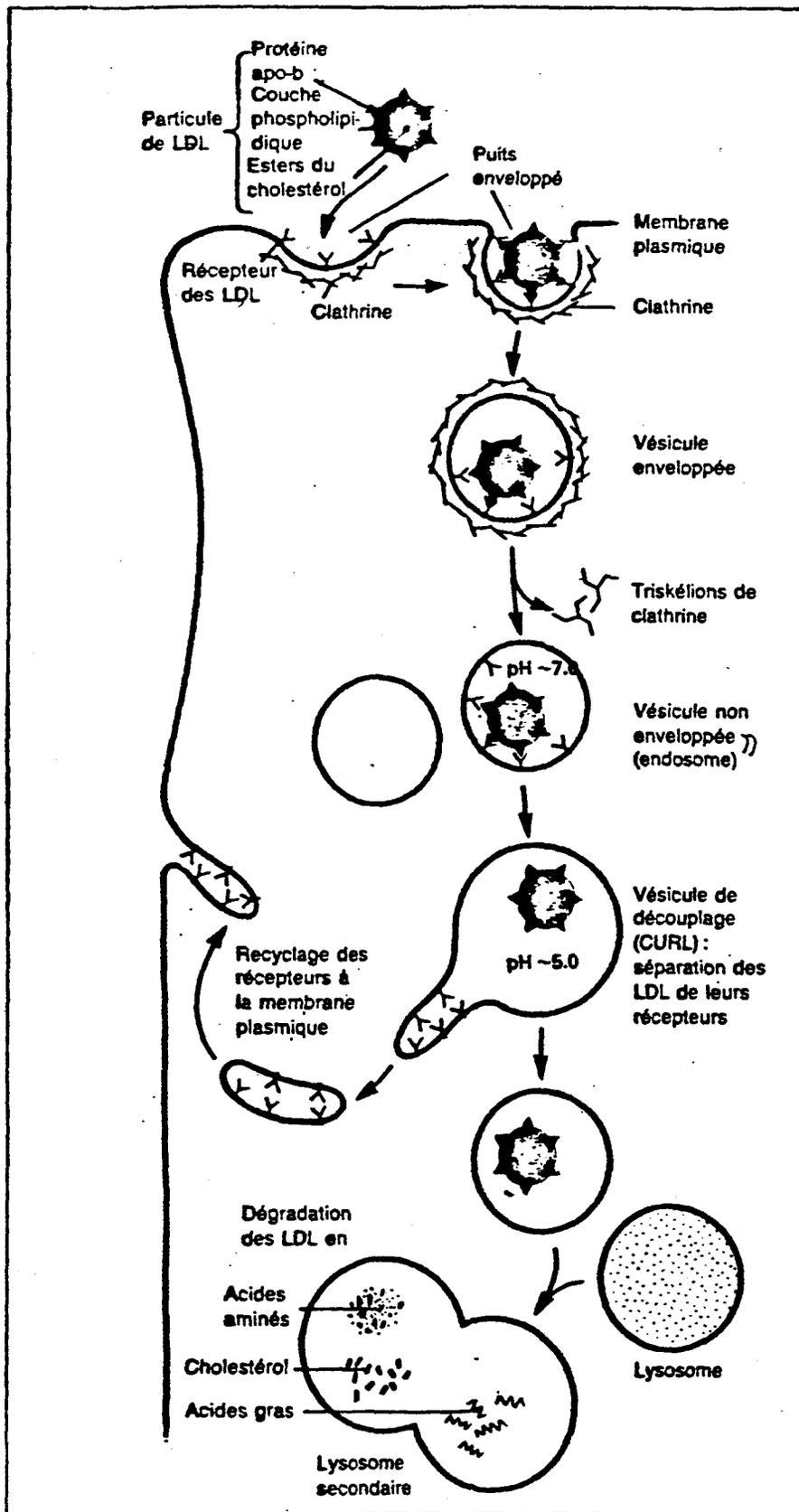


Figure 2: Destinée des particules LDL et des récepteurs LDL après endocytose (Tiré de: Darnell et al., 1988)

1.4 LE GENE DU RECEPTEUR LDL

Il a été prouvé que l'hypercholestérolémie familiale était le résultat de défauts héréditaires au niveau du gène du récepteur LDL, défauts qui perturbent le métabolisme du cholestérol (Goldstein et al., 1973b; Brown et Goldstein, 1974).

Le locus du gène du récepteur LDL se trouve sur le bras court du chromosome 19. Il s'étend sur approximativement 45 kb et est constitué de 18 exons et 17 introns (Sudhof et al., 1985) (figure 3). On peut associer chacun des exons au domaine de la protéine du récepteur LDL qu'il encode. Ainsi, une mutation au niveau de certains exons aura un effet sur un domaine précis de la protéine du récepteur LDL.

1.5 LES DEFAUTS GENETIQUES DU RECEPTEUR LDL

Plusieurs mutations différentes au niveau du gène du récepteur LDL ont été identifiées. Elles sont classées en quatre catégories, selon la région du gène qui est affectée et en conséquence selon l'effet que la mutation aura sur la synthèse du récepteur LDL lui-même ou sur son fonctionnement. Voici ces quatre catégories (Goldstein et al., 1985):

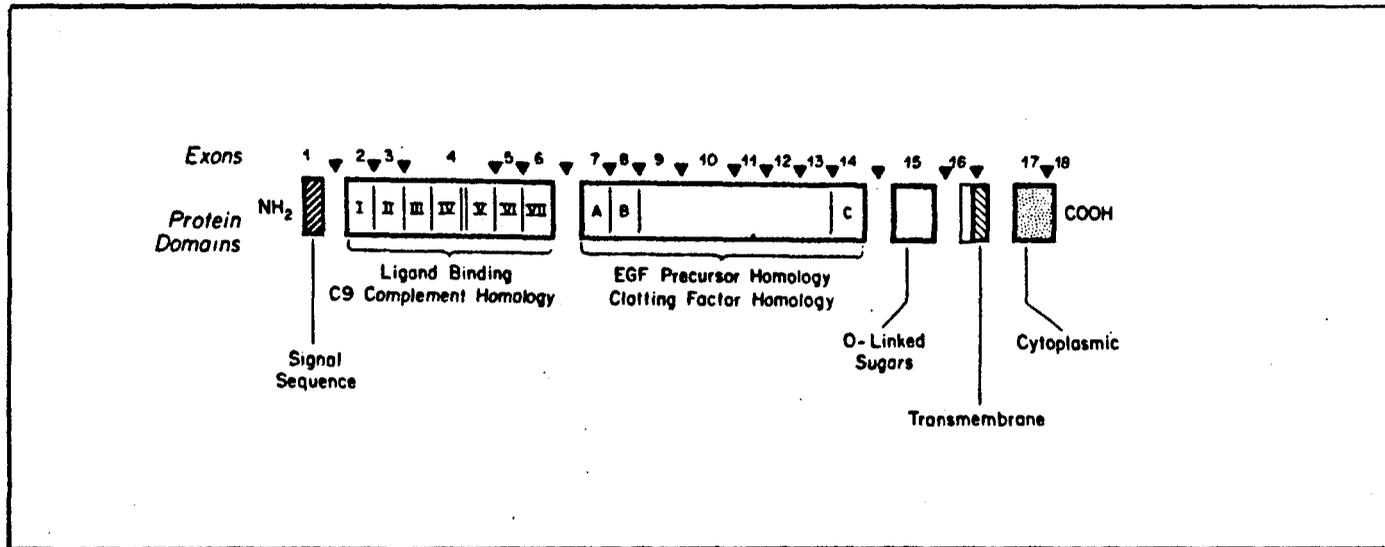


Figure 3: Corrélation entre les exons du gène du récepteur LDL et les domaines de la protéine qu'ils encodent (Tiré de: Goldstein et Brown, 1989)

- CLASSE 1: Il n'y a pas de synthèse du récepteur LDL. Cette classe est la plus répandue et est responsable de la moitié des mutants identifiés à ce jour.
- CLASSE 2: Il y a synthèse du récepteur LDL mais il y a des ralentissements lors du transport du récepteur LDL lui-même, entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Il y a donc accumulation de la protéine dans le réticulum endoplasmique.
- CLASSE 3: Le récepteur LDL est incapable de se lier normalement au LDL.
- CLASSE 4: Le récepteur LDL est capable de se lier au LDL mais il ne sait pas s'internaliser.

Ces mutations sont le résultat de diverses altérations au niveau du gène du récepteur LDL telles que des délétions, des insertions, des mutations ponctuelles, des duplications et des substitutions.

Des études ont démontré une fréquence élevée de mutations de classe 2 chez les Libanais et les Afrikaners. Chez les Libanais, la mutation identifiée comme "allèle libanais" est une substitution d'un nucléotide au niveau de l'exon 14, qui produit une protéine tronquée à trois domaines manquants. Cette modification provoque un ralentissement lors du passage du réticulum endoplasmique à l'appareil de Golgi, qui rend le récepteur LDL inefficace (Lehrman et al., 1987c). Chez les Afrikaners, plusieurs haplotypes ont été identifiés dans la population hypercholestérolémique (Henderson et al., 1987, 1988, 1989; Brink et al., 1987; Kotze et al., 1987). Cependant, deux mutations, causées toutes deux par des substitutions d'une paire de bases, l'une au niveau de l'exon 4 et l'autre au niveau de l'exon 9,

semblent être responsables d'au moins 95% des cas (Leitersdorf et al., 1989).

1.6 LES MUTATIONS CANADIENNES-FRANÇAISES

Alors que dans d'autres populations les individus non-apparentés atteints d' HF portent une mutation qui leur est à peu près exclusive, la population canadienne-française montre quelques mutations prédominantes au niveau du gène du récepteur LDL.

En 1987, une mutation commune à 63% des 84 hétérozygotes canadiens-français testés a été identifiée (Hobbs et al., 1987). Cette mutation dite " canadienne-française", consiste en une délétion d'au moins 10 kilobases au niveau du promoteur et de l'exon 1 du gène du récepteur LDL.

Une seconde mutation commune à 5% des patients testés a été identifiée par la suite (Ma et al., 1989). Elle consiste en une délétion de 5 Kb qui enlève les exons 2 et 3 du gène du récepteur LDL. Des études en cours tentent de démontrer si cette délétion a un effet sur la capacité de liaison du récepteur LDL ou sur sa maturation.

Un effort a été tenté pour trouver les mutations qui pourraient toucher les autres patients qui comptent pour 38% de

l'ensemble. Trois mutations "missense" ont été observées parmi 14% des 130 hétérozygotes canadiens-français testés dans une autre recherche (Leitersdorf et al., 1990). Le tableau 1 décrit les 5 mutations identifiées au Québec.

Revenons à la mutation "canadienne-française" qui est la plus importante et qui fait l'objet de la présente recherche. Cette délétion empêche la production de l'ARN-messager détenant le code pour la synthèse du récepteur LDL. C'est donc une mutation de classe 1 dont les effets sont dramatiques puisque l'homozygote se distingue par une absence totale de récepteur LDL et que l'hétérozygote ne synthétise que 50% de ses récepteurs LDL. Reconnaissant l'exclusivité de cette mutation et sa forte prévalence au Québec, l'hypothèse d'un effet fondateur a été soulevée (Hobbs et al., 1987).

1.7 RECHERCHE D'UN EFFET FONDATEUR DE LA DELETION DE 10Kb DANS L'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE AU QUEBEC

L'effet fondateur est défini comme la création d'une nouvelle population à partir d'un nombre relativement restreint d'individus issus d'une population mère (Mayr, 1974). L'effet fondateur est responsable, en partie, des fréquences alléliques particulières dans les colonies isolées, fréquences qui diffèrent de celle de la grande population mère dont elles proviennent (Goodenough, 1984). En effet, les gènes portés par le grou-

Pourcentage des patients atteints	Types de mutation
59%	délétion canadienne-française de 10Kb
7%	substitution d'une paire de bases dans l'exon 3
5%	mutation "missense" dans l'exon 14
3%	délétion de 5Kb au niveau des exons 2 et 3
2%	mutation "missense" dans l'exon 4
total:76%	

Tableau 1: Mutations canadiennes-françaises identifiées à partir de 130 hétérozygotes (Leitersdorf et al., 1990)

pe de fondateurs ne sont pas un échantillon représentatif du pool génique originel si bien qu'après quelques générations, le biais de l'échantillonnage accentué par des conditions démographiques particulières, provoque une différenciation des fréquences alléliques entre la population mère et la population fille (Jacquard, 1974).

Dans le cadre de ce mémoire de maîtrise nous avons tenté de démontrer un effet fondateur de la mutation "canadienne-française" de l'hypercholestérolémie familiale. On peut penser que cette mutation a été introduite dans la population canadienne-française par un ou quelques couples porteurs qui auraient transmis l'allèle mutant à leur descendance dans des conditions géographiques, démographiques et sociales favorisant la multiplication du gène.

Cette hypothèse est plausible quand on connaît les conditions de formation de la population québécoise. Le Québec a été colonisé, à partir du dix-septième siècle, par quelque 30000 immigrants dont 8500 fondateurs avant 1760 qui ont eu une descendance et qui venaient principalement des provinces atlantiques françaises (Boleda, 1984; Charbonneau et al., 1987). L'établissement initial de la population s'est fait sur les rives du Saint-Laurent entre les endroits où se situent aujourd'hui les villes de Montréal et Québec. Des déplacements progressifs de sous-populations ont eu lieu vers l'aval du fleuve puis vers des régions plus éloignées selon des circuits migratoires préférentiels. Il n'est pas surprenant de constater que ces pratiques

migratoires doublées d'une endogamie et d'une fécondité importante aient eu une incidence sur la composition actuelle du bassin génétique des régions (Gradie et al., 1988).

Nous avons posé comme hypothèse de départ qu'un seul individu était responsable de l'effet fondateur, c'est-à-dire qu'il devait être à l'origine de l'introduction de la délétion de 10kb dans la population canadienne-française. Il est logique de présumer que, si les porteurs actuels ont tous la même mutation, ils ont dû l'hériter d'un ancêtre commun à tous.

Pour prouver cette hypothèse, nous avons procédé à la reconstruction généalogique de 30 familles de porteurs confirmés. Les ancêtres qui revenaient systématiquement dans toutes les généalogies ont été identifiés. Ils ont fait l'objet d'une recherche dans le but d'identifier leurs lieux d'origine et les aires géographiques où ils ont établi leur descendance afin de cerner les régions où la mutation a pu circuler. Différentes mesures (génétiques, géographiques ou autres) ont été faites pour comparer les porteurs et les normaux à plusieurs moments dans le temps et dans l'espace.

CHAPITRE 2

MATERIEL ET METHODES

2.1 POPULATION A L'ETUDE

Cette recherche a été faite en collaboration avec l'équipe des Drs Jean Davignon et Madeleine Roy de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal. Ceux-ci nous ont fourni une liste d'une quarantaine de patients qui ont eu leur ADN testé selon la méthode décrite par Hobbs et ses collaborateurs (Hobbs et al., 1987) afin d'identifier la délétion de 10 kb au niveau du gène du récepteur LDL.

Chaque proposant fournissait quelques informations généalogiques sommaires ainsi qu'une brève histoire médicale familiale permettant de déterminer les causes de décès des parents et grands-parents. Trente (30) de ces proposants qui offraient assez de renseignements pour que la reconstruction généalogique soit possible ont été retenus. Parmi ces proposants, il y avait

28 hétérozygotes et 2 homozygotes pour la mutation canadienne-française.

2.2 RECONSTRUCTION GENEALOGIQUE

La reconstruction généalogique des 30 familles des proposants débutait à partir des informations fournies par ceux-ci. Par la suite, les ascendances totales ont été recherchées en retenant les noms des couples et leur lieu et date de mariage. A chaque individu a été attribué un numéro d'ascendance et numéro de SOSA selon les conventions du système international des ascendants, c'est-à-dire, en donnant au proposant le numéro 1, à son père un numéro X correspondant au double de celui de l'enfant et à la mère, un numéro égal à celui de son conjoint plus un ($2X + 1$). Nous voulions, dans la mesure du possible, remonter les familles jusqu'à leur lieu d'origine, à l'extérieur du Québec (pour la majorité en France), et retrouver ainsi les fondateurs.

Les sources utilisées ont été diverses et nombreuses:

- Le fichier de population BALSAC de SOREP: SOREP (Centre interuniversitaire de recherches sur les populations) exploite depuis 1972 un fichier-réseau informatisé contenant plus de 800,000 actes de baptême, mariage et sépulture couvrant la période de 1842 à 1986 et permet, entre autre, la reconstruction automatique des familles du Saguenay-Lac-St-Jean. (Bouchard et al., 1989; Bouchard, 1989).

- Le fichier Antonin Loïselle:
Recueil d'informations sur micro-fiches de quelques 1,100,000 mariages consignés dans les registres de paroisses catholiques d'une quinzaine de diocèses du Québec, de Madawaska et de l'est ontarien. Il est disponible aux Archives nationales du Québec à Chicoutimi.
- Le fichier des mariages de René Jetté:
Relevé de près de 150,000 actes de mariages célébrés au Québec entre 1730 et 1825. Il est disponible à SOREP.
- Les dictionnaires généalogiques:
(Tanguay, 1975; Jetté, 1983)
- Les répertoires de mariages de diverses paroisses ou régions du Québec:
Disponibles à SOREP ou à la Société de généalogie du Saguenay. Ont été particulièrement utiles les répertoires de l'est du Québec et plus spécifiquement ceux des régions de Kamouraska, Rivière-du-Loup et Rimouski.
- Les monographies familiales.
- Les consultations téléphoniques avec les responsables des registres de mariages des paroisses.

Les recherches généalogiques ont été interrompues lorsque les familles sortaient du Québec ou lorsque les mariages étaient célébrés dans des régions où il n'y avait pas de répertoire de mariages disponible. Ainsi, sur soixante ascendances de parents possibles, 48 ont été complétées.

2.3 LES STATUTS ET CATEGORIES D'INDIVIDUS

2.3.1 Les statuts

A partir des données génétiques et des histoires médicales familiales des proposants, un statut spécifiant l'atteinte pour l'hypercholestérolémie familiale a été attribué à tous les individus des généalogies. Les trois statuts ont été définis comme suit:

statut 1: atteint

Individu diagnostiqué et porteur de la délétion de 10 kb au niveau du gène du récepteur LDL. Cette catégorie comprend les proposants, les parents d'homozygotes qui sont hétérozygotes obligatoires et les parents testés.

statut 2: soupçonné

Parent d'un hétérozygote qui, par son histoire médicale, montre des signes d'une hypercholestérolémie (par exemple: problèmes cardio-vasculaires, élévation du cholestérol LDL ou infarctus avant 50 ans). C'est le parent présumé porteur de la mutation le plus susceptible d'avoir transmis la délétion au proposant.

statut 9: indéterminé

Individu pour lequel il est impossible d'établir un diagnostic par manque d'information génétique ou médicale.

2.3.2 Les catégories de parents

Les parents ont été regroupés en trois catégories pour faciliter le traitement des données et l'analyse des résultats. Elles sont définies de la façon suivante.

Parent présumé porteur:

Parent de statut 1 ou 2 (N=26)
et les 4 parents hétérozygotes obligatoires (total:
N=30).

Parent présumé sain:

Tout parent de statut 9 dont le conjoint est présumé porteur (total: N=18).

Parent indéterminé:

Tout parent de statut 9 dont le conjoint porte aussi le statut 9 (total: N=4)

La figure 4 résume les principales étapes du travail de la reconstruction des généalogies et spécifie les nombres de parents par catégories.

2.3.3 Les ancêtres et les fondateurs

Les ancêtres sont les individus qui surviennent dans des généalogies à quelques générations des proposants. Nous appelons "ancêtre commun" tout individu qui apparaît dans plus d'une généalogie.

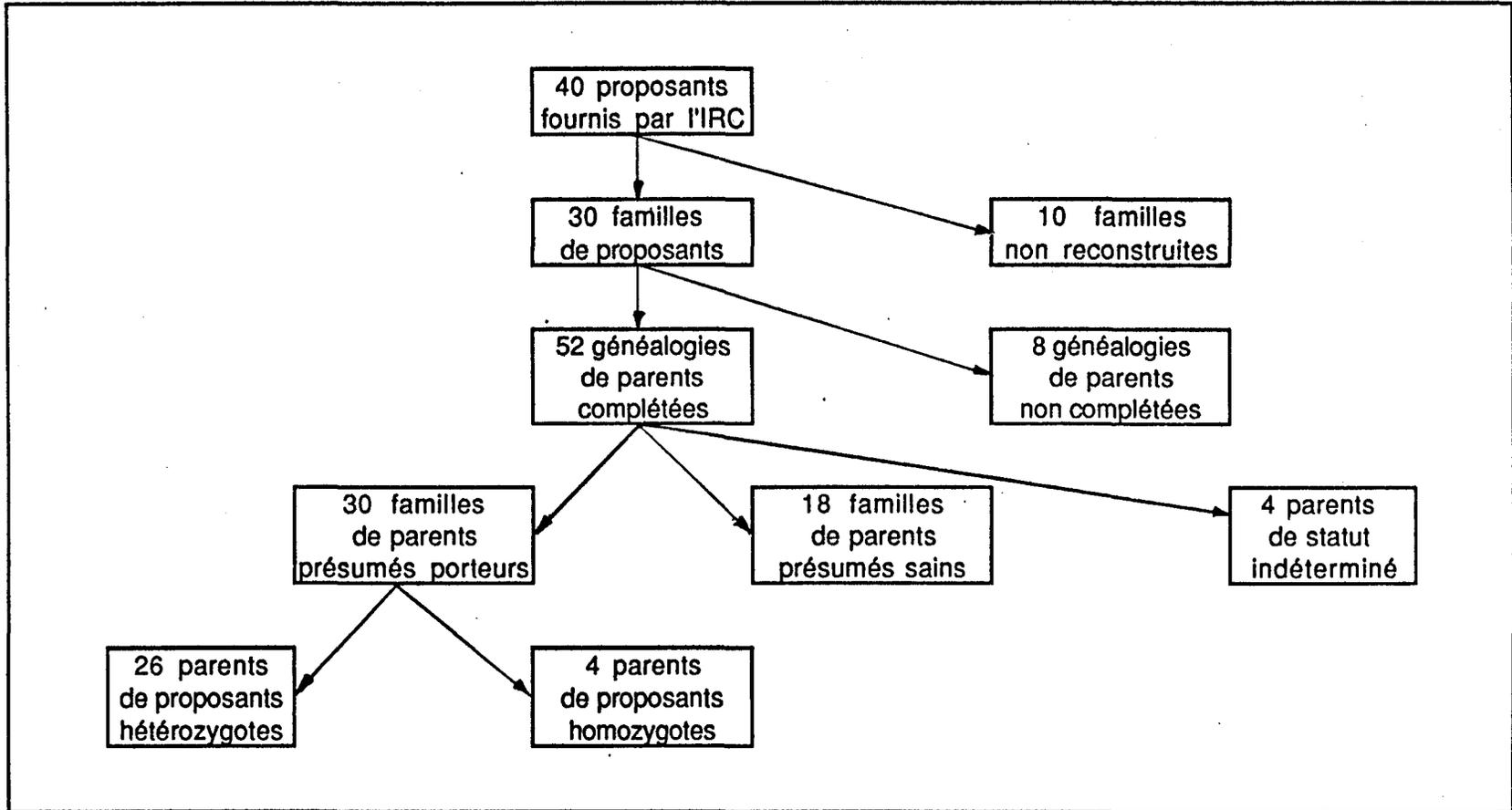


Figure 4: Résumé du travail de reconstruction généalogique

Les fondateurs sont des ancêtres au-delà desquels on ne dispose plus d'information soit parce qu'ils se trouvent en dehors du Québec ou parce qu'il n'y a pas d'information généalogique qui permet de retrouver leur trace. Ils se retrouvent donc aux extrémités de l'arbre généalogique.

2.4 INFORMATISATION DES DONNEES

Toutes les informations généalogiques recueillies ont été entrées dans une base de données gérée par un ensemble de programmes appelée BELGE et conçue à SOREP (De Braekeleer, 1991).

La base de données contient les renseignements suivants:

- Un numéro représentant la maladie
- Un numéro représentant l'ascendance
- Le type de maladie: récessive ou dominante
- Le statut de l'individu: atteint, soupçonné ou indéterminé
- Le numéro de SOSA de l'individu, de son père et de sa mère
- Le lieu et la date du mariage
- Un code pour exprimer s'il s'agit d'un premier mariage ou d'un remariage

Le but de BELGE est d'établir les liens entre les individus des généalogies et, entre autres, de reconnaître les couples déjà entrés. Pour ce faire, les noms et prénoms sont phonétisés selon une table universelle d'un logiciel appelé FONEM (Bouchard

et al., 1981). L'ordinateur effectue plusieurs tris à partir de quatre éléments: les noms et prénoms de l'homme et de la femme dans chaque couple; il les compare aux couples déjà entrés dans la base de données et leur accorde un indice de similitude selon le nombre de lettres identiques. Le jumelage est offert à l'utilisateur et accepté ou non par celui-ci en comparant les lieux et dates de mariage. Il s'agit donc d'un jumelage semi-automatique des couples sur une base nominale.

2.5 VALIDATION DES DONNEES

Une étape de validation des données a été nécessaire pour s'assurer qu'il n'y avait pas d'oubli majeur à l'intérieur des généalogies. Divers programmes connexes ont été créés à cette fin (De Braekeleer, 1991).

- EXTRAIT_BELGE:

Extrait de la base de données les généalogies qui concernent une maladie en particulier et assigne le code "0" aux individus inconnus ou fondateurs. Ainsi, il est possible de vérifier si ce sont effectivement des fondateurs ou si leur ascendance a été oubliée lors de la recherche généalogique ou de l'entrée de données.

- COUPLE-III:

Permet de retrouver les couples qui ne contiennent qu'un individu.

- FLOTTANT:

Détecte s'il y a un couple oublié dans une génération, c'est-à-dire, recherche les trous dans les généalogies.

- JUM_MAN:

Permet de rechercher les jumelages oubliés en offrant un rejumelage plus large.

2.6 ANALYSE DES DONNEES

Les données généalogiques ont été analysées à l'aide d'une série de programmes tels: PED_BELGE (De Braekeleer, 1991) conçu à SOREP et PEDPACK (Thomas, 1987a; Thomas, 1987b) disponible à l'Université McGill. Ils nous ont permis de calculer les coefficients de consanguinité "F" pour les parents des proposants et divers coefficients de relation "r" selon la méthode de Wright (Wright, 1922)

Rappelons ici quelques notions au sujet des coefficients de consanguinité et de relation. Un individu est consanguin quand on retrouve dans sa généalogie au moins un ancêtre commun à son père et à sa mère. Le coefficient de consanguinité "F" est une mesure de la probabilité qu'un individu ait reçu, à un locus donné, deux gènes identiques qu'il a hérité de cet ancêtre commun (Emery, 1976). Le coefficient de relation "r" est une mesure du degré de proximité génétique entre deux individus et peut être défini comme la probabilité que ces deux individus aient hérité d'un gène identique transmis par un ancêtre commun (Emery, 1976).

Ces programmes permettent aussi de mesurer la fréquence d'apparition des individus dans les ascendances. Le traitement des données s'est fait en plusieurs temps. Les individus communs à toutes les ascendances des proposants ont d'abord été identifiés. Ensuite, pour des fins de comparaison, nous avons recherché les ancêtres qui revenaient dans toutes les généalogies des parents présumés sains et ceux qui apparaissaient dans toutes celles des parents présumés porteurs. Ces derniers ont été appelés "ancêtres présumés porteurs", c'est-à-dire ceux qui sont les plus susceptibles d'être à l'origine de la mutation canadienne-française.

Pour mieux discerner lesquels des ancêtres présumés porteurs sont des fondateurs vraisemblables de l'hypercholestérolémie familiale au Québec, nous avons comparé les fréquences d'apparition des ancêtres communs selon les catégories de parents. L'origine des ancêtres présumés porteurs a été retrouvée et leur descendance a été suivie sur deux générations pour cerner les régions où ils se sont établis.

Finalement, des indices historiques ou généalogiques ont été recherchés afin de savoir lesquels des ancêtres présumés porteurs sont, en fait, des fondateurs importants de la population québécoise en général et lesquels sont plus spécifiques à la région identifiée comme étant le centre de diffusion de la mutation.

CHAPITRE 3

RESULTATS

3.1 LES PROPOSANTS

Dans le but d'observer la distribution spatiale et temporelle des trente proposants, les données concernant le sexe, la date et le lieu de naissance ont été rassemblées dans le tableau 2. Pour des raisons de confidentialité, les noms des patients ont été remplacés par une numérotation de 1 à 30.

Cette cohorte est composée de 15 femmes et 13 hommes hétérozygotes pour la mutation et des individus #28 et #29, respectivement un homme et une femme, tous deux homozygotes.

Les dates de naissance s'échelonnent de 1916 à 1982 à l'exception de la candidate #5, née en 1863, qui n'est pas une patiente elle-même mais plutôt la première ancêtre d'origine canadienne-française d'une proposante identifiée aux Etats-Unis.

Le tableau 2 montre aussi auquel des deux parents des proposants le statut de présumé porteur a été attribué. Le père et la mère des homozygotes sont donc tous deux présumés porteurs. Les parents des proposants #2 et #3 ont un statut indéterminé.

Ce même tableau donne enfin le lieu de naissance des trente proposants. La cartographie de ces lieux de naissance, à la section suivante, permet de visualiser la distribution géographique de ces individus.

3.2 LES DISTRIBUTIONS GEOGRAPHIQUES

Les informations fournies par les patients, complétées par les recherches généalogiques, ont permis d'établir une distribution géographique des trente proposants, de leurs parents et de leurs grands-parents. Basée sur les lieux de naissance ou sur les lieux de mariage, cette cartographie permet de visualiser l'étalement spatial des proposants et la possible concentration progressive sur trois générations vers des régions particulières. En attribuant un symbole différent pour chaque branche des présumés porteurs par rapport aux présumés sains, il est possible de cerner des régions où ont circulé davantage les gènes mutants par rapport aux gènes normaux.

Numéro du proposant	Sexe	Année de naissance	Lieu de naissance	Parent présumé porteur P=père, M=mère
1	M	1964	Lac St-Jean	P
2	M	1952	Lac St-Jean	-
3	M	1955	Saguenay	-
4	F	1936	Montréal	M
5	F	1863	Etats-Unis	P
6	F	1960	Lac St-Jean	P
7	M	1957	Montréal	P
8	F	1944	Matapédia	M
9	M	1936	Etats-Unis	P
10	F	1916	Riv.-du-Loup	P
11	F	1948	Montréal	M
12	M	1935	Etats-Unis	P
13	M	1937	Rimouski	P
14	F	1933	Rimouski	P
15	F	-	Kamouraska	P
16	M	1949	Riv.-du-Loup	P
17	M	1952	Lévis	M
18	F	1924	Rimouski	P
19	M	1952	Matapédia	P
20	F	1943	Riv.-du-Loup	P
21	M	1955	Montréal	M
22	F	1955	Rimouski	P
23	F	1935	Riv.-du-loup	M
24	M	1963	Témiscouata	M
25	F	1924	Riv.-du-Loup	M
26	F	1958	Montréal	P
27	F	1925	Gaspésie	P
28 *	M	1971	Matane	P et M
29 *	F	1982	Côte-Nord	P et M
30	M	1955	Montréal	M

* homozygote

Tableau 2: Sexe, année et lieu de naissance des trente (30) proposants

Le tableau récapitulatif 3 résume les données, sur trois générations, qui ont servies à l'élaboration des cartes.

3.2.1 Distribution géographique des proposants

La figure 5 illustre les lieux de naissance des 30 proposants étudiés. Une grande proportion des 30 proposants (46,7%) se retrouve sur la rive sud du fleuve Saint-Laurent, autour de Rivière-du-Loup (5 proposants), Rimouski (4 proposants), Matane-Matapédia (3 proposants) Kamouraska (1 proposant) et le Témiscouata (1 proposant). Quatre proposants se retrouvent au Saguenay-Lac-St-Jean et six sont à Montréal, finalement trois sont nés aux Etats-Unis. Les autres sont dispersés ailleurs au Québec.

3.2.2 Distribution géographique des parents

La figure 6 donne la distribution géographique, basée sur les lieux de naissance, des 30 parents présumés porteurs (représentés par des triangles pleins), des 26 parents présumés sains (représentés par des triangles vides) et des 4 parents de statut indéterminé (représentés par des carrés).

REGIONS	PROPOSANTS	PARENTS		GRANDS-PARENTS	
		Présumés porteurs	Présumés sains	Présumés porteurs	Présumés sains
Sag.-Lac St-Jean	4	3	2	3	2
Côte-Nord	1	1			
Etats-Unis	3	3	1		
Gatineau-Hull			1		1
Montréal	6	2	2	2	1
Québec	1	1	1	1	3
Kamouraska	1	2	4	3	3
Rivière-du-Loup	5	7	5	7	4
Rimouski	4	3	3	6	4
Matane-Matapédia	3	1	2	4	2
Témiscouata	1		1		1
Gaspésie	1	2	1	3	1
Autres		5	3	1	4
TOTAL	30	30	26	30	26

Note: sont exclus les 4 parents et les 4 grands-parents de statut indéterminé

Tableau 3: Lieux de naissance des proposants, de leurs parents et lieux de mariage de leurs grands-parents

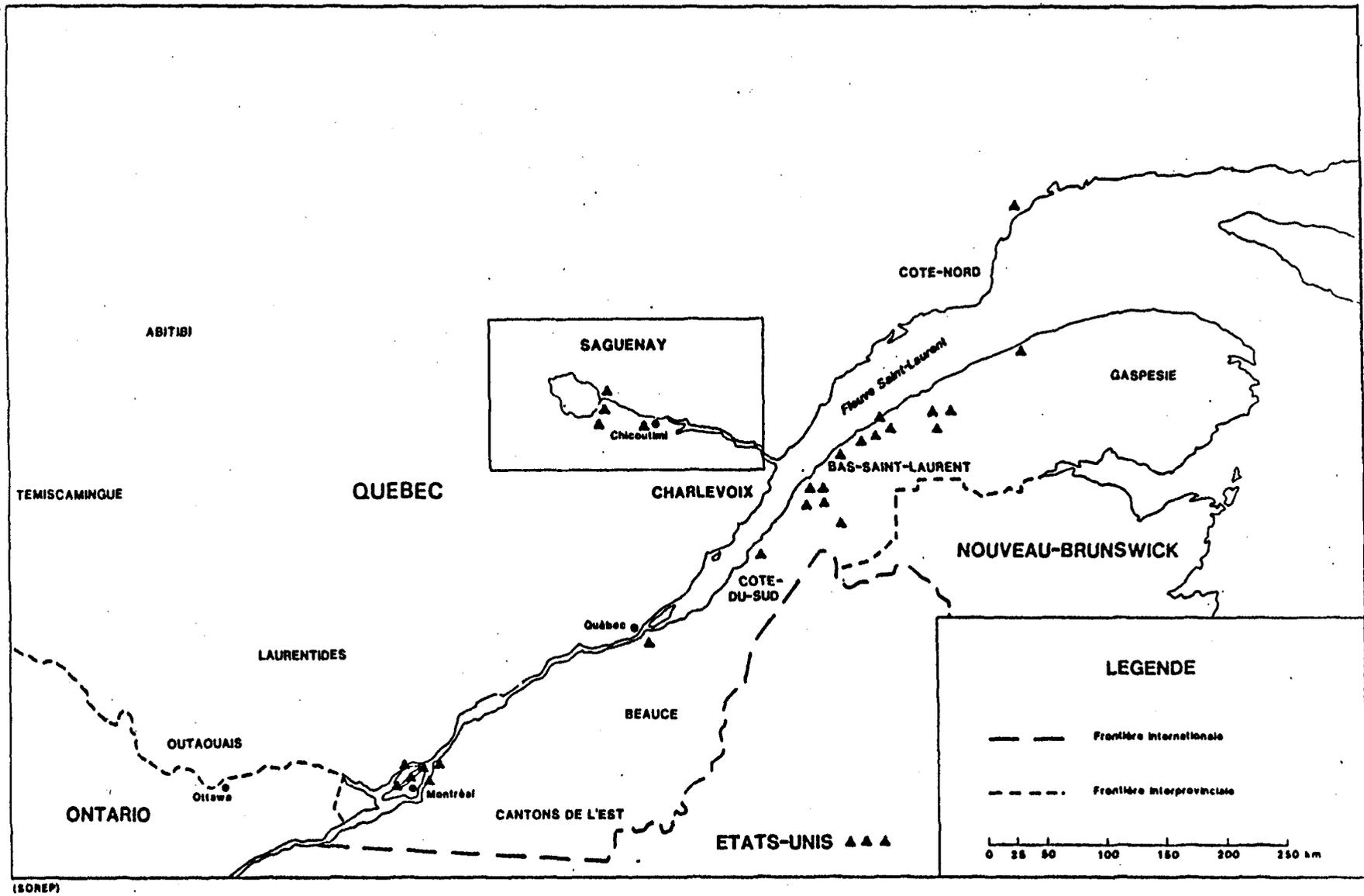
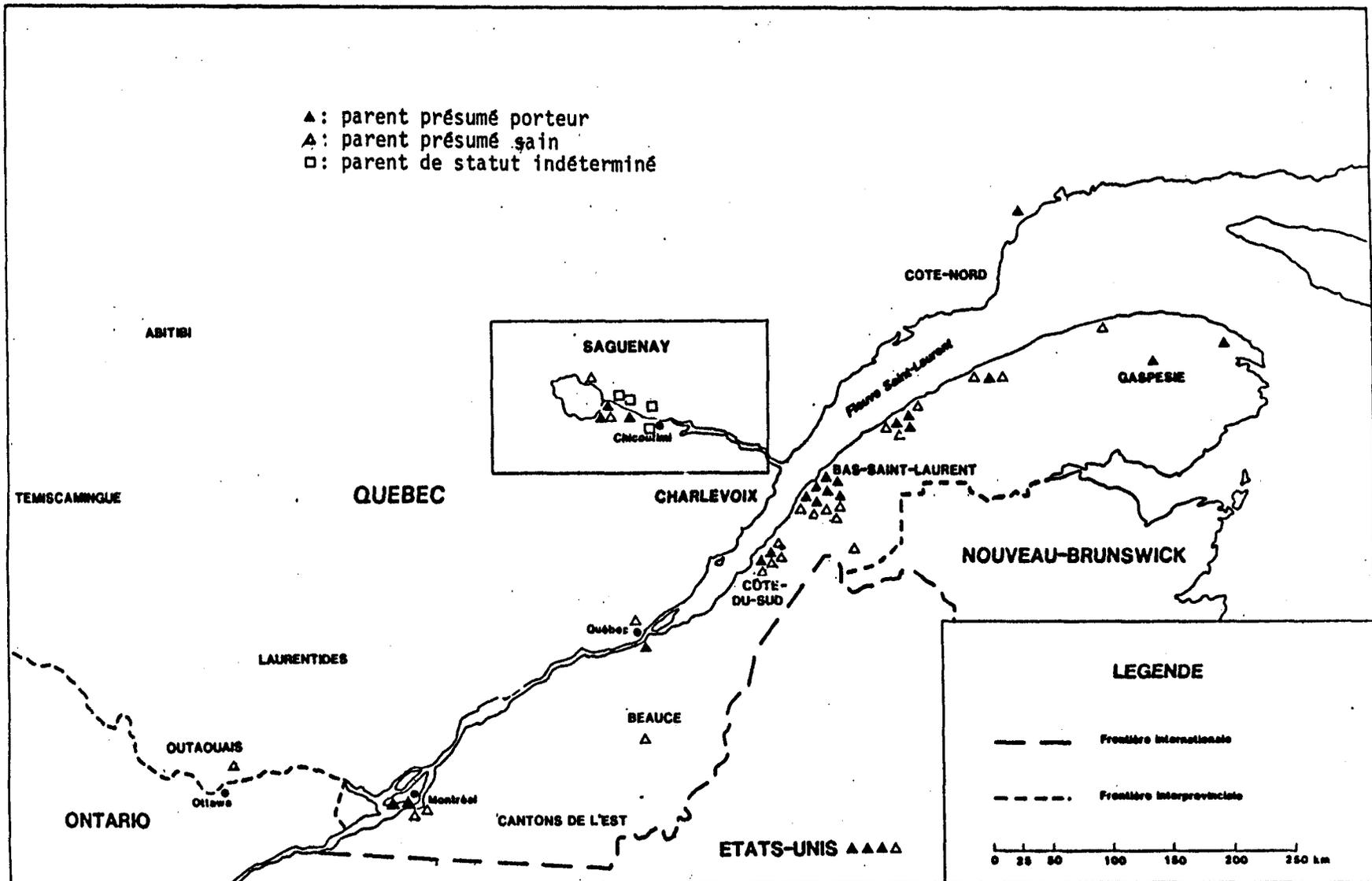


Figure 5: Lieux de naissance des trente (30) proposants



▲▲▲▲▲ : lieux de naissance indéterminés

Figure 6: Lieux de naissance des soixante parents (60) des
 proposant

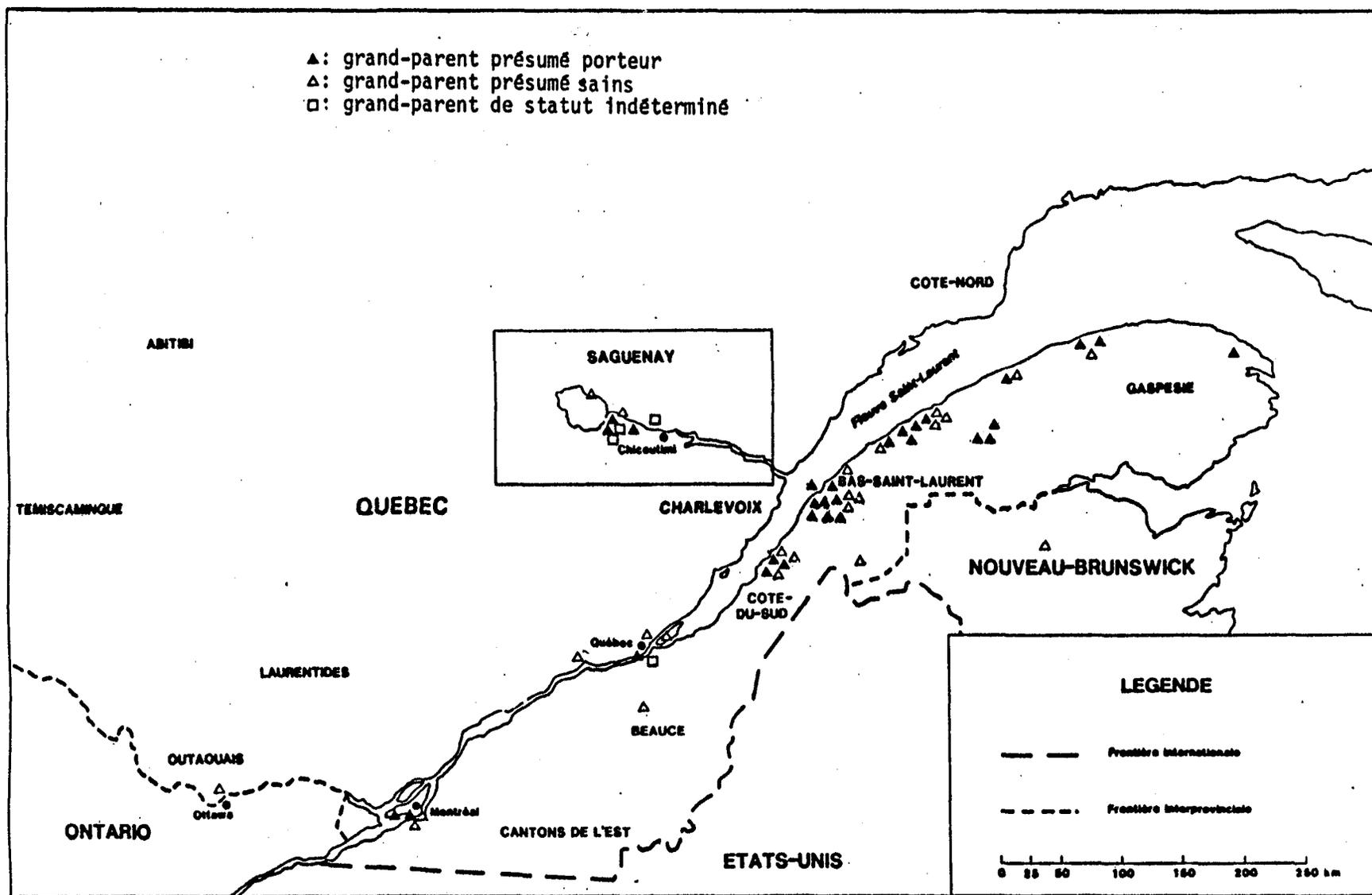
Il faut encore noter ici une forte concentration de parents (50,0%) sur la rive sud du fleuve, dans les mêmes régions que les proposants, soient: la Côte-du-Sud et le Bas-Saint-Laurent. On y retrouve 43,3% des parents présumés porteurs et 57,7% des parents présumés sains.

Une autre concentration est observable dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean où on compte 9 parents (16,1%). Quatre parents sont nés aux Etats-Unis et les autres sont dispersés dans le Québec avec quelques individus autour des grandes villes. Finalement, il n'a pas été possible de connaître le lieu de naissance de 6 des parents.

3.2.3 Distribution géographique des grands-parents

A la figure 7, il est possible d'observer la distribution géographique des lieux de mariage des 30 couples de grands-parents présumés porteurs (représentés par des triangles pleins), des 26 couples de grands-parents présumés sains (représentés par des triangles vides) et des 4 couples de grands-parents de statut indéterminé (représentés par des carrés).

Encore une fois, les concentrations observées chez les proposants et les parents sont confirmées, voir même accentuées dans les régions de la Côte-du-Sud et du Bas-Saint-Laurent où on compte 60,7% des couples de grands-parents. En effet on y re-



(SOREP)

▲▲▲ : lieux de mariage indéterminés

Figure 7: Lieux de mariage des soixante (60) grands-parents des proposant

trouve 66,7% des couples de grands-parents présumés porteurs et 53,9% des couples de grands-parents présumés sains.

Un deuxième groupe se retrouve au Saguenay-Lac-St-Jean (8 couples de grands-parents). Cinq couples se sont mariés autour de la région de Québec, 3 dans les environs de Montréal et 1 près d'Ottawa. Aucun des mariages connus n'a été célébré aux Etats-Unis. Finalement 4 couples ont des lieux de mariage inconnus.

3.3 LA CONSANGUINITE ET LA PARENTE

3.3.1 La consanguinité

Dans une maladie dominante, la consanguinité n'a pas d'effet sur l'incidence puisqu'il ne faut hériter que d'une seule copie du gène pour qu'il y ait atteinte. Cependant, une consanguinité, chez un proposant, peut s'exprimer par une homozygotie. Nous avons donc recherché, dans les généalogies de chacun des deux proposant homozygotes, un ancêtre commun au père et à la mère qui pourrait expliquer l'homozygotie.

Pour le proposant #29, nous avons retracé un ancêtre commun à son père et à sa mère au niveau de la cinquième génération, tel qu'illustré à la figure 8, dessinée à l'aide du logiciel PEDIGREE_DRAW (Mamelka et al., 1987).

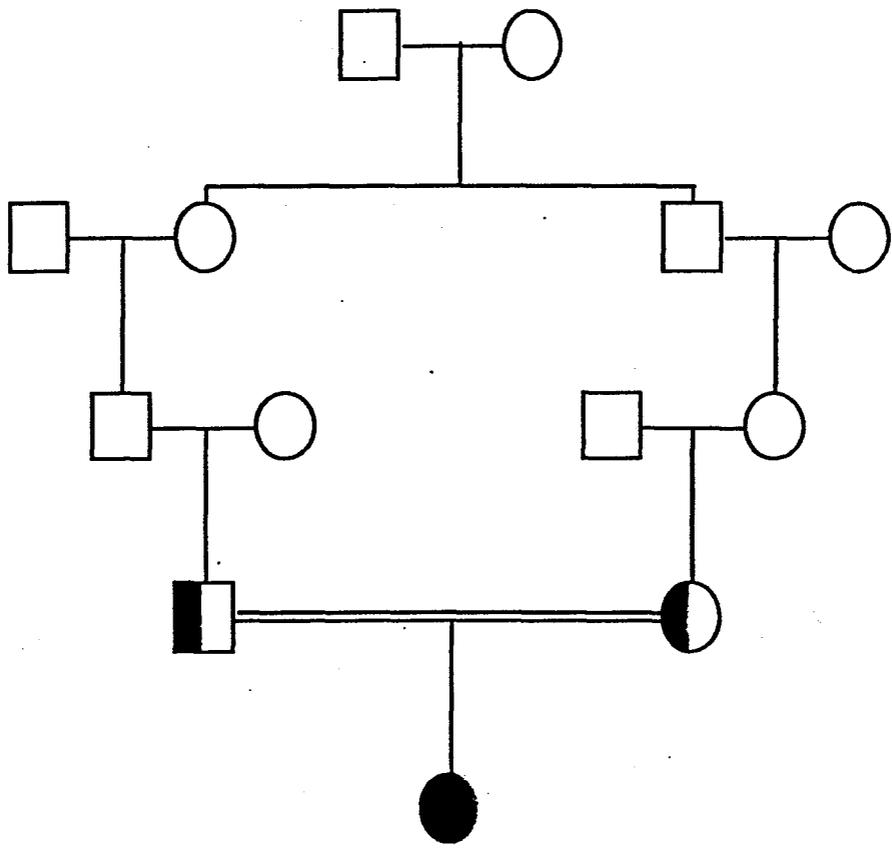


Figure 8: Premiers ancêtres communs de l'homozygote #29

Quant à l'individu #28, l'arbre généalogique ne montre pas d'ancêtre commun pour les 6 premières générations. Cependant, plusieurs branches ont été interrompues par manque d'informations généalogiques; elles peuvent donc cacher des ancêtres communs.

3.3.2 Les coefficients de relation

Le tableau 4 donne les valeurs des coefficients de relation pour chacune des deux catégories de parents soient: les parents présumés porteurs et les parents présumés sains. La première valeur est celle du coefficient de relation maximum obtenu entre deux parents, trouvée en calculant les coefficients pour toutes les paires de parents possibles à l'intérieur d'une catégorie de parents. La deuxième valeur est la moyenne de tous les coefficients à l'intérieur de chaque catégorie de parents. Ces deux calculs ont été faits en considérant que chez les parents présumés porteurs il y a 435 paires de parents possibles tandis que chez les parents présumés sains il y en a 153 paires possibles. Finalement, une autre mesure du coefficient de relation maximum et moyen a été effectuée en comparant les deux catégories de parents. Les combinaisons de parents possibles sont alors de $30 \times 18 = 540$. On constate des valeurs de r max et r moyen plus élevées dans le groupe des présumés porteurs que dans celui des présumés sains.

Catégorie	r max	r moyen
parents présumés porteurs	0.251049	0.005753
parents présumés sains	0.018833	0.003292
entre les catégories de parents présumés porteurs et présumés sains	0.072060	0.004297

Tableau 4: Valeurs des coefficients de relation maximum et moyens par catégorie de parents et entre les catégories de parents

Poursuivant un objectif tout à fait différent, nous avons utilisé les coefficients de relation pour tenter d'attribuer un statut de présumé porteur ou de présumé sain aux 4 parents dont il avait été impossible de déterminer le statut à partir des données médicales. Théoriquement, ces 4 parents ont une probabilité de $1/2$ d'être porteurs de la mutation puisqu'ils l'ont transmise à au moins un de leur enfant hétérozygote. De plus, si un parent est présumé porteur, il aura un coefficient de relation plus élevé si on le compare à la catégorie des parents présumés porteurs. Divers coefficients moyens de relation ont été calculés entre les 4 individus en question et les catégories de parents. Le tableau 5 donne ces valeurs. Les coefficients moyens de relation varient entre 0.00072 et 0.00559. Les écarts entre les catégories de parents, qui sont les valeurs à retenir dans ce paragraphe, sont relativement faibles, de 0.00007 à 0.00104. Il est donc impossible d'attribuer un statut à partir de ce test.

3.4 DISTRIBUTION DES INDIVIDUS DANS LES GENEALOGIES

Les tableaux généalogiques des 30 familles reconstruites comprennent plus de 12,000 individus, répartis sur 14 générations. Parmi ceux-ci, 3070 sont des fondateurs, c'est-à-dire des individus dont nous n'avons pas su retrouver les parents, soit par manque d'information généalogique, soit parce qu'ils sont

PROPOSANT	PARENTS	r moyen par rapport parents p. p.	r moyen par rapport parents p. s.	Ecart
2	Père	0.00215	0.00222	0.00007
	Mère	0.00257	0.00302	0.00045
3	Père	0.00455	0.00559	0.00104
	Mère	0.00081	0.00072	0.00011

Tableau 5: Coefficients moyens de relation pour les quatre parents de statut indéterminé par rapport aux deux catégories de parents

effectivement les premiers de la branche à être arrivés au Québec.

Les individus qui nous intéressent le plus sont ceux qui sont communs à toutes les ascendances d'une même catégorie de parents. L'évaluation du nombre d'individus communs au plus grand nombre d'ascendances possible fait l'objet des paragraphes suivants.

3.4.1 Distribution des individus dans les ascendances des proposants

Le tableau 6 montre le nombre d'individus apparaissant au moins une fois dans 25 ascendances des proposants et plus. Parmi les 24 individus communs à toutes les ascendances des proposants (30 ascendances au total), on reconnaît 8 couples de souches familiales différentes. Les 8 autres individus leurs sont rattachés par des relations parents-enfants.

3.4.2 Distribution des individus dans les ascendances des parents présumés porteurs

Le même exercice a été répété pour les ascendances des parents présumés porteurs. Le tableau 7 montre le nombre d'individus

Nombre d'ascendances N (N max =30)	Nombre d'ancêtres apparaissant dans les N ascendances	Nombre de fondateurs parmi ces ancêtres
30	24	18
29	48	27
28	26	21
27	34	22
26	48	27
25	34	20

Tableau 6: Distribution des principaux ancêtres et fondateurs communs selon le nombre d'ascendances de postulants auxquelles ils sont reliés

Nombre d'ascendances N (N max =30)	Nombre d'ancêtres apparaissant dans les N ascendances	Nombre de fondateurs parmi ces ancêtres
30	30	21
29	32	20
28	8	6
27	18	12
26	18	11
25	20	14

Tableau 7: Distribution des principaux ancêtres et fondateurs communs selon le nombre d'ascendances de parents présumés porteurs auxquelles ils sont reliés

apparaissant au moins une fois dans 25 ascendances et plus. Rappelons qu'il y a 30 ascendances de parents présumés porteurs au total.

Parmi les 30 individus communs aux 30 ascendances de parents présumés porteurs, on reconnaît 6 couples issus de familles différentes. Les autres 18 individus leurs sont reliés par des relations parents-enfants. Ce sont ces 6 couples que nous appelons les "couples ancêtres présumés porteurs". Plus de détails sur cette définition sont donnés au paragraphe 3.5 .

3.4.3 Distribution des individus dans les ascendances des parents présumés sains

Comme au paragraphe précédent nous avons compté le nombre d'individus apparaissant au moins une fois dans 13 ascendances et plus de parents présumés sains. Rappelons qu'il y a un total de 18 ascendances dans cette catégorie.

Aucun individu n'est commun à toutes les 18 ascendances. Par contre, 22 reviennent dans 17 ascendances sur 18. Parmi ces individus, 8 couples sont issus de souches familiales différentes. Les 6 autres individus leurs sont rattachés par des relations parents-enfants. Le tableau 8 donne ces valeurs.

Nombre d'ascendances N (N max =18)	Nombre d'ancêtres apparaissant dans les N ascendances	Nombre de fondateurs parmi ces ancêtres
18	0	0
17	22	16
16	10	7
15	38	25
14	22	16
13	66	40

Tableau 8: Distribution des principaux ancêtres et fondateurs communs selon le nombre d'ascendances de parents présumés sains auxquelles ils sont reliés

3.5 LES ANCETRES PRESUMES PORTEURS

Le tableau 9 donne la liste des 30 ancêtres communs aux 30 ascendances des parents présumés porteurs et leur lieu et date de mariage. Ces individus se retrouvent aux toutes premières générations de la colonisation de la Nouvelle-France, au dix-septième siècle. Parmi ceux-ci, nous avons identifié les 21 fondateurs présumés porteurs, les derniers de la généalogie. Ils se sont tous mariés en France, au début du 17ième siècle sauf l'individu FG, mariée à Québec le 25 juillet 1634 à NL dont l'origine est inconnue.

Ces 30 individus peuvent être rassemblés en six groupes familiaux qui n'ont pas de lien connu entre elles, du moins pour les premières générations. Les 6 couples d'ancêtres présumés porteurs sont les plus récents de ces 6 familles. Le tableau récapitulatif 10 donne des informations sur ces 6 couples d'ancêtres présumés porteurs de la délétion de 10kb au Québec. On y retrouve des informations sur leur région d'origine, la date approximative de leur naissance, le lieu et la date de leur mariage.

Noms codés	Lieux de mariage	Dates de Mariage	Fondateurs
MB1	France	1628	*
PM1	France	1628	
PM2	France		*
JL	France		*
ZC	France	1616	
SD	France	1616	*
DC	France		*
RB	France		*
MB2	Château-Richer	02-12-1662	
MT	Château-Richer	02-12-1662	
CB	France		*
LB	France		*
JT	France		*
MB3	France		*
NL	Québec	25-07-1634	
FG	Québec	25-07-1634	*
JM1	Québec	10-11-1648	
LC	Québec	10-11-1648	
GL	France		*
JM2	France		*
AM1	France		*
MJ	France		*
PA	France	1647	*
OR	France	1647	*
AM2	France	1620	*
ML	France	1620	*
NM	France		*
MD	France		*
PM3	Château-Richer	1667	
MA	Château-Richer	1667	

Tableau 9: Liste des 30 ancêtres communs aux 30 ascendances de parents présumés porteurs

Noms codés	Familles	Lieux d'origine et dates de naissance	Lieux et dates de mariage	Nombre d'ascendances de parents présumés sains dans lesquelles l'ancêtre est représenté (max.=18)
MB1 PM1	A	Perche, 1587 Perche, 1603	France, 1628 France, 1628	16 16
MB2 MT	B	Aunis, 1629 Poitou, 1646	Château-Richer, 1662 Château-Richer, 1662	15 15
NL FG	C	Normandie, 1604 origine inconnue	Québec, 1634 Québec, 1634	17 17
JM1 LC	D	Paris, 1631 Perche, 1632	Québec, 1648 Québec, 1648	16 16
PM3 MA	E	Poitou, 1637 Aunis, 1651	Château-Richer, 1667 Château-Richer, 1667	15 15
AM2 ML	F	origine inconnue origine inconnue	France, 1620 France, 1620	17 17

Tableau 10: Les 12 ancêtres présumés porteurs
communs aux 30 ascendances de parents présumés porteurs
et leur distribution selon le nombre d'ascendances
de parents présumés sains auxquelles ils sont reliés

3.6 DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES ANCETRES PRESUMES PORTEURS, DE LEURS ENFANTS ET DE LEURS PETITS-ENFANTS

Les données qui ont servi à construire les tableaux 11, 12, 13 ainsi que la carte géographique de la figure 9 ont été obtenues en compilant des informations tirées du dictionnaire de René Jetté (Jetté, 1983). Comme la période d'observation s'étend de l'origine de la colonie à 1730, quelques familles sont incomplètes, c'est-à-dire que les petits-enfants ne sont pas tous nés à cette date. C'est le cas de la famille E qui comptait, en 1730, 35 petits-enfants.

Le tableau 11 donne le nombre d'enfants et de petits-enfants par famille d'ancêtre présumé porteur. Les 6 couples d'ancêtres présumés porteurs ont eu un total de 57 enfants et 315 petits-enfants avant 1730.

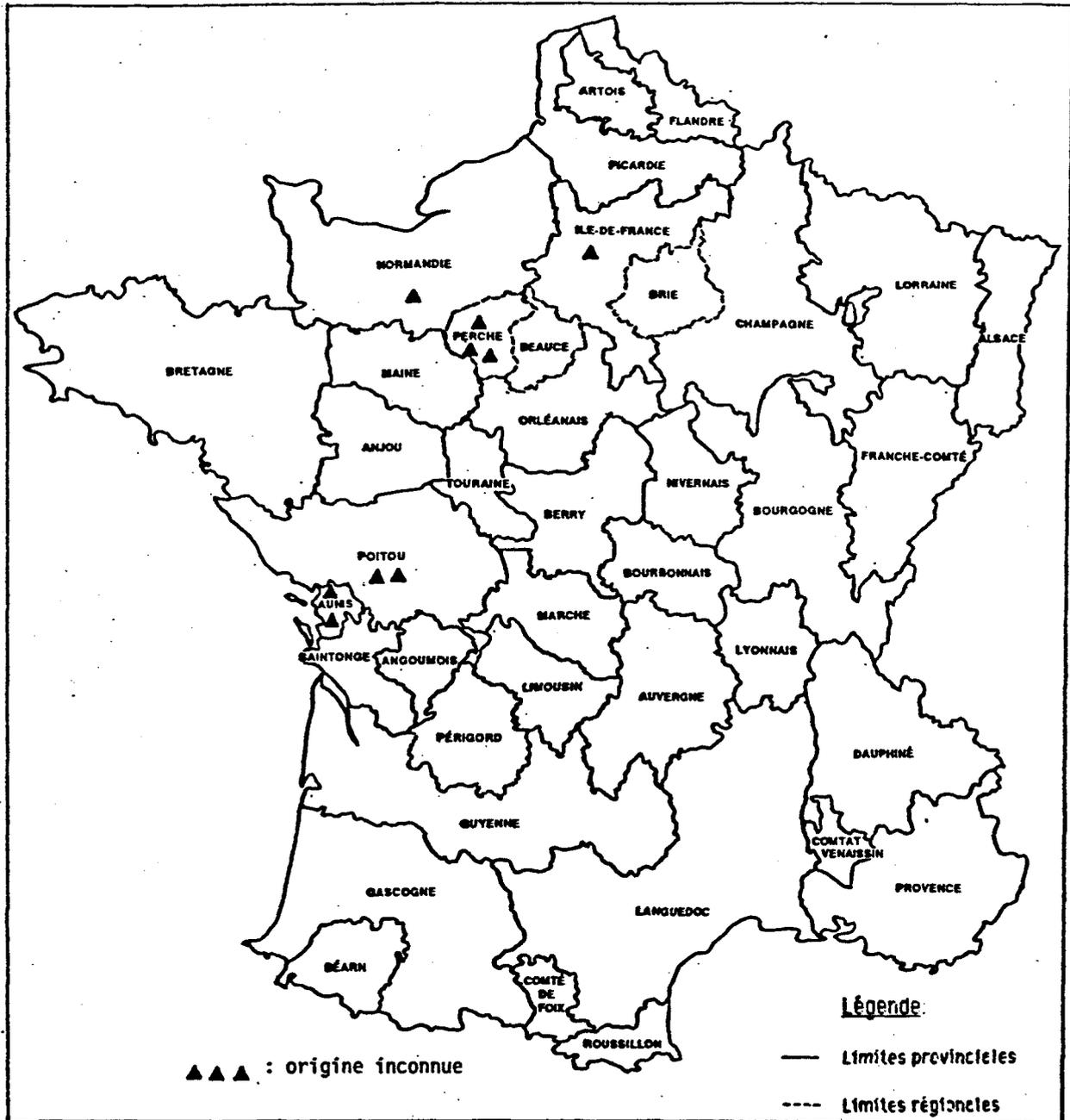
3.6.1 Origine des 12 ancêtres présumés porteurs

Nous avons cartographié à la figure 9 les lieux d'origine des familles des 12 individus appelés "ancêtres présumés porteurs". La plupart proviennent de 5 régions de France soient: la Normandie (1), le Perche (3), le Poitou (2) et l'Aunis (2). Trois ancêtres ont des origines inconnues dont un, dit d'origine écossaise incertaine.

Familles	Nombre d'enfants	Nombre de petits-enfants
A	7	65
B	8	32
C	10	80
D	13	54
E	10	35 *
F	9	49
Total:	57	315

Note: * = famille incomplète

**Tableau 11: Nombre d'enfants et de petits-enfants
issus des couples ancêtres présumés porteurs
pour une période d'observation
des origines de la colonie à 1730**



(SOREP)

Figure 9: Lieux d'origine des douze (12) ancêtres présumés porteurs selon les régions et les provinces françaises du 17ième siècle

3.6.2 Distribution géographique des enfants et des petits-enfants des ancêtres présumés porteurs

La distribution géographique des lieux de mariage des enfants et des lieux de naissance des petits-enfants des ancêtres présumés porteurs fait l'objet des tableaux 12 et 13.

Il est possible de constater que 40,4% des enfants se sont mariés à Québec et dans les environs. Une autre concentration se dessine dans la région de la Côte-du-Sud (qui inclut Kamouraska) où on retrouve 14,0% des enfants. Celle-ci est due aux contributions des familles B, D et E uniquement.

Au niveau de la troisième génération, une forte concentration (26,4%) se forme autour de la ville de Québec et de la région voisine la Côte-de-Beaupré (29,5%). Elle est le résultat d'une contribution particulièrement forte des familles A, C et F. L'autre pôle semble être la Côte-du-Sud et plus particulièrement Kamouraska où l'on retrouve 26,4% des petits-enfants, issus principalement des couples B, D et E.

Lieux de mariage	Familles						Total
	A	B	C	D	E	F	
Portneuf		1					1
Québec	1	2	7	2	3	6	21
Montmorency	5		1	2	2		10
Lévis		1					1
Kamouraska		3		1	4		8
Acadie				1			1
Non-mariés ou lieux de mariage inconnus	1	1	2	7	1	3	15
Total:	7	8	10	13	10	9	57

Tableau 12: Distribution géographique selon le lieu de mariage des 57 enfants issus des 6 couples ancêtres présumés porteurs (données d'avant 1730)

Lieux de mariage	Familles						Total
	A	B	C	D	E	F	
Portneuf				4			4
Québec	3	1	44	4		19	71
Montmorency	39		14	7		16	76
Lévis			8				8
Kamouraska	2	28		22	31		83
Acadie				2			2
Montréal						5	5
Rouville (A.-G.)	13		1	3			17
Assomption						2	2
Richelieu						1	1
Montmagny			6				6
Non-mariés ou lieux de mariage inconnus	8	3	7	12	4	6	40
Total:	65	32	80	54	35	49	315

Tableau 13: Distribution géographique selon le lieu de mariage des 315 petits-enfants issus des 6 couples ancêtres présumés porteurs (données d'avant 1730)

CHAPITRE 4

DISCUSSION

4.1 CRITIQUE DES SOURCES ET DE LA METHODOLOGIE

La valeur des résultats de cette recherche repose premièrement sur la fiabilité de la reconstruction des généalogies. Or, la qualité de cette étape du travail dépend principalement des sources utilisées et de l'efficacité du traitement subséquent des données généalogiques recueillies. La justesse des conclusions, elle, dépend de la vraisemblance de quelques postulats de départ. Une discussion critique de ces thèmes est faite aux paragraphes suivants.

4.1.1 Critique des sources et de la reconstruction des généalogies

Il y a des erreurs systématiques inhérentes à toute reconstruction généalogique: les naissances illégitimes et les cas d'adoption non déclarés en sont deux des plus évidentes. En plus de ces embûches incontournables, il faut composer avec des recueils de mariages de qualité variable. En effet, des erreurs peuvent se glisser lors du relevé des actes de mariage eux-mêmes à cause de l'état et de la lisibilité des documents. De plus, en comparant des recueils généalogiques où la filiation est établie par l'auteur, nous avons pu noter des mauvaises associations entre parents et enfants souvent causées parce qu'on a confondu des couples homonymes. Ces erreurs ne peuvent malheureusement pas toujours être évitées et viennent fausser des branches de l'arbre généalogique (De Braekeleer, 1991).

Les recueils de mariages disponibles à SOREP ne couvraient pas toutes les régions du Québec. Les régions de l'est de la province étaient particulièrement bien documentées alors que d'autres, telles Montréal et ses environs, l'étaient très peu. Ainsi, un ancêtre important a pu être caché à cause d'une branche interrompue par manque de ressources généalogiques. Un certain biais a pu être introduit en favorisant l'apparition des fondateurs de régions bien couvertes par rapport à ceux des régions moins bien documentées.

Cependant, toutes ces causes d'erreurs et de biais étant considérées, nous pouvons quand même présumer que les résultats restent valables. De toute façon, l'analyse reste large afin de ne pas éliminer des conclusions pertinentes.

4.1.2 L'informatisation des données généalogiques

L'étape de la saisie informatique des données généalogiques peut, elle aussi, être une source d'erreurs. Au plus bas niveau, il y a les erreurs humaines lors de la retranscription et de l'entrée des données. Dans un autre ordre, l'étape du jumelage des couples d'individus fait intervenir trois étapes susceptibles d'amener des impuretés soient:

- la phonétisation des noms
- le jumelage nominatif
- l'intervention humaine dans le choix et l'approbation du jumelage

Il peut y avoir, par exemple, sous-jumelage à cause de variations patronymiques ou orthographiques. Il faut cependant spécifier que ces cas particuliers sont souvent corrigés aux générations suivantes. Dans d'autres cas, des sur-jumelages peuvent être causés par des couples quasi homonymes tels les quatre couples de Louis Tremblay et Ursule Simard tous mariés dans la région de Charlevoix entre 1734 et 1766 (Jetté et al., 1989);

deux branches distinctes sont alors emmêlées. Ces erreurs passent souvent inaperçues même si elles sont soumises aux programmes de validation décrits au chapitre 2. Pour éliminer ces erreurs il aurait été avantageux de procéder à une période de validation et de correction de la base de données, ce qui aurait nécessité un travail de reconstruction des mêmes généalogies par un autre chercheur.

4.1.3 Critique des définitions de catégories et des postulats de départ.

Les catégories de parents (présumés porteurs et présumés sains) ont été définies d'après les renseignements médicaux fournis par les patients. Le parent qui avait souffert le premier de troubles cardio-vasculaires ou d'une hypercholestérolémie a été qualifié de présumé porteur de la mutation. Cependant, connaissant la variabilité d'expressivité du phénotype de l'hypercholestérolémie, qu'elle soit due à une hétérogénéité au niveau des allèles ou à des facteurs environnementaux, il est possible que les critères d'attribution de statut des parents aient introduit des erreurs. Idéalement, il aurait fallu pouvoir tester l'ADN des parents, identifier les porteurs de la délétion et leur donner un statut de porteurs confirmés. Cette suggestion étant impossible à satisfaire, nous avons tenu bon d'accompagner du mot "présumé" tout statut, ce mot sous-entendant toutes les réserves mentionnées.

Les ancêtres présumés porteurs ont été définis comme ceux qui apparaissent systématiquement dans toutes les ascendances de parents présumés porteurs et de même pour les ancêtres présumés sains dans les ascendances des parents présumés sains. Encore une fois, il faut donner au mot "présumé" toutes les réserves qu'il mérite. Ce postulat implique que de réels ancêtres présumés porteurs ont pu être éliminés parce qu'ils apparaissent dans moins de 30 ascendances de parents présumés porteurs à cause d'erreurs dans la généalogie. A l'opposé, les ancêtres qui reviennent dans toutes les ascendances des parents présumés porteurs ne sont peut-être pas de réels porteurs mais des fondateurs qui ont contribué beaucoup au patrimoine génétique des Canadiens français. Il est connu que certains fondateurs avaient pris, en 1730, une avance démographique qui n'a pas pu être rattrapée par la suite, si bien qu'une poignée d'ancêtres est aujourd'hui à l'origine de la plupart des gènes des Canadiens français (Charbonneau et al, 1987).

Cette définition des ancêtres présumés porteurs exclut l'hypothèse que la mutation soit entrée au Canada français par plus d'une personne. Supposons, pour expliquer cet argument, que la mutation ait une origine française, ce qui sera prouvé par la suite, et qu'elle ait été introduite ici par deux (ou plus) personnes différentes. Alors, les généalogies des malades actuels auraient eu autant de points de convergence et on commettrait une grave erreur en ne recherchant que les ancêtres communs à toutes les généalogies. Au moment de l'analyse des résultats de cette recherche, la délétion de 10kb n'avait pas été

identifiée ailleurs que chez des proposants d'origine canadienne-française et il était logique de supposer qu'elle avait été introduite par un fondateur unique et probablement Canadien français.

4.2 LES PREUVES A L'APPUI DE L'HYPOTHESE D'UN EFFET FONDATEUR POUR LA MUTATION DITE CANADIENNE-FRANÇAISE DE L'HYPERCHOLESTÉROLEMIE FAMILIALE

Dans cette partie seront énoncés et analysés les arguments qui appuient l'hypothèse d'un effet fondateur de la mutation dite canadienne-française de l'hypercholestérolémie familiale. Certains de ces arguments sont tirés des résultats de la présente recherche, d'autres nous sont fournis par d'autres études menées ailleurs dans le monde.

4.2.1 La singularité de la mutation canadienne-française

Le tableau 14 a été construit à partir d'une revue de littérature en date de décembre 1990. Il montre la grande quantité et la diversité des mutations identifiées au niveau du gène du récepteur LDL. En général ce sont des mutations de type familial ou uniques, c'est-à-dire exclusives à quelques individus. Comme il a déjà été mentionné au chapitre 1, seules les popula-

Type de mutation	Région du gène	Origine du (des) proposant(s)	Nombre d'observations	Référence
4 mutations	haplotypes seulement	Islande	x/77	Taylor et al., 1989
délétion 0.85 kb	exon 5	E.-U.	1	Hobbs et al., 1986
délétion 1.4kb	exon 17	Canada	1/234	Langlois et al., 1988
délétion 10kb	promoteur et exon1	Canada français	63% des 84 hétéro.	Hobbs et al., 1987
délétion 10kb	promoteur et exon1	Ouest de la France	1	IRC, 1990
délétion 10kb	exons 2 à 6	Canada	1/234	Langlois et al., 1988
délétion 11kb	exons 2 à 8	Canada	1/234	Langlois et al., 1988
délétion 12kb	exons 2,3,4	Japon	1/210	Kajinami et al., 1990
délétion 13kb	entre exons 7 et 14	Japon	2/210	Kajinami et al., 1990
délétion 1kb	exon 5	Royaume-Uni	2/ 70	Horsthemke et al., 1987
délétion 1kb	exon 7	Royaume-Uni	1/ 70	Horsthemke et al., 1987
délétion 2.5kb	exons 7 et 8	noirs, Afrique du Sud	2/ 12	Henderson et al., 1988
délétion 27pb	exon 4	E.-U.	1	Russel et al., 1986
délétion 2kb	exons 9 et 10	Islande	1/ 17	Taylor et al., 1989
délétion 2kb	partie 3'	Royaume-Uni	1/ 60	Horsthemke et al., 1985
délétion 4.5kb	exons 13 et 14	Canada	1/234	Langlois et al., 1988
délétion 4kb	exons 6 à 8	E.-U.	2	Russel et al., 1986
délétion 4kb	intron 15	Japon	1/ 20	Yamakawa et al., 1989
délétion 5.5kb	exons 16 à 18	E.-U.	1	Lehrman et al., 1985
délétion 5.5kb	exons 15 et/ou 16	Japon	1/ 20	Yamakawa et al., 1989
délétion 5kb	exons 13 à 15	E.-U.	1	Lehrman et al., 1986
délétion 5kb	exons 3 à 6	Canada	1/234	Langlois et al., 1988

Tableau 14: Liste des diverses mutations identifiées au niveau du gène du récepteur LDL (première partie)

Type de mutation	Région du gène	Origine du (des) proposant(s)	Nombre d'observations	Référence
délétion 5kb	intron 1	Japon	1/ 20	Yamakawa et al., 1989
délétion 5kb	exons 2 et 3	Canada français	4/ 80	Ma et al., 1989
délétion 7.8kb	exons 16 à 18	Japon	1	Lehrman et al., 1987a
délétion 9.5kb	exons 2 à 6	Canada	1/234	Langlois et al., 1988
délétion 9.5kb	Intron 15 à exon 18	Finlande	23/46	Aalto-Setälä et al., 1989
duplication 14kb	exons 2 à 8	E.-U.	1	Lehrman et al., 1987b
insertion 2kb	Intron 1	E.-U.	1	Russel et al., 1986
insertion 4pb	exon 16	E.-U.	1	Russel et al., 1986
mutation "missense"	exon 16	E.-U.	1	Russel et al., 1986
mutation "missense"	exon 4	Canada français	2% de 130	Leitersdorf et al., 1990
mutation "missense"	exon 14	Canada français	5% de 130	Leitersdorf et al., 1990
mutation "nonsense"	exon 14	E.-U.	4	Russel et al., 1986
mutation "nonsense"	exon 16	E.-U.	1	Russel et al., 1986
réarrangement complexe	autour exon 18	Japon	1/ 20	Yamakawa et al., 1989
substitution 1pb	exon 14	Liban	4	Lehrman et al., 1987
substitution 1pb	exon 4 ou exon 9	Afrikaner, Afrique du Sud	95% de 12	Leitersdorf et al., 1989
substitution 1pb	exon 9	Afrikaner, Afrique du Sud		Leitersdorf et al., 1989
substitution 1pb	exon 3	Canada français	7% de 130	Leitersdorf et al., 1990

Tableau 14: Liste des diverses mutations identifiées au niveau du gène du récepteur LDL (deuxième partie)

tions du Liban, d'Afrique du Sud et du Québec semblent montrer une prévalence élevée d'une ou de quelques mutations.

Un effet fondateur pour l'hypercholestérolémie a été postulé chez les Afrikaners qui présentent, par leur mode de formation de la population, leur isolement géographique et religieux, plus d'une similitude avec les Canadiens français (Brink et al., 1987; Torrington et al., 1981). Les Afrikaneers sont les descendants d'un petit groupe de fondateurs dont 1526 ont eu des enfants, venus des Pays-Bas à partir de 1652. Ils se sont installés au sud de l'Afrique du Sud. La fécondité des Afrikaners a été très grande pendant 300 ans et les apports migratoires subséquents ont peu touché le bassin génétique initial. En effet, les Afrikaners ont été les pionniers de la province du Transvaal alors peu peuplé et ils étaient membres de l'Eglise Réformée, ce qui a favorisé les mariages endogames. Les familles touchées aujourd'hui par les mutations sud-africaines parlent majoritairement l'Afrikaans et sont encore membre de la même église, deux preuves d'une certaine homogénéité socio-culturelle. Il a été calculé qu'un ou deux gènes mutants présents dans le groupe des fondateurs étaient suffisants pour expliquer la forte prévalence observée de nos jours (Seftel et al., 1980).

4.2.2 La cartographie des différentes mutations québécoises identifiées à ce jour

La carte représentant la distribution géographique des lieux de naissance des proposants (figure 5) n'est pas le reflet de la distribution actuelle des malades au Québec. Elle a été dessinée à partir de proposants issus d'un dépistage partiel des malades identifiés à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal. Il y a probablement une sous- ou une sur-représentation dans des régions reflétant le degré de référence des patients de la part des médecins. Montréal, qui joue un grand rôle de dépistage, est probablement sur-représenté. Pour avoir une image réelle de la distribution des porteurs de la mutation canadienne-française il faudrait, si on se base sur une prévalence moyenne de 1/250 d'hypercholestérolémiques hétérozygotes dont 63% portent la délétion canadienne-française, dessiner environ 15,000 triangles.

La figure 10 montre la distribution géographique des proposants atteints d'hypercholestérolémie familiale et porteurs d'une des cinq mutations au niveau du gène du récepteur LDL identifié au Québec. Ces mutations ont déjà été décrites au chapitre 1. Cette carte est le résultat d'un travail conjoint du Groupe Collaboratif de Recherche sur l'Hypercholestérolémie Familiale au Québec. Le dépistage n'est que partiel et date de l'automne 1990. Chacune des mutations est identifiée par un symbole différent. Il faut noter que certains de ces proposants sont les mêmes que ceux qui font l'objet de ce mémoire.

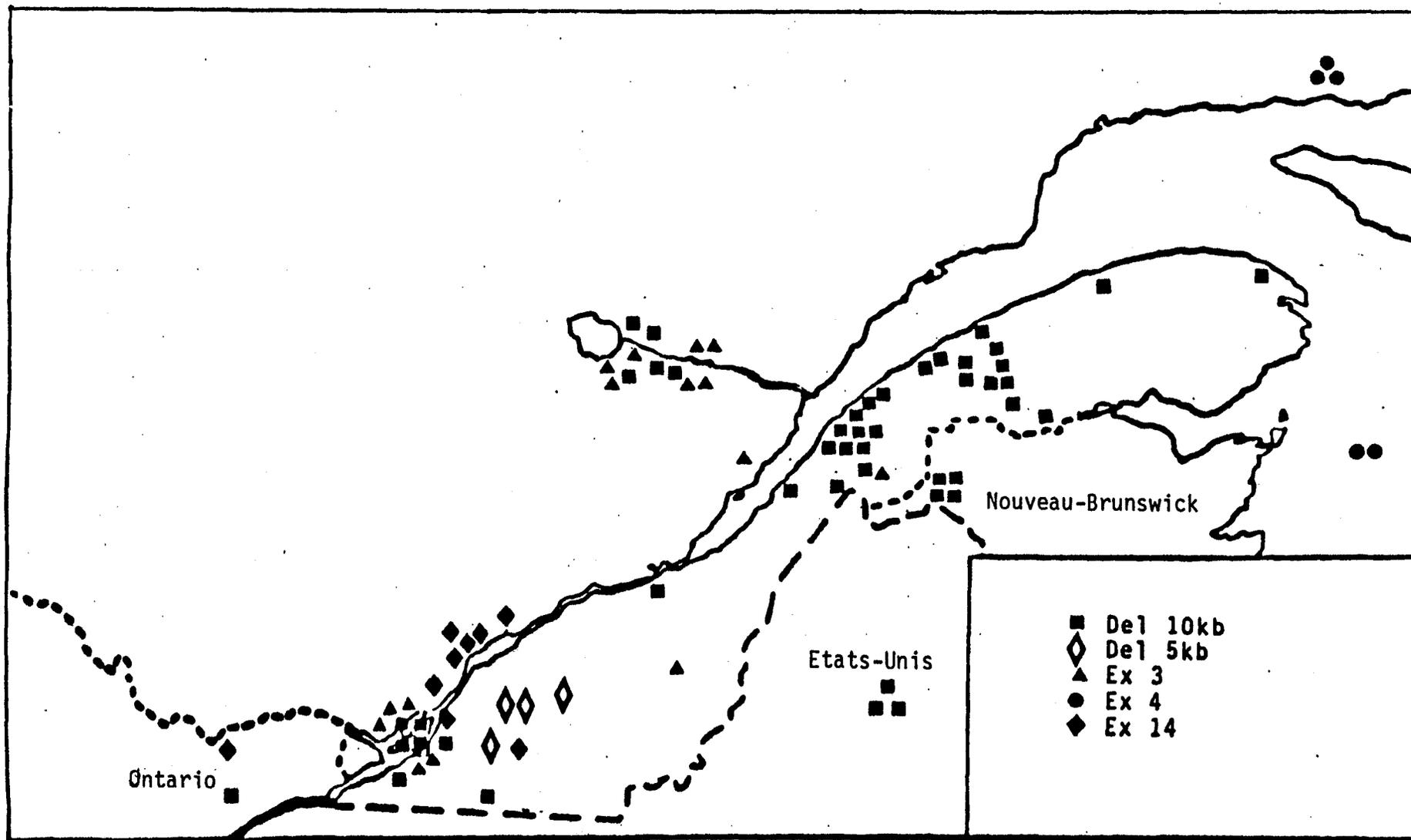


Figure 10: Distribution géographique des lieux de naissance des proposants ou de leur parent présumé porteur d'une des cinq mutations au niveau du gène du récepteur LDL identifiées à ce jour (Groupe de recherche sur l'hypercholestérolémie familiale au Québec)

Encore ici, nous remarquons la forte concentration des porteurs de la délétion de 10kb dans les régions du Bas-Saint-Laurent et de la Gaspésie. Cette observation est aussi confirmée par la cartographie de 40 autres porteurs suivis à la Clinique des Lipides du Centre Hospitalier de l'Université Laval (communication personnelle des Drs Marc de Braekeleer et Sital Moorjani)

Il est évident que les quatre autres mutations importantes au Québec montrent assez distinctement des signes de régionalisation. Les quatre porteurs de la délétion de 5Kb sont concentrés autour de Ste-Hyacinthe et dans la vallée du Richelieu. La mutation dans l'exon 14 touche principalement des porteurs de Trois-Rivières. La mutation dans l'exon 4 se retrouve aux Iles-de-la-Madeleine et sur la Côte-Nord, deux endroits fortement reliés par des circuits migratoires préférentiels. Finalement, la mutation au niveau de l'exon 3 se retrouve autour de Montréal et au Saguenay-Lac-St-Jean. Il faut noter que deux mutations (exon 3 et 10Kb) sont présentes dans cette dernière région.

Que peut-on conclure d'une telle distribution? Les recherches actuelles n'ont pas encore démontré la date d'apparition de ces mutations dans le génome québécois mais de toute façon les migrations n'ont pas eu un effet de brassage important et les régions portent encore la trace des effets fondateurs qui les y ont apportées. Cette distribution donne aussi une preuve supplémentaire que la périphérie de Kamouraska/Rivière-du-Loup

joue un rôle encore important de nos jours en tant que diffuseur des porteurs de la délétion de 10Kb par rapport au reste de la province.

4.2.3 L'identification de la mutation en France

Si la délétion de 10Kb était réellement exclusive à la population canadienne-française il aurait été possible de trouver un ancêtre commun aux proposants qui soit canadien-français d'origine. Or, les ancêtres présumés porteurs identifiés au chapitre 3 sont tous, sinon nés en France, du moins de la descendance de première génération de parents d'origine française. Il ne fallait donc pas exclure la possibilité que la mutation puisse prendre ses origines en France.

Des recherches en France faites avec les mêmes sondes ADN ont permis l'identification, en novembre 1990, d'une porteuse de la mutation dite canadienne-française originaire de Saumur, dans le département de Maine-et-Loire (communication des Drs Jean Davignon et Madeleine Roy, de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal).

Bien que le dépistage des porteurs français soit partiel et qu'une seule personne ait été identifiée, cette découverte appuie l'hypothèse d'un effet fondateur et de l'identité de la transmission de la mutation par descendance. Premièrement, la

population mère française compte aujourd'hui des porteurs et devait donc en avoir aussi au dix-septième siècle lors des émigrations vers la Nouvelle-France, à moins qu'il ne s'agisse d'un retour en France. Deuxièmement, le lieu de naissance de la proposante se trouve près des régions de provenance des ancêtres présumés porteurs soient l'Aunis, le Poitou, le Perche et la Normandie.

De plus, comme les sondes utilisées en France sont les mêmes que celles du Québec, la mutation est donc nécessairement la même. Elle est portée par le même haplotype. C'est la preuve que le temps n'a pas modifié la mutation originale (ou il l'a modifié de la même façon à la fois en France et au Québec, ce qui est peu probable). La mutation a dû être transmise de générations en générations de façon identique.

4.2.4 Les valeurs de coefficients de relation: mesure de la ressemblance génétique entre les parents présumés porteurs.

Au tableau 3.3, la valeur des coefficients de relation (maximum ou moyen) varie selon la catégorie de parents: les parents présumés porteurs ($r_{\text{max}}=0.2410$ et $r_{\text{moyen}}=0.0058$) ont un coefficient de relation plus élevé que les présumés sains ($r_{\text{max}}=0.1898$ et $r_{\text{moyen}}=0.00329$).

Il faut d'abord spécifier que les valeurs des coefficients F , Φ et r dépendent du nombre de générations reconstruites et que ce nombre varie d'une généalogie à l'autre. Nous pouvons toutefois conclure que les parents présumés porteurs sont, en moyenne, plus apparentés que les parents présumés sains, ce qui veut dire qu'ils partagent des ancêtres communs plus importants (c'est-à-dire plus nombreux et/ou plus proches) que le sont ceux de la catégorie des parents présumés sains.

4.2.5 La fréquence des ancêtres dans les généalogies de parents

Quand on observe le nombre d'ancêtres communs aux généalogies de parents selon les catégories, il y a une différence importante: les parents présumés porteurs partagent 30 ancêtres communs alors que les parents présumés sains n'en ont aucun. Ce résultat confirme ce que révèlent les valeurs des coefficients moyens de relation.

Il faut spécifier cependant que, l'un n'allant pas sans l'autre, la relative dispersion génétique des parents présumés sains est consécutive à une plus grande dispersion géographique. Les ascendances des parents présumés sains ont été plus difficiles à reconstruire que les autres et elles possèdent plus de

branches interrompues et souvent au début de la généalogie. Les valeurs des coefficients de relation et le calcul du nombre d'ancêtres communs sont biaisés par cette faiblesse de reconstruction.

4.3 POURQUOI UNE FORTE PREVALENCE DE LA MUTATION DE 10kb DANS LE BAS-SAINT-LAURENT?

La forte prévalence de la mutation de 10kb au Québec peut être expliquée par un effet fondateur vu de deux façons:

- une forte contribution démographique d'un ancêtre porteur

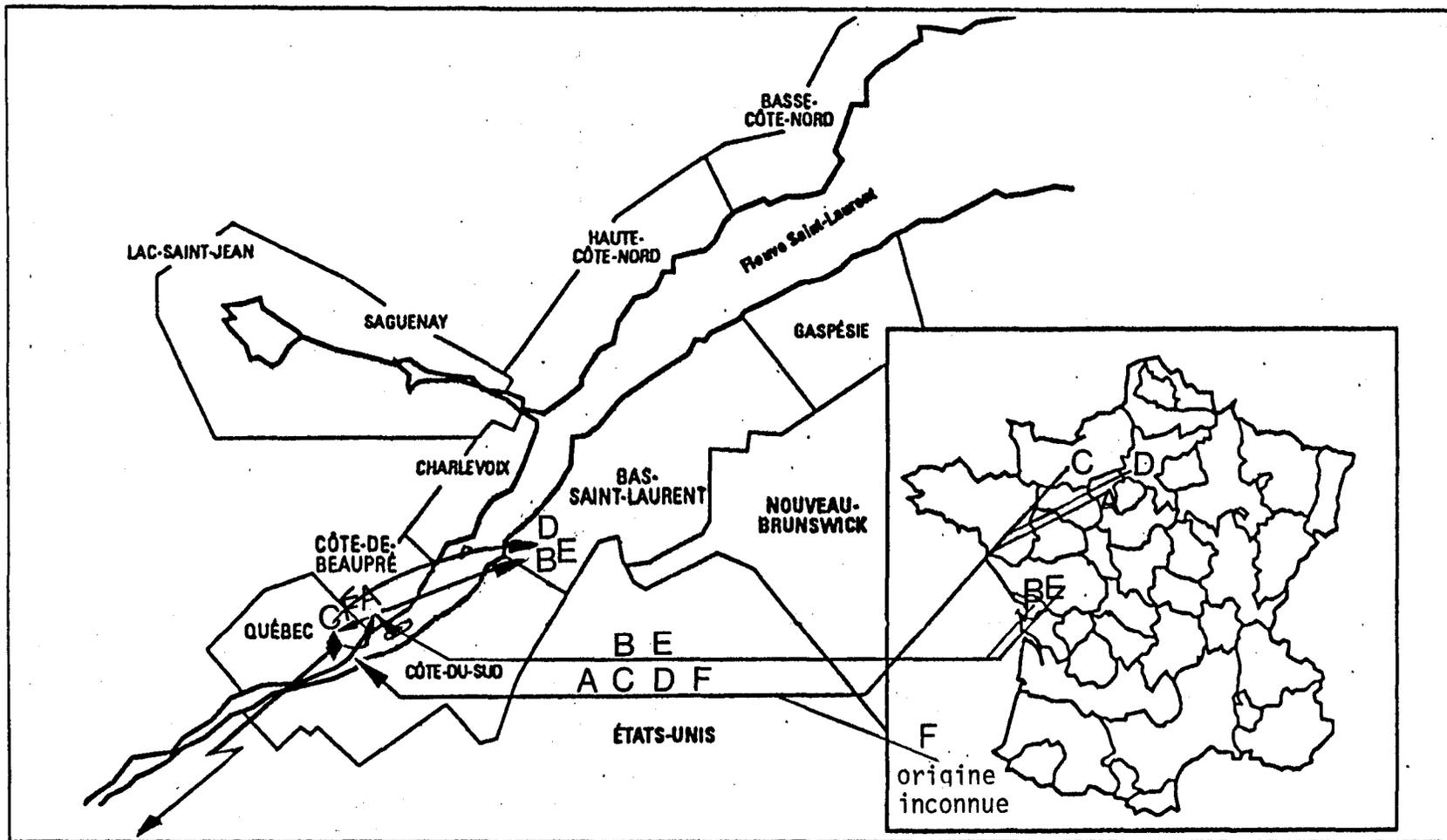
ou

- une grande fréquence de la mutation dans la population initiale. (Un exemple de cette possibilité a été démontré pour expliquer l'origine de deux maladies à Sottunga en Finlande (O'Brien et al., 1988))

Pour la mutation canadienne-française, une évaluation grossière permet de conclure que n'importe quel individu, marié au milieu du 17ième siècle ou avant, dont la descendance utile varie entre 4 et 5 enfants et se maintient de génération en génération (sur 14 générations de 25 ans), peut être tenu "responsable" de la prévalence actuelle en supposant qu'il transmette la mutation à un enfant sur deux. Chacun des ancêtres présumés porteurs peut répondre à ces critères.

Il serait surprenant que la dérive génétique, définie comme un changement des fréquences alléliques avec les générations due au hasard de la transmission, ait eu un rôle majeur à jouer dans le génome québécois et plus particulièrement en ce qui concerne la mutation de 10kb dans l'hypercholestérolémie familiale. La dérive génétique a un effet marqué dans les petites populations ce qui n'est pas le cas du Québec, même aux premiers temps de son peuplement. Il faut donc chercher, en plus d'un effet fondateur qui introduit la mutation dans la nouvelle population à une prévalence différente de la population mère, des facteurs sociaux, économiques et culturels qui ont joué en faveur de la prolifération de la mutation.

Nous essayons ici de retracer le chemin le plus probable qu'a emprunté la mutation depuis son départ de France jusqu'à nos jours afin de tenter d'expliquer les distributions de porteurs observées aujourd'hui. Nous connaissons l'origine française des ancêtres présumés porteurs et leur point de chute au Québec. La distribution géographique de leur descendance (enfants et petits-enfants) est également connue. Certains facteurs sociaux tels l'enracinement et la descendance utile importante seront mis en relief pour expliquer la multiplication de la mutation dans le Bas-Saint-Laurent et rendre compte des distributions géographiques observées pour les proposants, leurs parents et leurs grands-parents. La carte géographique de la figure 11 exprime les conclusions tirées dans ce dernier paragraphe.



(SOREP)

Figure 11: Chemins qu'ont suivi les ancêtres présumés porteurs et leur descendance

4.3.1 Les ancêtres présumés porteurs et leur descendance proche

Les ancêtres présumés porteurs sont, sous toutes les réserves mentionnées au paragraphe 4.1, les plus susceptibles d'avoir apporté la mutation au Canada français. Les lieux d'origine de ceux-ci sont assez représentatifs des régions françaises qui ont contribué le plus à la mise en place des 8500 fondateurs de la Nouvelle-France, soient, dans l'ordre: La Normandie (1,111), la région parisienne (1,094), le Poitou (759), l'Aunis (679), la Bretagne (461), la Saintonge (406), l'Auvergne-Guyenne (338), l'Anjou (222), le Languedoc-Cevennes (221) et le Perche (217). Cependant, dans la cohorte observée, la région parisienne n'est pas représentée alors que le Perche contribue à 25% des ancêtres présumés porteurs. Il est connu que la contribution génétique réelle des régions françaises n'est pas directement proportionnelle au nombre de fondateurs fournis par celles-ci. L'ancienneté des pionniers et l'importance de leur descendance utile, entre autres, font que le centre-ouest de la France arrive au premier rang avec une contribution génétique (en 1730) de 28% et la Normandie en second avec une contribution génétique égale à 26,7% (dont 7,6% pour le Perche) ce qui est nettement supérieur à la part attendue (Charbonneau et al., 1987)

Afin de voir si les couples d'ancêtres présumés porteurs sont effectivement des super-fondateurs de la population canadienne-française ou bien s'ils ne sont particulièrement importants que dans les ascendances des porteurs de la délétion de

10Kb, leur descendance au 31 décembre 1729 ainsi que leur rang par rapport au reste des fondateurs du Québec ont été relevés (Charbonneau et al., 1987). Parmi les six couples d'ancêtres présumés porteurs, trois avaient en 1730 une descendance très importante. Il s'agit des couples A, C et F.

Par contre, les individus du couple E n'occupaient que le 844-ième et le 688ième rang en 1730. Encore aujourd'hui, la fréquence du patronyme n'est pas particulièrement élevée au Québec et il n'apparaît dans la liste des 15 patronymes les plus fréquents que dans le bas du fleuve (1,73% et 5ième en importance) et la Côte-Nord (0,51% et 13ième en importance) (Bouchard et al., 1985).

Le paradoxe soulevé par la forte contribution du couple E dans les ascendances de parents présumés porteurs et sa faible part au patrimoine patronymique canadien-français est peut-être un indice du rôle que ce couple ancêtre a pu jouer dans l'introduction de l'hypercholestérolémie familiale au Québec. Une hypothèse pour justifier la prévalence actuelle de la maladie et tenir compte de la "rareté" du patronyme E serait que la mutation soit passée souvent par des descendantes féminines.

Jusqu'au milieu du 18ième siècle, 66% des mariages célébrés au Canada le sont à Québec, 20% à Montréal et près de 11% à Trois-Rivières (Charbonneau et al., 1987). Les ancêtres présumés porteurs suivent la tendance et s'installent en majorité près de Québec. Cependant, leurs descendants se retrouvent par-

tagés entre Québec (40,4% à la première génération et 55,9% à la deuxième) et Kamouraska (14,0% à la première génération et 26,4% à la seconde) où la seigneurie du même nom fut concédée en 1679.

Il faut cependant discerner une différence de comportement entre les ancêtres présumés porteurs. L'analyse des distributions géographiques des petits-enfants montre que seules les familles B, D et E se sont établies autour de Kamouraska. Les trois autres familles sont demeurées près de Québec et ont très peu contribué au peuplement du Bas Saint-Laurent du moins pour les trois premières générations. Donc, sans exclure les familles A, C et F des ancêtres présumés porteurs, les familles B, D et E sont plus exclusives à Kamouraska et ces dernières rendraient plus compte de la distribution actuelle des porteurs au Québec.

4.3.2 Les effets multiplicateurs de la mutation

Le concept d'effet multiplicateur a été avancé par Bouchard et Roy (1990) pour tenter d'expliquer les fréquences géniques anormalement élevées de certaines maladies héréditaires qu'on retrouve dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean. Ce sont des facteurs sociaux tels l'enracinement, l'endogamie, une reproduction différentielle et une dynamique familiale particulière qui ont joué, pour cette région, un rôle d'amplification des gènes du noyau des fondateurs d'origine charlevoisienne.

Il est possible que ces effets multiplicateurs aient aussi joué à l'échelle du Québec et particulièrement dans le cas de la mutation canadienne-française en favorisant la contribution génétique des fondateurs du Bas-du-Fleuve où la concentration géographique des proposants est encore observable de nos jours. Dans sa monographie sur St-Denis de Kamouraska, Miner(1931) fait beaucoup d'observations dans le sens de cette hypothèse. Les grosses familles, les renchaînements d'alliance (réseaux de mariages entre les mêmes familles, la zone géographique restreinte pour le choix du conjoint sont tous des facteurs qui jouent en faveur de l'enracinement et qui ont pu augmenter la proportion de porteurs dans la population de cette région.

4.3.3 La distribution géographique des proposants, de leurs parents et de leurs grands-parents présumés porteurs

Rappelons la concentration géographique progressive des individus observés sur trois générations qui a été mesurée au paragraphe 3.2 . Un pourcentage croissant dans le temps d'individus se retrouvent autour de la région du Bas-Saint-Laurent soit:

- génération 1: 46,7% des proposants
- génération 2: 50,0% des parents
- génération 3: 60,7% des grands-parents

Cette concentration spatiale et temporelle des individus dans cette région n'est pas le résultat d'un phénomène génétique uniquement. Pendant cette même période, la fin du 19ième siècle, se juxtaposaient un phénomène de migration des campagnes vers les villes et un autre d'émigration vers les Etats-Unis, deux mouvements de populations qui auraient pour effet d'accentuer la tendance observée ci-dessus. Le gain d'individu dans le bas du fleuve (environ 11% sur trois générations) s'est fait au principalement au détriment de Montréal (perte de 14%) et des Etats-Unis (perte de 10%). Lequel des deux phénomènes, le génétique ou le social, a eu prépondérance? La réponse dépasse le cadre du présent travail.

Un autre but poursuivi était de discerner une différence de comportement entre les présumés porteurs et les présumés sains en ce qui concerne une concentration dans le Bas Saint-Laurent. Le tableau récapitulatif 15 donne les pourcentages d'individus dans cette région, sur trois générations, en comparant les présumés porteurs et les présumés sains.

Il semble qu'il n'y ait pas de concentration plus grande chez les présumés porteurs par rapport aux présumés sains. Il serait logique de croire qu'il n'y a pas de raison génétique pour que les comportements de choix de conjoints soient diffé-

	porteurs ou présumés porteurs	présumés sains
proposants	46,7%	—
parents	43,3%	55,7%
grands-parents	66,7%	53,9%

Tableau 15: Pourcentage des proposants, des parents et des grands-parents dans le Bas-du-Fleuve selon les catégories

rents entre les deux catégories. Cependant, une répétition de la mesure sur un plus grand nombre d'individus pourrait mettre en relief des tendances ici non-observables.

Dans un contexte d'enracinement tel qu'il est raisonnable de le supposer dans les régions à cette époque, il est normal que des parents présumés porteurs nés dans le bas du fleuve cherchent leurs conjoints dans la même périphérie où leurs parents se sont mariés. Si on se réfère à la monographie d'un village de Kamouraska (Miner, 1931), jusqu'aux années 1930, 84% des jeunes filles choisissent leur époux dans un rayon de vingt milles du village. Une mesure de l'isonymie, une autre façon de jauger l'endogamie, montre que le Bas Saint-Laurent se classe au quatrième rang parmi les régions du Québec, en 1983, quant à la fréquence des quinze patronymes les plus communs. Il vient après les Iles-de-la-Madeleine (42,4%), Charlevoix (36,7%), le Saguenay (27,2%) avec un pourcentage de 24,4% (Bouchard et al., 1985). Il faut noter que ces trois premières régions se démarquent également par leur particularités génétiques. Cette isonymie reflète non seulement l'endogamie de la population mais aussi une certaine homogénéité génétique, une mobilité relativement faible et un bassin d'alimentation migratoire plus restreint.

CONCLUSION

Voici les faits soulevés dans ce mémoire qui appuient l'hypothèse d'un effet fondateur de la délétion dite canadienne-française de l'hypercholestérolémie familiale au Québec.

La population canadienne-française montre une prévalence élevée de la délétion de 10Kb.

La France est le seul autre pays où la même mutation a été identifiée à ce jour.

La géographie des diverses mutations québécoises identifiées à ce jour montre des concentrations régionales importantes et particulièrement la délétion de 10Kb dans les régions du Bas-Saint-Laurent et la Côte-du-Sud. Cette concentration augmente progressivement sur trois premières générations à partir des proposants.

Les parents présumés porteurs sont plus apparentés et partagent plus d'ancêtres communs que les parents présumés sains.

Les seuls ancêtres communs aux généalogies des parents présumés porteurs se retrouvent aux débuts de la Nouvelle-France, ce qui exclut une mutation "de novo".

A la lumière de ces affirmations il est logique de supporter l'hypothèse d'un effet fondateur de la mutation au Québec.

Les résultats de ce mémoire indiquent également que les six couples d'ancêtres présumés porteurs semblent une voie privilégiée qu'aurait pu emprunter la mutation. Parmi ceux-ci on peut distinguer deux sous groupes:

Les couples: A, C et F

Les couples: B, D et E

Le premier sous-groupe se caractérise par une forte descendance en 1730 et un bassin d'établissement des enfants et petits-enfants autour de la ville de Québec. Ils ont donc pu devenir des contributeurs importants à la population québécoise actuelle.

Le deuxième sous-groupe montre une descendance relativement moins élevée en 1730 mais qui contribue, par des migrations vers Kamouraska, à alimenter tôt les régions où la mutation semble encore concentrée de nos jours. Ils sont donc un peu plus spécifiques aux régions où a circulé davantage la mutation qui nous intéresse.

Les ancêtres présumés porteurs trouvent leur origine dans l'ouest de la France, principalement dans les provinces du Poitou, de l'Aunis, du Perche, de la Normandie et de l'Ile-de-France. Il serait logique de privilégier un dépistage dans ces régions si on voulait rechercher la mutation en France. Ceci n'exclut pas que la mutation a pu circuler beaucoup en France et ailleurs depuis les derniers siècles et se retrouver ailleurs que dans ces régions.

Finalement, à la lumière de la découverte de la mutation en France, nous pouvons affirmer que la délétion de 10Kb a été vraisemblablement appelée à tort la mutation "canadienne-française".

BIBLIOGRAPHIE

- Aalto-Setälä K, Helve E, Kovanen PT, Kontula K (1989): Finnish type of low density lipoprotein receptor gene mutation (FH-Helsinki) deletes exons encoding the carboxy-terminal part of the receptor and creates an internalization-defective phenotype. *J Clin Invest* 84:499-505
- Anderson GE, Lous P, Friis-Hansen B (1979): Screening for hyperlipoproteinemia in 10,000 Danish newborns. Follow-up studies in 522 children with elevated cord serum VLDL-LDL-cholesterol. *Acta Paediat Scand* 68:541
- Blades BL, Dudman NPB, Wilcken, Del (1988): Screening for familial hypercholesterolemia in 5000 neonates: A recall study. *Pediat Res* 23:500-504
- Boleda M (1984): Les migrations au Canada sous le régime français. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures (démographie), Université de Montréal, XXV, 449p.
- Bouchard G (1989): Rapport annuel 1988-1989. SOREP Centre Interuniversitaire de recherches sur les populations, Université du Québec à Chicoutimi, Université Laval, Université McGill, 206p.
- Bouchard G (1990): Rapport annuel 1989-1990, SOREP Centre Interuniversitaire de recherches sur les populations, Université du Québec à Chicoutimi, Université Laval, Université McGill, 210 p.

- Bouchard G, Roy R (1990): Effet fondateur et effets multiplicateurs dans la population du Saguenay (Québec); dans: Approche pluridisciplinaire des isolats humains, Paris, Institut National de démographie Humaine, Congrès et colloque no 3, André Chaventré et Derek F Robert éditeurs
- Bouchard G, De Braekeleer M (1991): Histoire d'un génome, population et génétique dans l'est du Québec. Presses de l'Université du Québec, 607p.
- Bouchard G, Brard P, Lavoie Y (1981): FONEM: un code de transcription phonétique pour la reconstruction automatique des familles saguenayennes. Population 6:1085-1104
- Bouchard G, Desjardins B, Ouellet MA, Markowski F, Kouladjan K (1985): La distribution des patronymes au Québec: témoins des dynamiques de population. Anthropologie et Sociétés 9:197-218
- Bouchard G, Roy R, Casgrain B, Hubert M (1989): Fichier de population et structure de gestion de base de données: le fichier-réseau BALSAC et le système INGRES/INGRID. Histoire et Mesures IV½:37-39
- Brink PA, Steyn LT, Coetzee GA, Van der Westhuyzen DR (1987): Familial hypercholesterolemia in South African Afrikaners. Pvu II and STU I DNA polymorphisms in the LDL-receptor gene consistent with a predominating founder gene effect. Hum Genet 77:32-35
- Brown MS, Goldstein JL (1974): Familial hypercholesterolemia: Defective binding of lipoproteins to cultured fibroblast associated with impaired regulation of 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. Proc Nat Acad Sci USA 71:788-792
- Carter CO, Slack J, Myant NB (1971): Genetics of hyperlipoproteinaemias. Lancet I:400-401
- Charbonneau H, Desjardins B, Guillemette A, Landry Y, Legare J, Nault F (1987): Naissance d'une population. Les Français établis au Canada au XVII siècle. Institut National d'Etudes Démographiques, Presses de l'Université de Montréal, Presses Universitaires de France, 232p.
- Darnell J, Lodish H, Baltimore D (1988): La cellule, Biologie moléculaire. Décarie Editeur, Ville Mont-Royal, 1189p.
- De Braekeleer M (1991): BELGE: un ensemble d'analyse génétique des généalogies. SOREP, Université du Québec à Chicoutimi, document III-c-64
- Emery AEH (1976): Methodology in medical genetics, an introduction to statistical method. Churchill Livingstone, New-York

- Gagné C, Moorjani S, Brun LD, Toussaint M, Lupien PJ (1979): Relationship between plasma lipids, lipoproteins clinical manifestation and ischemic heart disease in men and women. *Artherosclerosis* 34:13
- Goldstein JL, Brown MS (1989): *Familial Hypercholesterolemia; dans: Scriver CR, Beaudot AL, Sly WS, Valle D: The metabolic basis of inherited disease, 6th ed., McGraw Hill, New-York, 1215-1250*
- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG (1973a): Hyperlipidemia in coronary heart disease II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families an delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 52:1544-1568
- Goldstein JL, Dana SE, Brown MS (1973b): Regulation of 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts by lipoproteins. *Proc Nat Acad Sci USA* 70:2162-2166
- Goldstein JL, Brown MS, Anderson RGW, Russel DW, Schneider WJ (1985): Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from LDL receptor system. *Annual Review of Cell Biology* 1:1-39
- Goodenough U (1984): *Genetics. Saunders College publishing, 3ième édition, 894p.*
- Gradie M, Morgan K, De Braekeleer M, Roy M, Davignon J (1988): The genetic epidemiology of familial hypercholesterolemia in Quebec. SOREP, Université du Québec à Chicoutimi, III-C-63
- Guillemette A, Legare J (1989): The influence of kinship on seventeenth-century immigration to Canada. *Continuity and Change* 4:79-101
- Heiberg A, Berg K (1976): The inheritance of hyperlipoproteine-mia with xanthomatosis. *Clin Genet* 9:203
- Henderson HE, Landon SV, Berger GMB (1987): Low-density lipoprotein receptor gene haplotypes in Afrikaans-speaking patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Further evidence in support of founder gene. *S A Med J* 71:218-220
- Henderson HE, Berger GMB, Marais D (1988): A new LDL receptor gene deletion mutation in the South African population. *Hum Genet* 80:371-374
- Henderson HE, Sotze MJ, Berger GMB (1989): Multiple mutations underlying familial hypercholesterolemia in the South African population. *Hum Genet* 83:67-70

- Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL, DW Russel (1986): Deletion of exon encoding cysteine-rich repeat of low density lipoprotein receptor alters its binding specificity in a subject with familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 261:13114-13120
- Hobbs HH, Brown MS, Russel DW, Davignon J, Goldstein JL (1987): Deletion in the gene for the low-density-lipoprotein receptor in a majority of French Canadians with familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 317:734-737
- Horsthemke B, Kessler AM, Seed M, Wynn V, Williamson R, Humphries SE (1985): Identification of a deletion in the low density lipoprotein (LDL) receptor gene in a patient with familial hypercholesterolaemia. *Hum Genet* 71:75-78
- Horsthemke B, Dunning A, Humphries SE (1987): Identification of deletions in the human low density lipoprotein receptor gene. *J Med Genet* 24:144-147
- Jacquard A (1974): *Généétique des populations humaines*, Paris, Presses universitaires de France, 220p.
- Jette R (1983): *Dictionnaire des familles du Québec des origines à 1730*. Les presses de l'Université de Montréal, 1176p.
- Jette R, Gauvreau D (1989): Preuve de l'identité des quatre couples homonymes Louis Tremblay et Ursule Simard. *Mémoires de la société généalogique canadienne-française* 40:18-33
- Kajinami K, Mabuchi H, Inazu A, Fujita H, Koizumi J, Takeda R, Matsue T, Kibata M (1990): Novel gene mutations at the low density lipoprotein receptor locus: FH-Kanazawa and FH-Okayama. *J Internal Med* 227:247-251
- Kotze MJ, Langenhoven E, Retief AE, Steyn K, Marais MP, Grobelaar JJ, Oosthuizen CJO, Weich HFH, Benade ASJ (1987): Haplotype associations of three DNA polymorphisms at the low density lipoprotein receptor gene locus in familial hypercholesterolemia. *J Med Genet* 24:750-755
- Langlois S, Kastelein JJP, Hayden MR (1988): Characterization of six partial deletions in the low-density-lipoprotein (LDL) receptor gene causing familial hypercholesterolemia. *Am J Hum Genet* 43:60-68
- Lehrman MA, Schneider WJ, Sudhof TC, Brown MS, Goldstein JL, Russel DW (1985): Mutation in LDL receptor: Alu-Alu recombination deletes exons encoding transmembrane and cytoplasmic domains. *Science* 227:140-146

- Lehrman MA, Russel DW, Goldstein JL, Brown MS (1986): Exon-Alu recombination deletes 5 kilobases from the low density lipoprotein receptor gene, producing a null phenotype in familial hypercholesterolemia. *Proc Nat Acad Sci USA* 83: 3679-3683
- Lehrman MA, Russel DW, Goldstein JL, Brown MS (1987a): Alu-Alu recombination deletes splice acceptor sites and produces secreted low density lipoprotein receptor in a subject with familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 262:3354-3361
- Lehrman MA, Goldstein JL, Russel DW, Brown MS (1987b): Duplication of seven exons in LDL receptor gene caused by Alu-Alu recombination in a subject with familial hypercholesterolemia. *Cell* 48:827-835
- Lehrman MA, Schneider WJ, Brown MS, Davis CG, Elhammer A, Russel DW, Goldstein JL (1987c): The Lebanese allele at the low density lipoprotein receptor locus. Nonsense mutation produces truncated receptor that is retained in endoplasmic reticulum. *J Biol chem* 262:401-410
- Leitersdorf E, Van der Westhuyzen DR, Coetzee GA, Hobbs H (1989): Two common low density lipoprotein receptor gene mutations cause familial hypercholesterolemia in Africans. *J Clin Invest* 84:954-961
- Leitersdorf E, Tobin EJ, Davignon J, Hobbs HH (1990): Common low-density lipoprotein receptor mutations in the French Canadian population. *J Clin Invest* 84:1014-1023
- Ma Y, Betard C, Roy M, Davignon J, Kessling AM (1989): Identification of a second "French Canadian" LDL receptor gene deletion and development of a rapid method to detect both deletions. *Clin Genet* 36:219-228
- Mabuchi H, Tatami R, Ueda A, Haba T, Kametani T, Watanabe A, Wakasugi T, Ito S, Koizumi J, Ohta M, Miyamoto S, Takeda R (1979): Serum lipid and lipoprotein levels in Japanese patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis Rev* 32:435
- Mamelka PM, Dyke B, MacCluer JW (1987): Pedigree-Draw. Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio
- Mathon G, Gagné C, Brun LD, Lupien PJ, Moorjani S (1985): Articular manifestations of familial hypercholesterolemia. *Annals of Rheumatic Diseases* 44:559
- McKusick VA (1983): Mendelian inheritance in man, 6th ed., The Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp. 284-285
- Miner H (1931): Saint-Denis: un village québécois, Hurtubise, Canada, 392 p.

- Moorjani S, Roy M, Gagne C, Davignon J, Brun D, Toussaint M, Lambert M, Campeau L, Blaichman S, Lupien P (1989): Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians. *Arteriosclerosis* 9:211-216
- Mayr E (1974): *Population, espèce et évolution*. Paris, Hermann, 496p.
- O'Brien E, Jorde LB, Ronnlof B, Fellman JO, Eriksson AW (1988): Founder effect and genetic disease in Sottunga, Finland. *American J Phys Anthropol* 77:335-346
- Pampalon R (1986): *La mortalité dans les régions sociosanitaires, les divisions de recensement et les principales agglomérations urbaines du Québec; 1979-1983*. Service des études de la santé du Ministère de la Santé et des Services sociaux, Gouvernement du Québec, 146p.
- Russel DW, Lehrman MA, Sudhof TC, Yamamoto T, Davis CG, Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL (1986): The LDL-receptor in familial hypercholesterolemia: use of human mutations to dissect a membrane protein. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* LI:811-819
- Scriver CR (1988): Cases are not incidence and vice versa. *Genetic Epidemiology* 5:481-487
- Seftel HC, Baker SG, Sandler MP, Forman MB, Joffe BI, Mendelson D, Jenkins T, Mieny CJ (1980): A host of hypercholesterolemia homozygotes in South Africa. *Br Med J* 281:636
- Seftel HC, Baker SG, Jenkins T, Mendelson D (1989): Prevalence of familial Hypercholesterolemia in Johannesburg Jews. *Am J Med Genet* 34:545-547
- Slack J (1979): Inheritance of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis Rev* 5:35
- Sudhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russel DW (1985): The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with proteins. *Science* 228:815-822
- Tanguay C (1975): *Dictionnaire généalogique des familles canadiennes depuis la fondation de la colonie jusqu'à nos jours*. Eusèbe Sénéchal imprimeur-éditeur, Editions Elysée, 7 tomes
- Taylor R, Bryant J, Gudnason V, Sigurdsson G, Humphries S (1989): A study of familial hypercholesterolemia in Iceland using RFLPs. *J Med Genet* 26:494-498
- Thomas A (1987a): *Pedpack: manager's manual*. Technical Report 100, Department of Statistics, University of Washington

- Thomas A (1987b): Pedpack: user's manual. Technical Report 99, Department of Statistics, University of Washington
- Torrington M, Przybojewski JZ, Hoffman H, de Graaf AS, Hewlett R, Lochner A, O'Kennedy A, Tiedt FA, van der Walt JJ (1981): A study of a family with inherited disease of cardiac and skeletal muscle. Part III: Genealogical considerations and associations with low intelligence. S Afr Med J 14:493-395
- Wright (1922): Coefficients of inbreeding and relationship, American Naturalist 56:330-338
- Yamakawa K, Takada K, Yanagi H, Tsuchiya S, Kawai K, Nakagawa S, Kajiyama G, Hamaguchi H (1989): Three novel partial deletions of the low-density lipoprotein (LDL) receptor gene in familial hypercholesterolemia. Hum Genet 82:317-321