

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À
L'UNIVERSITÉ LAVAL
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
OFFERTE À
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI
EN VERTU D'UN PROTOCOLE D'ENTENTE
AVEC L'UNIVERSITÉ LAVAL

PAR

MARIE-JOSÉE BERGERON

ÉTUDE GÉNÉALOGIQUE DE LA SCHIZOPHRÉNIE ET DE LA
PSYCHOSE MANIACO-DÉPRESSIVE DANS LA RÉGION DE LA BEAUCE

JANVIER 2001

© Marie-Josée Bergeron, 2001



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.

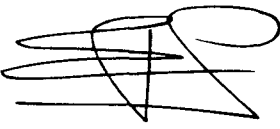
L'auteur conserve néanmoins la propriété du droit d'auteur qui protège ce mémoire ou cette thèse. Ni le mémoire ou la thèse ni des extraits substantiels de ceux-ci ne peuvent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

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.

RÉSUMÉ

Cette recherche porte sur une étude généalogique de la schizophrénie (30 cas) et de la psychose maniaco-dépressive (12 cas) dans la région de la Beauce (Québec). Les généalogies ont été reconstruites à l'aide du fichier BALSAC de l'Institut interuniversitaire de recherches sur les populations. L'analyse des composantes généalogiques nous a permis de constater que ces deux maladies partageraient un certain bagage génétique. Dans la schizophrénie il y aurait possiblement un facteur génétique qui serait plus de l'ordre de la dominance. Dans le cas de la psychose maniaco-dépressive, comme la consanguinité est plus forte et l'apparentement est plus éloigné, les éléments génétiques seraient plus de l'ordre de la récessivité.

Mario-Josée Bergeron



E. Heyer

Ce mémoire a été réalisé à l'Université du Québec à Chicoutimi dans le cadre du programme de maîtrise en médecine expérimentale volet génétique de l'Université Laval extensionné à l'Université du Québec à Chicoutimi.

À Louis et Marie-Pier-Andrée,
ma petite famille.

Remerciements

J'aimerais tout d'abord adresser mes remerciements à ma directrice de mémoire et amie Évelyne Heyer pour son support tout au long de ce processus. Dr. Michel Maziade pour m'avoir permis de rejoindre une branche de leur étude. Mme Michèle Jomphe, M. France Néron ainsi que M. Léon Boulianne pour leurs soutiens lors des recherches généalogiques. M. Marc Tremblay pour son soutien technique ainsi que Mme Hélène Vézina qui fût pour moi, une amie et aide précieuse quant à la technique et aussi au support intellectuel. Merci à mes amis, je pense à ceux et celles qui m'ont appuyé au cour de ce long travail. Un merci spécial à mes parents qui ont toujours cru en moi. Et aussi un gros merci à mon conjoint Louis, et à ma fille Marie-Pier-Andrée qui ont fait preuve de compréhension tout au long de cette grande aventure.

Pour finir, je voudrais remercier tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce beau projet.

Marie Josée Dugeron

TABLE DES MATIÈRES

	Page
Résumé.....	II
Remerciements	V
Table des matières	VI
Liste des tableaux	VIII
Liste des figures	XI
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 CONTEXTE THÉORIQUE	4
1.1. Portrait du bassin de population beauceronne	4
1.2 Sémiologie des maladies mentales	6
1.2.1 Sémiologie de la schizophrénie	7
1.2.2 Sémiologie de la psychose maniaco-dépressive	8
1.3 Les recherches effectuées sur la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive	8
1.3.1 La schizophrénie	9
1.3.2 La psychose maniaco-dépressive	11
1.3.3 Les différents types d'études en épidémiologie génétique	12
1.3.4 Les hypothèses quant à ces deux maladies	13
1.4 Les méthodes d'investigation	16
1.5. Les objectifs de la recherche	17
CHAPITRE 2 MÉTHODE.....	20
2.1 Collecte des données	20
2.2 Caractéristiques des groupes	23
2.3 La reconstitution généalogique	24
2.4 Les analyses généalogiques.....	25
2.4.1 Profondeur généalogique	26
2.4.2 Indice de complétude	27
2.4.3 Coefficient de consanguinité	28

2.4.4 Coefficient d'apparementement	29
2.4.5 Test t de Student	31
CHAPITRE 3 PRÉSENTATION DES TABLEAUX ET RÉSULTATS ..	33
3.1 Caractéristiques individuelles des participants atteints de schizophrénie et de psychose maniaco-dépressive	33
3.2 Complétude des généalogies des participants et des témoins des deux maladies.....	35
3.3 Consanguinité des participants et des témoins des deux maladies	36
3.4 Apparementement des participants et des témoins des deux maladies	41
3.4.1 Apparementement des participants atteints de psychose maniaco-dépressive et des témoins	42
3.4.2 Apparementement des participants atteints de schizophrénie et des témoins	45
3.4.3 Apparementement des participants atteints de de schizophrénie et des participants atteints de psychose maniaco-dépressive	48
3.4.4 Apparementement des témoins associés aux deux groupes atteints de maladies	51
CHAPITRE 4 DISCUSSION	55
4.1 Analyse des résultats	55
4.2 Hypothèses de travail	59
4.3 Retour sur la littérature	62
CONCLUSION	65
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	68

LISTE DES TABLEAUX

		Page
TABLEAU 1	Age des participants atteints de schizophrénie et de psychose maniaco-dépressive	34
TABLEAU 2	Sexe des participants atteints de schizophrénie et de psychose maniaco-dépressive	35
TABLEAU 3	Profondeur moyenne (en nombre de générations) des généalogies des participants et des témoins des deux maladies	36
TABLEAU 4	Consanguinité des participants atteints de schizophrénie et des témoins	37
TABLEAU 4a	Le test t apparié unilatéral entre les participants atteints de schizophrénie et les témoins ..	38
TABLEAU 5	Consanguinité des participants atteints de psychose maniaco-dépressive et des témoins	38
TABLEAU 5a	Le test t apparié unilatéral entre les participants atteints de psychose maniaco-dépressive et les témoins	39
TABLEAU 5b	Le test t non-apparié bilatéral entre les participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et les participants atteints de schizophrénie	40
TABLEAU 5c	Le test t non-apparié bilatéral entre les témoins associés à la psychose maniaco-dépressive et à la schizophrénie	40

TABLEAU 6a	Apparemment intragroupe des participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et des témoins	43
TABLEAU 6b	Apparemment intergroupe des participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et des témoins	44
TABLEAU 6c	Apparemment global des participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et des témoins	44
TABLEAU 6d	Le test t apparié unilatéral entre les participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et les témoins	45
TABLEAU 7a	Apparemment intragroupe des participants atteints de schizophrénie et des témoins	46
TABLEAU 7b	Apparemment intergroupe des participants atteints de schizophrénie et des témoins	47
TABLEAU 7c	Apparemment global des participants atteints de schizophrénie et des témoins	47
TABLEAU 7d	Le test t apparié unilatéral entre les participants atteints de schizophrénie et les témoins	48
TABLEAU 8a	Apparemment intragroupe des participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et de schizophrénie	49
TABLEAU 8b	Apparemment intergroupe des participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et de schizophrénie	49

TABLEAU 8c	Apparemment global des participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et de schizophrénie	50
TABLEAU 8d	Le test t non-apparié bilatéral entre les participants atteints de psychose maniaco-dépressive et les participants atteints de schizophrénie	50
TABLEAU 9a	Apparemment intragroupe des témoins associés à la psychose maniaco-dépressive et à la schizophrénie	51
TABLEAU 9b	Apparemment intergroupe des témoins associés à la psychose maniaco-dépressive et à la schizophrénie	52
TABLEAU 9c	Apparemment global des témoins associés à la psychose maniaco-dépressive et à la schizophrénie	52
TABLEAU 9d	Le test t non-apparié bilatéral entre les groupes de témoins associés à la psychose maniaco-dépressive et à la schizophrénie	53

LISTE DES FIGURES

		Page
FIGURE 1	Complétude des généalogies (participants et témoins des deux maladies)	36
FIGURE 2	Consanguinité des participants et des témoins des deux maladies	41

Introduction

La recherche sur les différentes maladies mentales soulève beaucoup de questions, en ce qui concerne la part de la génétique et celle de l'influence de l'environnement. La schizophrénie touche 1% de la population et les maladies affectives entre 2 et 8 %. Ce sont des maladies qui rendent souvent les personnes qui en souffrent, incapables de travailler et d'intégrer un fonctionnement normal dans la société.

Des études familiales ont démontré que la schizophrénie se concentre dans certaines familles. On peut supposer que les facteurs héréditaires qui prédisposent à cette maladie augmentent aussi le risque d'être affecté par d'autres troubles de personnalité reliés à la schizophrénie (Lalonde, P., et coll., 1995). Selon le Dr M. Maziade et son équipe, des études récentes sur de grands pedigrees montrent que des personnes saines peuvent être porteuses de cette susceptibilité, et transmettre la maladie à leur progéniture. La psychose maniaco-dépressive est aussi plus concentrée dans certaines familles. Plusieurs études faites jusqu'ici font état de l'importance des facteurs héréditaires qui jouent un rôle plus ou moins défini dans l'apparition de ces deux maladies. Dans la littérature, on s'entend pour dire que ces deux maladies semblent avoir une étiologie séparée.

Notre recherche, en relation avec ces deux maladies, est basée sur des sujets provenant de l'est du Québec, puisque le Québec offre plusieurs avantages que l'on peut difficilement retrouver ailleurs

comme l'a mentionné le Dr Maziade (Maziade, M., Raymond, V., et coll. 1995): une géographie particulière, des familles nombreuses, une bonne collaboration des familles, des registres des naissances, des actes de mariages et de décès intacts, etc.

L'objectif de cette étude est de mesurer et de comparer, pour un groupe de participants atteints de schizophrénie et un groupe de participants atteints de psychose maniaco-dépressive, différentes caractéristiques généalogiques* telles que la consanguinité et l'apparentement des sujets.

Il sera question dans un premier temps des aspects historiques de la Beauce, de la sémiologie et de la génétique des deux maladies, ainsi que des questions et objectifs qui ont poussé à une telle recherche. Par la suite, nous aborderons la méthodologie et présenterons les différents tableaux et résultats et, pour finir nous nous interrogerons face à de nouvelles hypothèses qui entraîneront peut-être des travaux futurs.

*Les données cliniques et généalogiques qui ont été traitées dans le présent ouvrage, sont confidentielles. Même l'auteur n'a jamais eu accès aux données personnelles des participants de cette recherche.

CHAPITRE 1

Contexte théorique

CONTEXTE THÉORIQUE

1.1. Portrait du bassin de population beauceronne

“La Beauce est située à une trentaine de kilomètres au sud de la ville de Québec. S’étendant vers le sud-est jusqu’à la frontière américaine, elle est bornée au nord-est par la vallée de la rivière Etchemin et au sud-ouest par les régions de Lotbinière, de l’Amiante et de l’Estrie.” (Bélanger, F., et coll., 1990). “La rivière Chaudière fut la première voie de communication entre Québec et les États Unis. Un corridor historique.” (Boutin, F., Dulac, G., et coll. 1978).

La Beauce a une superficie de 4753 km². Avant la venue des premiers colonisateurs, le territoire était occupé par les Abénaquis qui avaient des postes de traite sur ce territoire pour le commerce des fourrures. Mais, les Abénaquis n’ont jamais colonisé ce territoire puisque avant la venue des premiers colons en 1736, le territoire était presque inhabité.

Les premiers colons sont arrivés en 1736, grâce à la concession de seigneuries dans la vallée de la Chaudière. Par la suite, une route fut aménagée dans la même année, reliant la Beauce au Fleuve.

Les premiers colonisateurs de la Beauce proviennent principalement de l'île d'Orléans, de la côte de Beaupré et de la région de Lauzon (Bélanger, F., et coll., 1990). L'établissement des colons ne s'est pas fait très rapidement. En 1762, on comptait seulement une cinquantaine de familles établies sur les deux rives (Boutin, F., Dulac, G., et coll., 1978). Les Beaucerons étaient des agriculteurs et des artisans. Ils furent les premiers colons à s'éloigner dans les terres et à vivre isolés.

Entre 1762 et 1831 la population de la Beauce est multipliée par 13, elle passait de 730 à 10 816 individus. Après la conquête britannique de 1760 et la cession de la Nouvelle-France à l'Angleterre en 1763, la Beauce reste un territoire de colonisation ouvert aux personnes de l'extérieur. À la fin du 18^{ème} siècle et ce, jusqu'au milieu du 19^{ème} siècle, la Beauce a un taux de natalité très élevé qui ressemble à celui de l'ensemble du Québec pour les mêmes dates (Bélanger, F., et coll., 1990).

La population de la Beauce est assez homogène. Ce sont des gens qui proviennent principalement des environs de Québec et ils sont, pour la plupart, d'origine française. Cette population connaît un autre accroissement important entre 1830 et 1930, passant de 10 000 à 75 000 habitants (Bélanger, F., et coll., 1990).

1.2 Sémiologie des maladies mentales

Les maladies mentales sont des maladies qui altèrent les différentes fonctions cognitives des individus qui en sont affligés. Elles peuvent provoquer différents troubles, ensemble ou isolément, entre autres les troubles du langage, du fonctionnement physique, du fonctionnement comportemental, ainsi que des troubles hallucinatoires (Kaplan, H.I., Sadock, B.J., 1990). La maladie ainsi que la gravité de celle-ci, peuvent entraîner de légères incommodités à une incapacité fonctionnelle en société.

Les deux maladies dont nous allons traiter dans notre recherche, sont la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive. Elles sont classées comme étant des psychoses majeures et elles font partie du grand tableau clinique de la psychiatrie (Raymond, V., Maziade, M., 1991).

Il y a deux grandes classifications répandues à travers le monde: celle du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), produite par American Psychiatric Association (l'APA) 1996, et celle du Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement (CIM-10), produite par Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS), 1994.

1.2.1 Sémiologie de la schizophrénie

La schizophrénie “est caractérisée par des symptômes psychotiques qui altèrent le fonctionnement et qui incluent des perturbations dans le domaine des sentiments, de la pensée et du comportement” (Kaplan, H.I., Sadock, B.J.,1990). Le trouble est généralement chronique. La prévalence est approximativement de un pour cent dans la population, et les débuts de la maladie se situent entre 15 et 35 ans. Elle est répartie également entre les deux sexes, malgré le fait que certaines études semblent dire qu’il y a plus d’hommes atteints que de femmes (Lalonde P., et Coll., 1995).

Le Dr Lalonde mentionne aussi que le début de la maladie est plus tôt chez l’homme, c’est-à-dire entre 18 et 23 ans et plus tard chez la femme, entre 22 et 26 ans. L’écart qui existe entre le début de la maladie chez l’homme et chez la femme occasionnerait une évolution plus morbide chez l’homme. Cet aspect de la morbidité chez l’homme serait attribué au fait que l’homme n’a pas eu le temps après la période de l’adolescence, d’acquérir des habilités sociales. La première crise aiguë de la maladie étant passée avant la vingtaine, il est très difficile de faire une réinsertion sociale dans le monde adulte (Lalonde, P., et coll.,1995).

1.2.2 Sémiologie de la psychose maniaco-dépressive

La psychose maniaco-dépressive quant à elle, est caractérisée par des troubles de l'humeur. On l'appelle communément la maladie bipolaire parce qu'elle comporte deux pôles (deux façons d'être, complètement opposées) soit un maniaque et un dépressif. L'âge moyen du début de la maladie se situe aux alentours de 30 ans (Leblanc, J., et coll., 1996).

Bien que le nombre de dépressions à lui seul (maladie unipolaire) soit deux fois plus élevé chez la femme, on retrouve une répartition à peu près équivalente dans les deux sexes pour la maladie bipolaire. Les prémices de cette maladie commencent toujours par un épisode dépressif. Seul le temps pourra permettre de déceler s'il s'agit d'une psychose maniaco-dépressive. Les phases quant à elles, sont très variables d'un individu à l'autre, mais elles ont tendance à s'intensifier au cours des années, en ce qui a trait à la fréquence, c'est-à-dire plus de phases dans une même année (Leblanc, J., et coll., 1996).

1.3 Les recherches effectuées sur la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive

Chaque année, plusieurs subventions sont accordées à la recherche dans le domaine de la santé. Les différents ministères (provinciaux et fédéraux) accordent en moyenne 15 % du budget annuel à la lutte contre les maladies mentales (Raymond, V., Maziade, M.,

1991). La psychiatrie génétique fait partie des recherches d'actualités depuis le début des années 1980. Comme les maladies mentales sont complexes, dans leur évolution comme dans leurs diagnostics, il n'y a souvent aucun traitement curatif, seulement un traitement palliatif pour aider les personnes aux prises avec ces maladies.

Depuis le début du siècle, on s'intéresse à la schizophrénie et à la psychose maniaco-dépressive en tant que maladies héréditaires. On dit d'elles qu'elles sont provoquées par un désordre biochimique typique à ces maladies et de plus, il y a détérioration des interactions sociales des individus lors de l'apparition de celles-ci (Postel, J., 1993).

1.3.1. La schizophrénie

Le terme de schizophrénie a été introduit par le psychiatre suisse Eugène Bleuler en 1911 (Kaplan, H.I., Sadock, B.J., 1992). Il avait fait la découverte d'un groupe de caractéristiques qu'il a associé à cette maladie. Avant cette découverte, dans le milieu du siècle dernier (1850 environ), on associait ces symptômes à de la démence précoce.

Plusieurs études européennes publiées entre 1921 et 1987 nous dressent un portrait de la fréquence de la maladie; 1% dans la population en général, 10 fois plus élevée chez les frères et soeurs, et

dans la progéniture d'un schizophrénique (Mc Guffin, P., Owen, J.M., Farmer, A.E., 1995). Des études plus récentes par la suite, ont critiqué en disant qu'il y avait beaucoup de variabilité dans les méthodes de diagnostics des participants. Les différentes recherches qui ont été effectuées sont unanimes sur un point; la schizophrénie ne concorde pas avec les modèles de transmission mendéliens que l'on connaît, soit dominant, soit récessif (Mc Guffin, P., Owen, J.M., Farmer, A.E., 1995).

Certaines études soutiennent que les facteurs génétiques joueraient un rôle majeur dans l'étiologie de la schizophrénie (Raymond, V., Maziade, M., 1991). La maladie en elle-même est complexe et plusieurs facteurs sont mis en cause dans différentes proportions qui sont encore très peu connues. Il s'agit selon certaines études (Kendler, K.S., et coll., 1993) d'une maladie à pénétrance incomplète, sur laquelle l'environnement, le phénomène de phénocopie (le fait que des personnes sont atteintes sans être porteuses de mutations génétiques) et les différentes susceptibilités jouent un rôle plus ou moins défini.

Il faut aussi tenir compte qu'il existe un effet de transmission de la maladie dans les familles qui n'est pas nécessairement lié à une composante génétique quelconque. Il peut y avoir une perturbation de l'environnement dans les familles entraînant alors la maladie.

1.3.2 La psychose maniaco-dépressive

La psychose maniaco-dépressive dans ses débuts, était considérée comme une perturbation biologique due à différents excès d'ordre physique. Un excès de bile noire dans le cerveau provoquait de la surexcitation et un excès de bile jaune sur le foie provoquait un état d'apathie. Les deux états étaient considérés comme bien distincts. À l'époque du Moyen Âge, on imputait le résultat de ces maladies à des phénomènes d'ordre religieux; les démons et les êtres maléfiques. Ce n'est que vers le milieu du 19^{ème} siècle (1854) que l'on a pu conceptualiser que les deux états pouvaient provenir d'une seule et même maladie (Leblanc, J., et coll., 1996).

Quatre auteurs ont décrit la psychose maniaco-dépressive de façon plus précise et conforme à ce que l'on en dit de nos jours. Il s'agit de Falret en 1854 qui l'a décrite comme une folie circulaire, Baillarger lui, dit essentiellement la même chose en parlant de folie à double forme. En 1882, Kahlman parla de cyclothymie comme d'un trouble circulaire. Et celui qui introduisit le terme de maniaco-dépression fut Kraepelin en 1899 (Postel, J., 1993).

La psychose maniaco-dépressive, appelée parfois aussi maladie bipolaire, est une maladie plus difficile à identifier dans ses débuts, puisqu'elle comporte deux pôles qui alternent de façon plus ou moins précise dans le temps et dans l'intensité des crises qui sont très variables d'un individu à l'autre. Pour pouvoir identifier cette maladie, il faut faire l'observation à long terme de la personne(1 an et

plus) et son anamnèse (l'histoire de sa vie reconstruite à l'aide de plusieurs témoins). Ainsi, il est possible de la diagnostiquer (Leblanc, J., et coll.,1996). La psychose maniaco-dépressive fait partie de la vaste gamme des maladies affectives. Tout comme la schizophrénie, on lui attribue des composantes d'ordre social et d'ordre génétique.

1.3.3 Les différents types d'études en épidémiologie génétique

Trois types d'études sont à l'origine des recherches depuis plusieurs années, et elles ont permis d'établir des relations d'ordre génétique chez les personnes atteintes de la schizophrénie et de la psychose maniaco-dépressive (Raymond, V., Maziade, M.,1991).

Premièrement, il y a les études familiales qui ont permis d'observer certains faits en rapport avec la génétique. C'est-à-dire que le risque de développer une de ces deux maladies est plus élevé si quelqu'un de la famille est atteint ou porteur. À partir de ces faits, les chercheurs ont pu faire d'autres hypothèses.

Deuxièmement, les études de jumeaux monozygotes et dizygotes ont permis de démontrer qu'il y avait transmission génétique, non associée à l'influence de l'environnement (Leblanc, J. et coll., 1996). Cela permettait aussi d'estimer globalement la part de la génétique dans le développement de la maladie et par le fait même, de voir qu'il y avait des facteurs autres que génétiques qui étaient en cause dans le développement de ces maladies. Chez les jumeaux monozygotes

(provenant d'un même ovule et d'un même spermatozoïde), si l'un des deux jumeaux est atteint de schizophrénie par exemple, l'autre pourra développer la maladie dans seulement 50% des cas. Donc, d'autres facteurs ont contribué au développement de la maladie (Lalonde, P., et coll., 1995)

Troisièmement, les études d'adoption (Kaplan, H., I., Sadock, B., J., 1992) ont permis aux chercheurs de mieux cerner le rôle de l'hérédité ainsi que l'influence du milieu. Ce type d'étude nous démontre que le modèle de transmission de ces maladies est complexe et qu'il y a une combinaison de plusieurs facteurs associés à une vulnérabilité biologique (génétique) dans le développement de ces maladies.

1.3.4 Les hypothèses quant à ces deux maladies

Selon les diverses études faites sur le sujet, quelques hypothèses sont retenues. Tout d'abord ce sont des maladies génétiques multifactorielles avec des composantes environnementales. Pour ce qui est de ces deux maladies, on mentionne qu'il pourrait y avoir de deux à 10 gènes de susceptibilité qui eux auraient de petits effets dans le développement de ces psychoses (Mc Guffin, P., et coll., 1995). Elles ont une hétérogénéité qui semble extrêmement variable.

En ce qui concerne la schizophrénie, plusieurs gènes candidats seraient situés sur le chromosome 11q21-22 , mais on n'a pas trouvé de gène provoquant un effet majeur dans le développement de celle-ci (Maziade, M., Raymond, V., et coll., 1995). En somme, il est possible que plusieurs facteurs (social, environnemental, génétique) contribuent à l'expression de ce syndrome. Donc, il semble correspondre à un modèle de transmission multifactoriel (Reich, T., et coll., 1975).

Il y a peu d'écrits qui traitent de la psychose maniaco-dépressive, mais la transmission héréditaire de celle-ci est reconnue (Leblanc, J., et coll., 1996). La façon dont elle se transmet reste toujours nébuleuse pour les chercheurs. Certains auteurs vont parler de vulnérabilité transmise, mais on a pu démontrer l'impact d'un bagage génétique commun quant au développement de cette maladie. En d'autres termes, elle semble, elle aussi faire partie d'un modèle multifactoriel, et son identification en terme psychologique est plus difficile à faire puisqu'il y a 4 types de maladie bipolaire, et différentes manifestations de cette maladie peuvent se retrouver dans d'autres diagnostics.

Pour ces deux psychoses, les régions chromosomiques candidates qui sont explorées en neuropsychiatrie clinique actuellement, sont les chromosomes 4 (Adams, L.J., et coll., 1998; Blackwood, D.H., 1996), 5 (Kelsoe, J.R., et coll., 1996), 11p (Deltra-Wadleigh, S.D., et coll., 1987; Gill, M., et coll., 1988; Mendlewicz, J., et coll., 1991), 18p (Berrettini, W.H., et coll., 1994, 1997), 18q (Fremier,

N.B., et coll., 1996), 21(Deltra-Wadleigh, S.D., et coll., 1996; Straub, R.E., et coll., 1994), 22 (Lachman, H.M., et coll., 1997) et le chromosome sexuel X (Baron,M., et coll., 1987; Pekkarinen, P., et coll., 1995). Ces études suggèrent qu'il y aurait probablement des combinaisons hétérogéniques (de plusieurs gènes) avec ces chromosomes (Raymond, V., Maziade, M. ,1991).

Une plus récente étude (Morissette, J., et coll., 1999) sur la psychose maniaco-dépressive, a exploré d'autres régions chromosomiques particulières susceptibles de transmettre une certaine hérédité dans cette maladie (chromosome 12q23-24). D'autres études (Craddock, N., et coll., 1994; Dawson, E., et coll., 1995) avaient déjà mentionné la présence de susceptibilité sur le chromosome 12.

Actuellement, les écrits font état de deux maladies distinctes, mais pour lesquelles les zones candidates en ce qui a trait au génome humain sont sensiblement les mêmes.

D'autres cas non génétiques, les cas de phénocopies (les cas isolés) qui ne sont aucunement porteurs de mutations génétiques expliqueraient l'absence d'historique familial dans certains cas. Et enfin, depuis que l'on étudie les empreintes du génome, on fait l'hypothèse suivante: il s'agirait de maladies causées par une mutation d'une séquence d'ADN, une répétition de 3 nucléotides, qui

aurait une conséquence directe dans la génération suivante avec une sévérité marquée et des cas très précoces. (Mc Guffin, P., Owen, M.J., et coll., 1995).

1.4 Les méthodes d'investigation

Tous les progrès reliés à la recherche sur les maladies mentales, relèvent de la validité et de la fidélité des mesures cliniques et diagnostiques (Raymond, V., Maziade, M., 1991).

Une des méthodes la plus utilisée depuis le début des années 90, relève des équipes mutidisciplinaires dont la psychiatrie génétique fait partie. Cela regroupe l'ensemble des différentes sphères qui touche les volets de la biologie moléculaire, de la génétique et de la psychiatrie.

La psychiatrie génétique a deux objectifs entourant la recherche sur ces maladies: le premier étant de parvenir à connaître les causes génétiques des maladies mentales à composantes héréditaires et le second étant de comprendre les interactions entre les causes héréditaires et l'environnement (Raymond,V., Maziade, M., 1991).

Les éléments de recherche qui sont utilisés en psychiatrie génétique se situent à plusieurs niveaux dans la chaîne de recherche. Premièrement, il y a l'investigation clinique des familles éprouvées par ces maladies. Cette étape relève du domaine de l'épidémiologie

psychiatrique. Ensuite vient l'intervention du laboratoire de neurogénétique. Celui-ci accentue ses recherches sur l'ordre et la fréquence des gènes sur les 23 paires de chromosomes. La troisième étape est assurée par les statisticiens qui eux, analysent les différentes associations des gènes (Raymond, V., Maziade, M., 1991).

Pour notre recherche nous avons utilisé une autre méthode qui est l'analyse généalogique. Cette analyse est très peu présente pour l'instant dans les différents types d'études, mais elle nous apporte des précisions quant aux degrés de consanguinité et d'apparentement des participants, ainsi qu'un profil de transmission des maladies au fil des générations.

Cette approche présente un intérêt particulier en ce qui a trait à la population québécoise d'origine française, en raison de la disponibilité des données qui permettent de faire une bonne reconstitution généalogique (Vézina, H., Heyer, É., et coll., 1999).

1.5. Les objectifs de la recherche

Comme notre recherche s'interroge sur l'aspect généalogique de ces deux maladies mentales que sont la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive, nous allons tenter de vérifier s'il existe une composante génétique dans ces maladies à partir d'une comparaison des généalogies de participants avec celles de témoins. L'analyse généalogique va nous permettre d'aborder les points suivants:

Est-ce que la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive ont des caractéristiques généalogiques communes qui font qu'elles sont reliées entre elles (l'analyse de l'apparentement intra et inter groupe)?

Est-ce que la consanguinité et l'apparentement vont être plus élevés dans les groupes de proposants atteints de schizophrénie ou ceux atteints de psychose maniaco-dépressive que dans les groupes de contrôle?

Est-ce que la consanguinité et l'apparentement vont être plus élevés dans les deux groupes de proposants réunis que dans le groupe de contrôle?

Y a-t-il une variabilité de la consanguinité dans chaque groupe, ou bien les groupes sont-ils plus ou moins homogènes?

CHAPITRE 2

Méthode

MÉTHODE

2.1 Collecte des données

La recherche porte sur 42 individus souffrant de troubles psychiatriques majeurs, la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive, et provenant tous d'une région de l'est du Québec, la Beauce. Ces personnes participent déjà à une vaste recherche, sous la responsabilité du Docteur Michel Maziade, qui porte sur l'épidémiologie génétique des maladies mentales dans l'est du Québec. Tout d'abord, l'équipe du Centre de recherche Robert-Giffard a recours à une grille d'évaluation pour assurer la fiabilité des diagnostics des sujets, afin de pouvoir les valider et d'avoir une standardisation des diagnostics médicaux. L'équipe du Docteur Maziade se penche depuis plusieurs années sur l'élaboration de procédés diagnostiques fiables, en ce qui a trait à l'évaluation du statut mental. Ce travail qui consiste en l'élaboration de mesures d'évaluation standardisées est l'une des plus grande force de leur groupe de travail. Le travail de dépistage de ces maladies s'effectue déjà depuis quelques années auprès de tous les psychiatres du Québec.

Ils ont déjà identifié une trentaine de familles regroupant chacune au moins 25 personnes dont au moins 3 personnes malades (atteintes de schizophrénie ou de psychose maniaco-dépressive). Différentes caractéristiques ont servi lors du dépistage, pour établir un ordre de priorité des familles choisies pour l'étude (Maziade, M., et coll., document de travail).

Tout d'abord on recherchait des familles avec une fratrie nombreuse dans les branches affectées (plus de 6-7 enfants). Les familles devaient contenir au moins 3 à 4 personnes affectées apparentées aux premier et deuxième degrés. Plusieurs branches de la famille élargie doivent être affectées (au moins 4 personnes). Un diagnostic doit être établi, soit de schizophrénie ou de trouble bipolaire, et il faut le plus possible que les autres personnes affectées dans cette même famille aient le même diagnostic. L'équipe demande aussi une bonne coopération de 90% des membres de la famille. Il faut qu'il y ait au moins trois générations vivantes affectées, ainsi qu'une proximité géographique des participants (Maziade, M., et coll., Document de travail).

Ce sont les critères qui ont été suivis par le groupe de recherche du Docteur Maziade pour le recrutement. La validation des familles se poursuit par la suite à partir d'évaluations cliniques à l'aide de différentes techniques qui permettent de s'appuyer sur plusieurs faits cliniques. Premièrement on élabore une entrevue clinique structurée avec le sujet. Ensuite, on reconstruit une histoire familiale structurée à partir de plusieurs informateurs et puis on fait

une revue des archives médicales avec le consentement écrit du participant et de chacun des membres de la famille. Par la suite, chaque dossier est acheminé à un conseil de quatre psychiatres chercheurs cliniciens. L'évaluation est faite à l'aveugle: chaque psychiatre ignore le diagnostic du proposant et ses liens avec les autres sujets. Deux des quatre psychiatres reçoivent les données dénominalisées concernant le participant, à partir desquelles ils doivent poser un diagnostic. Si les 2 psychiatres posent un diagnostic différent, l'équipe complète, c'est-à-dire les quatre psychiatres, se penchent sur le dossier et essaie d'en venir à un consensus. Dans le cas d'une impossibilité, des informations supplémentaires sont demandées à la famille et le cas sera revu de nouveau.

Pour établir les différents diagnostics, les psychiatres utilisent des grilles psychiatriques proposées par le RDC, le DSM-IV et le CIM-10, pour arriver à un consensus de "best estimate diagnosis"(Leckman, J.F., et coll., 1982; Weissman, M. M., et coll., 1986). Les diagnostics possibles sont les suivants: (a) diagnostic définitif, (b) diagnostic possible, (c) aucun diagnostic. Le statut clinique du participant sera défini selon un schéma hiérarchique similaire à celui de Egaland et ses collaborateurs (Hostetter,A.M., Egaland, J.A., et coll., 1983). Un niveau de certitude sur le diagnostic est aussi coté.

Les participants de cette étude sont contactés par l'intermédiaire du personnel médical en psychiatrie et ils ont tous signé un formulaire de consentement. De plus, le Docteur Michel

Maziade a obtenu l'autorisation du comité de déontologie du Centre Robert-Giffard afin de transmettre à l'Institut interuniversitaire de recherches sur les populations (IREP), la liste des participants qui ont servi à cette étude. Le projet de recherche a été approuvé par un comité de déontologie de l'UQAC.

2.2 Caractéristiques des groupes

Pour effectuer cette recherche, nous avons utilisé les données de 42 participants originaires de la Beauce et nous avons constitué un groupe de témoins composé de 42 membres, afin de pouvoir comparer les différentes caractéristiques généalogiques.

Parmi les 42 participants atteints, on retrouve 19 femmes et 23 hommes. Ces personnes ont reçu un diagnostic soit de schizophrénie ou soit de psychose maniaco-dépressive et leur âge moyen actuel est de 46 ans. En ce qui a trait à la schizophrénie, on compte 30 personnes (12 femmes et 18 hommes). L'âge des participants se situe entre 20 et 69 ans; 20 d'entre eux ont entre 30 et 49 ans. Cela nous donne une moyenne d'âge pour ce groupe de 43 ans. Le groupe des individus atteints de psychose maniaco-dépressive comporte 12 personnes (7 femmes et 5 hommes). Comme le groupe est très restreint, on ne peut voir de concentration au niveau de l'âge. Nous retrouvons des participants entre 20 et 79 ans, qui nous donne une moyenne d'âge actuelle de 55 ans qui n'est pas vraiment représentative compte tenu de l'échantillonnage.

Ce groupe de participants a été sélectionné de telle façon qu'aucun d'entre eux ne soient apparentés avant la troisième génération.

Le groupe de témoins a été constitué de la façon suivante. Les bases de données disponibles à l'IREP pour la région de la Beauce ne comportent que des dates de mariage, pas de dates de naissance. Nous avons donc choisi d'apparier les témoins aux participants à partir de l'année et du lieu de mariage des parents de ceux-ci. Nous avons ainsi sélectionné de façon aléatoire, un groupe de 42 personnes anonymes. Nous nous sommes assurés que ces témoins ne soient pas apparentés entre eux avant la troisième génération. Vue que la constitution du groupe de témoins s'est faite à partir du lieu et de la date de mariage de couples de la Beauce, il nous est impossible de pouvoir faire des statistiques quant au sexe et à l'âge de ceux-ci, puisqu'ils restent anonymes face à notre étude. En revanche, nous sommes aussi conscients que ce groupe de témoins choisi au hasard, représente une partie de la population qui peut être affectée par ce type de maladie.

2.3 La reconstitution généalogique

Nous avons constitué la généalogie ascendante de chacun des participants et des témoins jusqu'au 17^{ème} siècle, c'est-à-dire sur une douzaine de générations environ. Les recherches ont été effectuées en grande partie au centre de documentation de l'IREP. Nous avons utilisé pour la recherche les diverses composantes, fichier de population

BALSAC, ainsi que des répertoires de mariages de différentes paroisses du Québec. Quand cela n'était pas suffisant, nous avons eu recours à d'autres ressources comme les Archives nationales du Québec (ANQ) où nous retrouvons le fichier Loiselle, différentes bobines des actes de mariages ainsi que divers documents historiques. Par la suite nous avons informatisé les données et nous avons procédé à une validation des recherches que nous avons effectuées. Nous avons cherché à nouveau un couple sur trois dans chaque généalogie, et nous avons ainsi vérifié si les renseignements que nous avons écrits au départ étaient exacts. L'utilisation des sources généalogiques dans ce type de recherche est primordiale pour vérifier s'il existe des liens entre les individus qui sont porteurs de cette maladie.

2.4 Les analyses généalogiques

Pour effectuer les différentes étapes de cette recherche, nous avons tout d'abord eu recours à différents éléments de mesure. Afin d'évaluer si les généalogies que nous avons reconstituées étaient assez complètes, nous avons fait appel à la profondeur généalogique, ainsi qu'à d'autres mesures comme l'indice de complétude, le coefficient de consanguinité, le coefficient d'apparentement et le test t de Student qui seront expliqués ci-après.

2.4.1 Profondeur généalogique

La profondeur moyenne d'une généalogie est une moyenne pondérée de la profondeur des différentes branches de la généalogie. La profondeur moyenne est de 10 générations pour les généalogies de la psychose maniaco-dépressive et de 11 générations pour les généalogies de la schizophrénie, ce qui nous donne une bonne profondeur pour pouvoir effectuer différentes mesures avec une bonne fiabilité.

La formule pour trouver la moyenne de la profondeur généalogique est la suivante:

$$M = \sum_{i=0} i (F_i/T_i).$$

Où F correspond au nombre de fondateurs à la génération i, et T correspond au nombre d'ascendants attendus à la génération i. En d'autres termes, la moyenne de la profondeur généalogique est la sommation du nombre de fondateurs de la génération i, multiplié par le nombre de génération i et divisé par le nombre d'ascendants attendus dans cette génération.

2.4.2 Indice de complétude

Une autre mesure que nous avons utilisée est l'indice de complétude. Cet indice fait référence à l'avancement des branches de la généalogie de chaque individu à différentes générations. Pour que l'étude que nous effectuons soit fiable, il faut que nous vérifions la complétude à différents paliers de génération. La complétude se mesure en terme de pourcentage.

Ce qui nous amène à parler de la complétude des généalogies. La complétude indique le rapport entre le nombre de rangs qui sont occupés à une génération x et le nombre de rangs attendus pour cette génération. À chaque génération, si la généalogie est complète, on attend un nombre de rangs occupés égal à 2^n .

Voici la formule qui a été utilisée pour notre recherche:

$$\left(\frac{\text{nb de rangs occupés à la génération } x}{\text{nb de rangs occupés attendu à cette génération}} \right) \times 100$$

1. Par exemple, à la génération 2, on attend 4 rangs occupés: les quatre grands-parents. Un même ancêtre peut occuper plusieurs rangs dans la même généalogie.

2.4.3 Coefficient de consanguinité

La prochaine mesure utilisée est le coefficient de consanguinité. La consanguinité consiste à identifier dans une généalogie, un ou plusieurs ancêtres communs aux branches paternelle et maternelle. Le coefficient de consanguinité (F), est la probabilité que les deux gènes de l'individu P, transmis, l'un par son père et l'autre par sa mère soient identiques par descendance et reçus d'un ancêtre commun pour un locus donné.

Pour qu'un individu possède deux gènes identiques, son père et sa mère doivent avoir un même ancêtre commun. C'est pourquoi le calcul du coefficient de consanguinité repose sur la connaissance de la (ou des) souche(s) de cet apparentement, et de la (ou des) ligne(s) collatérale(s) qui relie(nt) chaque souche au père et à la mère du proposant (Jetté, R., 1991)

La formule est la suivante: $F_I = \sum (1/2)^i (1 + F_A)$

“La sommation (Σ) s'exerce sur tous les chemins possibles concernant tous les ancêtres”(Jetté, R., 1991). F est le coefficient de consanguinité pour un individu I. $(1/2)^i$ est la probabilité d'avoir un gène identique d'un ancêtre commun, i est le nombre d'individus dans chaque chemin et A est l'ancêtre commun dans chaque chemin (Hartl, L.D., 1994).

Le coefficient de consanguinité F_I de l'individu I est la probabilité que I soit autozygote pour les allèles au locus autosomal considéré. La première étape du calcul de F_I consiste à déterminer tous les ancêtres communs dans la généalogie. L'étape suivante du calcul de F_I , est de définir tous les chemins suivis par les gamètes qui les conduisent d'un parent de I jusqu'à l'ancêtre commun et en retour jusqu'à l'autre parent de I . Et la troisième étape du calcul de F_I est le calcul de la probabilité d'autozygotie de I pour chaque chemin l'un après l'autre (Hartl, L.D., 1994).

2.4.4 Coefficient d'apparentement

Une autre mesure que nous avons utilisée est le coefficient d'apparentement ou de parenté. L'apparentement entre 2 individus, en termes biologiques, indique que l'un est l'ancêtre de l'autre ou encore qu'ils partagent au moins un ancêtre commun.

“La logique du coefficient de parenté diffère de celle du coefficient de consanguinité. Mais la valeur du coefficient de parenté de deux individus est égale à celle qu'aurait le coefficient de consanguinité de leur enfant et elle se calcule sensiblement par la même formule.” (Jetté, R., 1991).

Le coefficient de parenté ou d'apparentement (Φ) est défini comme étant la probabilité qu'un gène choisi au hasard chez un individu (B_1) soit identique à un gène choisi au hasard, au même locus, chez l'autre (B_2).

La formule est la suivante: $\Phi(B_1, B_2) = \sum_A \sum_C 1/2^{n(A,C) + m(A,C) + 1} (1 + F(A))$

Où:

- A = ancêtre commun à B₁ et B₂
- C = chemin généalogique reliant B₁ à B₂ en passant par un ancêtre commun A
- m(A,C) = Nombre de générations entre l'individu B₁ et l'ancêtre commun A en passant par le chemin généalogique c.
- n(A,C) = nombre de générations entre l'individu B₂ et le même ancêtre commun A en passant par le chemin généalogique c.
- \sum_A = sommation sur tous les ancêtres communs.
- \sum_C = sommation sur tous les chemins généalogiques possibles entre les individus B₁ et B₂ qui passent par l'ancêtre commun A.
- F(A) = valeur du coefficient de consanguinité de l'ancêtre A.

(Jomphe, M., Tremblay, M., Vézina, H., 2000).

“La mesure de la parenté doit tenir compte de ce caractère partiel des données disponibles; tel est bien le rôle d'une probabilité, définie comme un nombre qui traduit notre confiance dans l'issue d'une épreuve en fonction de l'information obtenue, et que l'on modifie chaque fois qu'une information nouvelle est recueillie”(Jacquard, A., 1977).

Les calculs de consanguinité et d'apparentement que nous avons réalisés dans notre recherche, ont été effectués à l'aide de programmes informatiques développés et adaptés par l'Institut interuniversitaire de recherches sur les populations (IREP).

2.4.5 Test t de Student

Le test t de Student est une mesure statistique qui permet de comparer dans ce cas-ci les moyennes de deux échantillons, ce qui nous aide à apprécier la signification réelle des différences entre les groupes. Il nous donne “un estimé de la probabilité d’obtenir strictement par hasard des résultats analogues à ceux qui ont été observés” (Robert, M., 1988).

Dans notre analyse, nous avons utilisé un niveau de signification de 0,05 (5 %), l’hypothèse nulle (H0) étant qu’il n’y a pas de différence entre les deux groupes et donc que ce pourrait être une seule et même maladie et, l’hypothèse (H1), étant qu’il existe des différences entre les sujets atteints de schizophrénie et les sujets atteints de psychose maniaco-dépressive et que de ce fait, ce sont deux maladies distinctes.

Nous avons donc utilisé le test t unilatéral parce que l’hypothèse (H1) n’a besoin que d’être vérifiée dans un sens, et le test t bilatéral quand les deux groupes de participants et les deux groupes de témoins sont comparés entre eux.

CHAPITRE 3

Présentation des tableaux et résultats

PRÉSENTATION DES TABLEAUX ET RÉSULTATS

3.1 Caractéristiques individuelles des participants atteints de schizophrénie et de psychose maniaco-dépressive

Le **tableau 1** nous présente pour chacune des maladies, l'âge des participants au début de leur maladie ainsi que leur âge actuel. Nous pouvons remarquer chez les participants atteints de schizophrénie, une forte concentration du début de la maladie entre 20 et 29 ans, malgré le petit nombre de personnes dans notre échantillon. Le même phénomène est aussi observé chez les participants atteints de la psychose maniaco-dépressive. Dans la littérature la moyenne d'âge du début de la maladie se situe entre 15 et 35 ans pour les personnes atteintes de la schizophrénie (Lalonde, P. et coll., 1995) et vers 30 ans pour les personnes atteintes de la psychose maniaco-dépressive (Leblanc, J. et coll., 1996), malgré qu'un nombre appréciable d'individus souffrent d'un premier épisode avant l'âge de 20 ans (Leblanc, J. et coll., 1996).

Pour ce qui est de nos deux groupes la moyenne d'âge rejoint celles déjà observées dans la littérature (Lalonde, P. et coll., 1995; Leblanc, J. et coll., 1996): 24 ans pour les schizophrènes et 32 ans pour les PMD. En ce qui concerne la répartition des maladies selon le sexe des personnes (**tableau 2**), elles sont plus ou moins réparties également dans les deux sexes. L'échantillon étant trop petit, le nombre de sujets est trop restreint pour en tirer des conclusions généralisées.

Tableau 1

Âge des participants atteints de schizophrénie et de
psychose maniaco-dépressive

Age (ans)	début de la maladie			Actuellement		
	Schizo.	Pmd	total	Schizo.	Pmd	total
10 à 19	7	0	7	0	0	0
20 à 29	17	7	24	2	1	3
30 à 39	6	3	9	11	1	12
40 à 49	0	0	0	9	3	12
50 à 59	0	0	0	6	2	8
60 à 69	0	2	2	2	1	3
70 à 79	0	0	0	0	4	4
total	30	12	42	30	12	42
Moyenne	24,0	32,5	26,5	42,8	55,0	46,3

Tableau 2

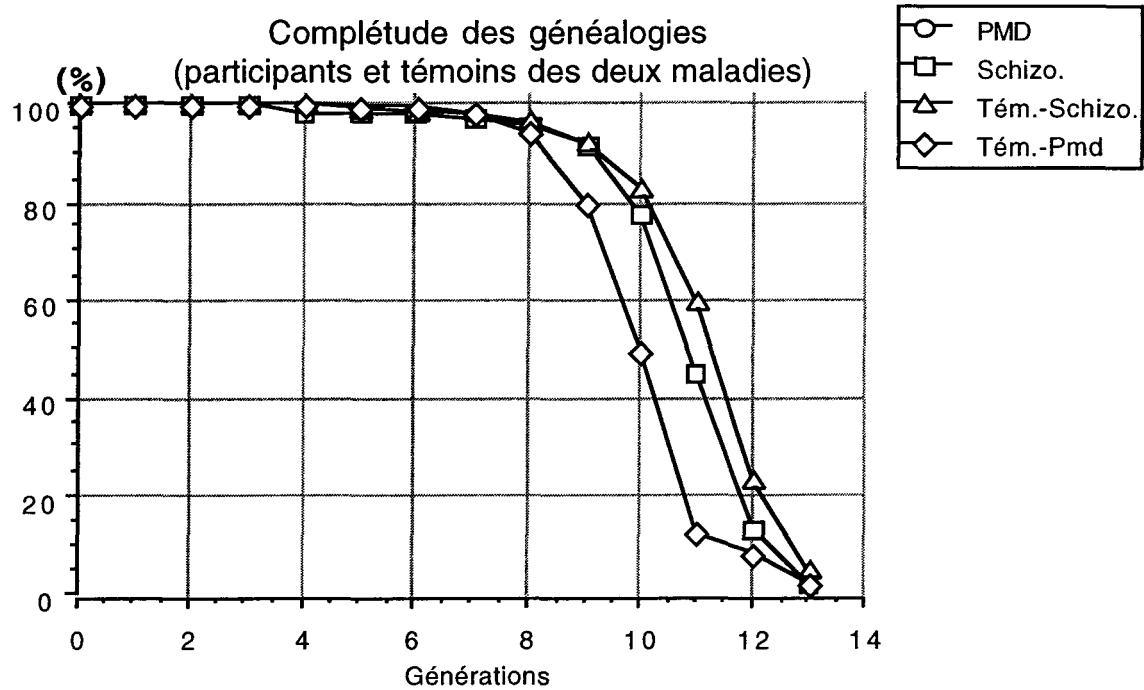
Sexe des participants atteints de schizophrénie et de
psychose maniaco-dépressive

	Schizo.	Pmd	Total
Féminin	12	7	19
Masculin	18	5	23
Total	30	12	42

3.2 Complétude des généalogies des participants et des témoins des deux maladies.

Nous pouvons remarquer pour l'indice de complétude (**figure 1**) que les groupes de participants aussi bien que les groupes de témoins ont un indice de complétude presque parfait jusqu'à la 9^{ème} génération, c'est-à-dire environ 97 pour cent. Entre la 8^{ème} et la 10^{ème}, nous retrouvons un indice de complétude de 80 pour cent pour les groupes de participants des deux maladies et le groupe des témoins schizophrènes, le groupe de témoins PMD lui est un peu plus bas à la 10^{ème} génération, soit 50 pour cent. Ce qui veut dire que les généalogies sont moins complètes à partir de la 10^{ème} génération ce qui fait que nous concentrons l'analyse de nos résultats sur les générations inférieures à la 10^{ème}.

En ce qui a trait à la profondeur moyenne des générations (**tableau 3**), elle se situe aux alentours de 10 générations pour les quatre groupes avec un écart-type entre 1,18 pour les témoins PMD et 1,59 pour les PMD. Donc on peut voir que la profondeur est presque uniforme pour les quatre groupes.

Figure 1**Tableau 3**

Profondeur moyenne (en génération) des généalogies des participants et des témoins des deux maladies

	Pmd	Schizo.	Tém. Pmd	Tém. schizo.
Prof. moyenne	10,16	10,73	10,08	10,55
Écart-type	1,59	1,49	1,18	1,50

3.3 Consanguinité des participants et des témoins des deux maladies

Pour ce qui est de la consanguinité, nous avons fait les analyses du coefficient à plusieurs générations, soit à 3, 5, 7, 9, 11 et 13. Dans le cas de la consanguinité des participants et des témoins

schizophrènes (**tableau 4**), nous remarquons à la 9^{ème} génération, que tous les sujets sont consanguins. Chez les participants atteints de schizophrénie, la consanguinité est plus élevée chez les participants que chez les témoins. L'exclusion d'un couple déjà apparenté à la troisième génération chez les participants schizophrènes, nous donnerait à peu de chose près, une consanguinité similaire.

Tableau 4

Consanguinité des participants atteints de schizophrénie et des témoins

Génération	Participants			Témoins		
	Coefficient $\times 10^{-4}$	nb. sujets > 0 / total	coeff. (%)	Coefficient $\times 10^{-4}$	nb. sujets > 0 /total	coeff. (%)
3	20,83	1/30	3	0,00	0/30	0
5	38,41	6/30	20	29,95	6/30	20
7	70,56	24/30	80	54,52	25/30	83
9	92,04	30/30	100	71,09	30/30	100
11	100,66	30/30	100	79,06	30/30	100
13	101,50	30/30	100	79,75	30/30	100

La mesure du test t va nous permettre de comparer la moyenne des deux échantillons, à un seuil de probabilité de 5% et de vérifier si la différence entre les deux moyennes est significative.

En ce qui a trait aux coefficients de consanguinité des participants atteints de schizophrénie et du groupe de témoins (**tableau 4a**), nous notons une différence entre les moyennes des deux groupes, mais les résultats ne sont pas significatifs à un seuil de probabilité de 5%.

Tableau 4a

Le test t apparié unilatéral entre les participants
atteints de schizophrénie et les témoins

$\alpha = 0,05$

Génération	Coefficient de consanguinité $\times 10^{-4}$				diff. de moy. $\times 10^{-4}$	d. l.	valeur de t	valeur de p
	Schizo. (n=30)	e. t.	Témoins (n=30)	e. t.				
3	20,83	110,00	0,00	0,00	20,83	29	1,00	0,16
5	38,41	120,00	29,95	77,2	8,46	29	0,31	0,38
7	70,56	130,00	54,52	83,5	16,76	29	0,57	0,29
9	92,04	130,00	71,09	90,5	20,95	29	0,70	0,24
11	100,66	130,00	79,06	91,7	21,61	29	0,72	0,24
13	101,50	130,00	79,75	91,8	21,76	29	0,72	0,24

e.t. = écart-type

d.l.= degré de liberté

Le coefficient de consanguinité des participants atteints de psychose maniaco-dépressive (**Tableau 5**), révèle une consanguinité plus élevée par rapport aux témoins. Même si le nombre des personnes ayant un coefficient de consanguinité plus grand que zéro est à peu près le même chez les participants de cette maladie que chez les témoins (sauf à la 5^{ème} génération, plus élevé chez les participants), le coefficient de consanguinité est plus élevé chez les participants de cette maladie, et ce à partir de la 5^{ème} génération jusqu'à la 13^{ème}.

Tableau 5

Consanguinité des participants atteints
de psychose maniaco-dépressive et des témoins

Génération	Participants			Témoins		
	Coefficient $\times 10^{-4}$	nb. sujets > 0 / total	coeff. (%)	Coefficient $\times 10^{-4}$	nb. sujets > 0 /total	coeff. (%)
3	0,00	0/12	0	0,00	0/12	0
5	47,20	5/12	42	16,28	2/12	17
7	62,96	10/12	83	37,19	10/12	83
9	77,84	12/12	100	48,19	12/12	100
11	84,92	12/12	100	54,68	12/12	100
13	85,19	12/12	100	54,79	12/12	100

Mais les résultats du test t entre les Pmd et les témoins (**tableau 5a**) montrent que ces différences ne sont pas significatives à un seuil de probabilité de 5 %.

Tableau 5a

Le test t apparié unilatéral entre les participants atteints de psychose maniaco-dépressive et les témoins $\alpha = 0,05$

Génération	Coefficient de consanguinité $\times 10^{-4}$				diff. de moy. $\times 10^{-4}$	d. l.	valeur de t	valeur de p
	Pmd (n=12)	e.t.	Témoins (n=12)	e.t.				
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	11	---	---
5	47,20	68,4	16,28	45,5	30,09	11	1,7	0,06
7	62,96	72,9	37,19	52,6	25,77	11	1,22	0,12
9	77,84	75,3	48,19	53,6	29,64	11	1,40	0,09
11	84,92	76,8	54,68	53,9	30,24	11	1,39	0,09
13	85,19	76,8	54,79	53,9	30,04	11	1,39	0,09

e.t. = écart-type

d.l.= degré de liberté

Nous comparons les moyennes des deux groupes de participants (**tableau 5b**). Le coefficient de consanguinité est plus élevé chez les participants atteints de schizophrénie que chez les participants atteints de Pmd, sauf à la 5^{ème} génération, il est plus élevé chez les Pmd. On peut remarquer aussi que l'écart type (e.t.) est plus grand chez les participants atteints de schizophrénie. Pour ce qui est des résultats, ils ne sont pas significatifs au seuil de probabilité de 5%.

Au niveau du coefficient de consanguinité (**tableau 5c**), on peut remarquer une légère différence entre les deux groupes de témoins. On peut observer le même phénomène quant à l'écart-type (e.t.). Mais les résultats ne sont pas significatifs au seuil de probabilité de 5%.

Tableau 5b

Le test t non-apparié bilatéral
entre les participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et les participants atteints de schizophrénie $\alpha = 0,05$

Génération	Coefficient de consanguinité $\times 10^{-4}$				diff. de moy. $\times 10^{-4}$	d. l.	valeur de t	valeur de p
	Pmd (n=12)	e.t.	Schizo. (n=30)	e.t.				
3	0,00	0,00	20,83	110,00	-20,83	40	-0,63	0,53
5	47,20	68,4	38,41	120,00	8,79	40	0,24	0,81
7	62,97	72,9	70,56	130,00	-8,32	40	-0,21	0,84
9	77,84	75,3	92,04	130,00	-14,20	40	-0,35	0,73
11	84,92	76,8	100,66	130,00	-15,74	40	-0,39	0,70
13	85,19	76,8	101,50	130,00	-16,31	40	-0,40	0,69

e.t. = écart-type

d.l.= degré de liberté

Tableau 5c

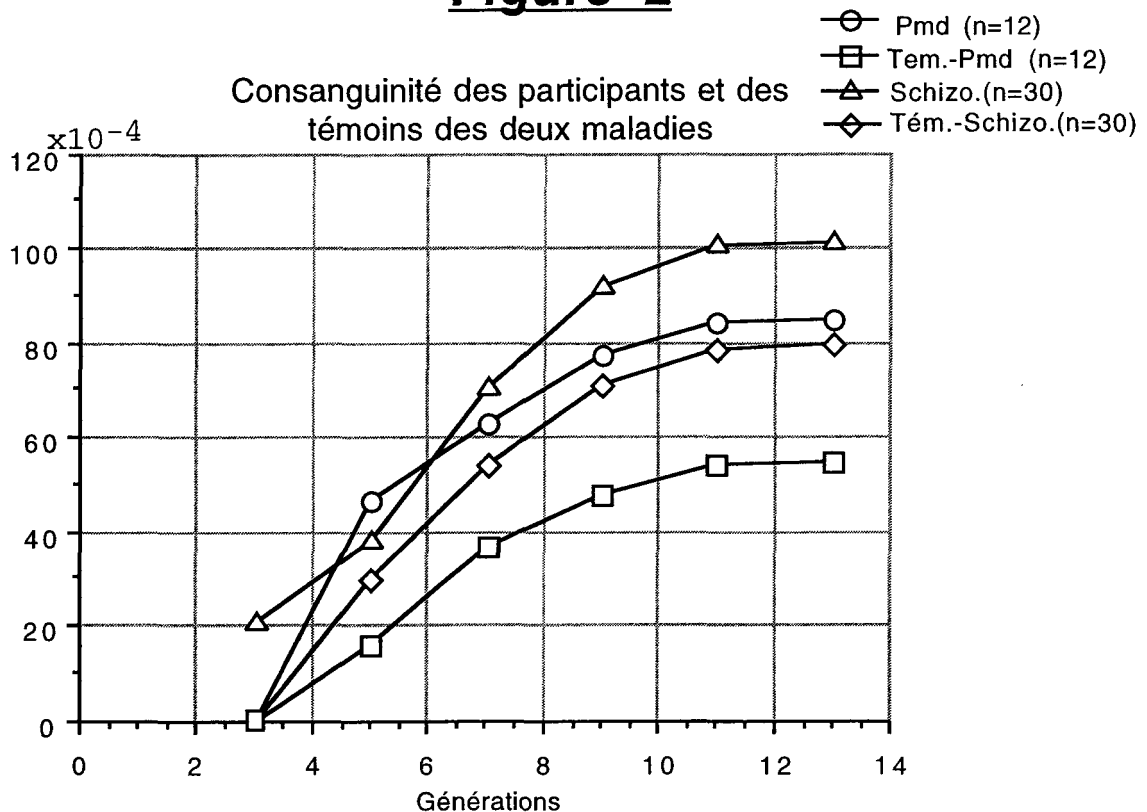
Le test t non-apparié bilatéral
entre les témoins associés à la psychose maniaco-dépressive, et à la schizophrénie₂ $\alpha = 0,05$

Génération	Coefficient de consanguinité $\times 10^{-4}$				diff. de moy. $\times 10^{-4}$	d. l.	valeur de t	valeur de p
	Témoins1(n=12)	e.t.	Témoins2 (n=30)	e.t.				
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	40	---	---
5	16,28	45,5	29,95	77,2	-13,67	40	-0,57	0,57
7	37,19	52,6	54,52	83,4	-17,33	40	-0,67	0,51
9	48,19	53,6	71,09	90,5	-22,90	40	-0,82	0,42
11	54,68	53,9	79,06	91,7	-24,38	40	-0,86	0,40
13	54,79	53,8	79,75	91,8	-24,96	40	-0,88	0,38

e.t. = écart-type

d.l.= degré de liberté

Voici sous forme graphique les résultats que nous avons obtenus dans les tableaux précédents en ce qui a trait au coefficient de consanguinité des proposants et témoins schizophrènes et celui des proposants et témoins psychose maniaco-dépressive (**figure 2**).

Figure 2

3.4 Apparentement des participants et des témoins des deux maladies

L'apparentement se divise en trois sous-groupes. Il y a l'apparentement intragroupe; c'est l'apparentement d'un groupe par rapport à lui même. Pour calculer l'intragroupe, il faut faire des couples. Pour trouver le nombre de couples possibles à l'intérieur un groupe, la formule est la suivante; le nombre d'individus multiplié par le nombre d'individus moins un (puisque chaque individu ne peut pas former de couple avec lui-même) et divisé par deux: $\frac{n \times (n-1)}{2}$.

L'apparementement intergroupe, c'est l'apparementement d'un groupe par rapport à l'autre. Le nombre de couples possibles est calculé en multipliant les nombres d'individus des deux groupes ensemble: $n_1 \times n_2$

L'apparementement global, ce sont les deux apparementements intragroupes (celui des participants et celui des témoins), plus l'intergroupe. La formule pour calculer le nombre de couples possibles est la suivante; la sommation des deux groupes multipliée par la sommation des deux groupes moins un et divisée par deux.

$$\frac{(n_1 + n_2) \times (n_1 + n_2 - 1)}{2} .$$

3.4.1 Apparementement des participants atteints de psychose maniaco-dépressive et des témoins

Nous pouvons observer dans le **tableau 6a** que le coefficient d'apparementement intragroupe des Pmd est plus élevé que le coefficient d'apparementement intragroupe des témoins, et ce à partir de la 5^{ème} génération. Le nombre de couples apparementés est aussi plus élevé chez ces deux mêmes groupes et ce à partir de la 5^{ème} génération.

En ce qui a trait au coefficient d'apparementement intragroupe des participants (**tableau 6a**), il est plus élevé que le coefficient d'apparementement intergroupe (**tableau 6b**) et ce, dès la 5^{ème} génération.

On peut aussi remarquer que le nombre de couples apparentés est un peu plus élevé du côté de l'intragroupe des participants Pmd, et ce à la 5^{ème} et à la 7^{ème} génération.

Le coefficient d'apparentement intragroupe des participants Pmd (**tableau 6a**) est aussi plus élevé que le coefficient d'apparentement global (**tableau 6c**). Le même phénomène se produit pour le nombre de couples apparentés ayant un coefficient de parenté plus grand que zéro. Il est plus élevé chez l'intragroupe des participants à la 5 et 7^{ème} génération que dans l'apparentement global.

Tableau 6a

Apparentement intragroupe des participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et des témoins.

Génération	Intragroupe participants (1)			Intragroupe témoins (2)		
	Coeff. moyen x10 ⁻⁴	nb. couples coeff. > 0 /total	(%)	Coeff. moyen x 10 ⁻⁴	nb. couples coeff. > 0 /total	(%)
3	1,18	2/66	3	2,37	1/66	2
5	10,62	37/66	56	9,03	27/66	42
7	33,87	66/66	100	23,71	65/66	99
9	44,39	66/66	100	34,59	66/66	100
11	47,58	66/66	100	36,59	66/66	100
13	47,58	66/66	100	36,59	66/66	100

$n_1 = 12$ Le nombre total de couples = $\frac{n_1 \times (n_1 - 1)}{2}$ $n_2 = 12$ Le nombre total de couples = $\frac{n_2 \times (n_2 - 1)}{2}$

Tableau 6b

Apparemment intergroupe des participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et des témoins.

Génération	Intergroupe		
	Coeff. moyen (x 10 ⁻⁴)	nb. couples coeff. > 0 / total	nb. couples Coeff. > 0 (%)
3	3,80	3/144	2
5	9,49	63/144	44
7	27,51	141/144	98
9	38,15	144/144	100
11	40,67	144/144	100
13	40,79	144/144	100

$n_1 = 12$ $n_2 = 12$ Le nombre total de couples = $n_1 \times n_2$.

Tableau 6c

Apparemment global des participants atteints de la psychose maniaco-dépressive et des témoins.

Génération	Global		
	Coeff. moyen (x 10 ⁻⁴)	nb. couples coeff. > 0 / total	nb. couples Coeff. > 0 (%)
3	2,83	6/276	2
5	9,65	127/276	46
7	28,12	271/276	98
9	38,81	276/276	100
11	41,36	276/276	100
13	41,36	276/276	100

$n_1 = 12$ $n_2 = 12$ Le nombre total de couples = $\frac{(n_1 + n_2) \times (n_1 + n_2 - 1)}{2}$

On remarque que bien que le coefficient d'apparement est plus élevé chez les Pmd à partir de la 5^{ème} génération, l'écart-type est plus petit (**tableau 6d**). En ce qui a trait aux résultats, ils sont significatifs à partir de la 7^{ème} génération.

Tableau 6d

Le test t apparié unilatéral
entre les participants atteints de la psychose
maniaco-dépressive et les témoins

$\alpha = 0,05$

Génération	Coefficient d'apparement $\times 10^{-4}$				diff. de moy. $\times 10^{-4}$	d. l.	valeur de t	valeur de p
	Pmd (n=66)	e.t.	Témoins (n=66)	e.t.				
3	1,18	67,5	2,37	19,2	-1,18	65	-0,47	0,68
5	10,62	15,6	9,03	28,4	1,59	65	0,39	0,35
7	33,87	22,9	23,71	35,7	10,16	65	2,02	0,02
9	44,39	23,5	34,59	36,5	9,80	65	1,92	0,03
11	47,58	23,1	36,59	36,3	10,99	65	2,15	0,02
13	47,58	23,1	36,59	36,3	10,99	65	2,15	0,02

e.t. = écart-type

d.l.= degré de liberté = 66 - 1

$n = 66 = \frac{11 \times 12}{2}$

3.4.2 Apparement des participants atteints de schizophrénie et des témoins

Nous pouvons observer le même phénomène chez les participants atteints de schizophrénie par rapport aux témoins. Le coefficient d'apparement intragroupe (**tableau 7a**) est plus élevé chez les participants que chez les témoins, quelle que soit la génération. Le nombre de couples qui a un coefficient de parenté plus grand que zéro, est lui aussi plus élevé chez les participants.

Nous constatons exactement le même phénomène que chez les Pmd, pour ce qui est du coefficient d'apparement chez les schizophrènes (**tableau 7a**). Le coefficient d'apparement est plus élevé dans l'apparement intragroupe des participants que dans l'intergroupe (**tableau 7b**). Par contre le nombre de couples apparementés est plus élevé à l'intragroupe des participants seulement à la 3^{ème} et 5^{ème} génération.

Pour ce qui est de l'apparement global (**tableau 7c**), le coefficient d'apparement global est plus faible que le coefficient d'apparement intragroupe (**tableau 7a**).

Tableau 7a

Apparement intragroupe des participants atteints
de schizophrénie et des témoins.

Génération	Intragroupe participants (1)			Intragroupe témoins (2)		
	Coeff. moyen x10 ⁻⁴	nb. couples coeff. > 0 /total	(%)	Coeff. moyen x10 ⁻⁴	nb. couples coeff. > 0 /total	(%)
3	5,39	7/435	2	0,81	3/435	1
5	14,97	190/435	44	6,47	142/435	33
7	40,72	431/435	99	24,94	427/435	98
9	53,08	435/435	100	35,53	435/435	100
11	58,80	435/435	100	40,34	435/435	100
13	58,83	435/435	100	40,43	435/435	100

$n_1 = 30$ Le nombre total de couples = $\frac{n_1 \times (n_1 - 1)}{2}$ $n_2 = 30$ Le nombre total de couples = $\frac{n_2 \times (n_2 - 1)}{2}$

Tableau 7b

Apparemment intergroupe des participants atteints de schizophrénie et des témoins.

Génération	Intergroupe		
	Coeff. moyen (x 10 ⁻⁴)	nb. couples coeff. > 0 / total	nb. couples Coeff. > 0 (%)
3	2,69	11/900	1
5	10,05	319/900	35
7	31,31	891/900	99
9	42,61	900/900	100
11	47,97	900/900	100
13	47,88	900/900	100

$n_1 = 30$ $n_2 = 30$ Le nombre total de couples = $n_1 \times n_2$.

Tableau 7c

Apparemment global des participants atteints de schizophrénie et des témoins.

Génération	Global		
	Coeff. moyen (x 10 ⁻⁴)	nb. couples coeff. > 0 / total	nb. couples Coeff. > 0 (%)
3	2,89	21/1770	1
5	10,38	648/1770	36
7	32,06	1749/1770	99
9	43,45	1770/1770	100
11	48,82	1770/1770	100
13	48,85	1770/1770	100

$n_1 = 30$ $n_2 = 30$ Le nombre total de couples = $\frac{(n_1 + n_2) \times (n_1 + n_2 - 1)}{2}$

On constate donc que les participants atteints de schizophrénie sont nettement plus apparentés que les témoins. L'écart-type est beaucoup plus élevé aussi (**tableau 7d**). Les résultats sont très significatifs à partir de la 5^{ème} génération.

Tableau 7d

Le test t apparié unilatéral entre les participants
atteints de schizophrénie et les témoins

$\alpha = 0,05$

Génération	Coefficient d'apparementent $\times 10^{-4}$				diff. de moy. $\times 10^{-4}$	d. l.	valeur de t	valeur de p
	Schizo.(n=435)	e.t.	Témoins(n=435)	e.t.				
3	5,39	67,8	0,81	10,1	4,58	434	1,41	0,08
5	14,97	71,1	6,46	16,1	8,50	434	2,49	0,01
7	40,72	76,2	24,94	27,4	15,77	434	4,23	< 0,0001
9	53,08	77,4	35,53	29,9	17,55	434	4,59	< 0,0001
11	58,80	77,1	40,34	29,7	18,46	434	4,83	< 0,0001
13	58,83	77,1	40,43	29,7	18,46	434	4,81	< 0,0001

e.t. = écart-type

d.l.= degré de liberté = 435-1

$n = \frac{29 \times 30}{2}$

3.4.3 Apparementent des participants atteints de schizophrénie et des participants atteints de psychose maniaco-dépressive

Nous pouvons constater que le coefficient moyen d'apparementent intragroupe (**tableau 8a**) est supérieur dans le groupe atteint de schizophrénie. La différence est due à quelques couples très apparementés à la 3^{ème} génération. Si on exclut cette donnée, on remarque que les coefficients moyens d'apparementent sont très semblables aux différentes générations.

Pour ce qui est de l'apparementent intergroupe de ces deux maladies (**tableau 8b**), les coefficients moyens d'apparementent sont similaires à ceux de l'intragroupe des Pmd et aussi à ceux des sujets atteints de schizophrénie si on exclut le coefficient moyen de la 3^{ème} génération.

L'observation que nous venons de faire se répète en ce qui a trait à l'apparement global (**tableau 8c**).

Tableau 8a

Apparement intragroupe des participants atteints de la psychose maniacodépressive et de schizophrénie

Génération	Intragroupe Pmd (1)			Intragroupe Schizo. (2)		
	Coeff. moyen x10 ⁻⁴	nb. couples coeff. > 0 /total	(%)	Coeff. moyen x10 ⁻⁴	nb. couples coeff. > 0 /total	(%)
3	1,18	2/66	3	5,39	7/435	2
5	10,62	37/66	56	14,97	190/435	44
7	33,87	66/66	100	40,72	431/435	99
9	44,39	66/66	100	53,08	435/435	100
11	47,58	66/66	100	58,80	435/435	100
13	47,58	66/66	100	58,83	435/435	100

$n_1 = 12$ Le nombre total de couples = $\frac{n_1 \times (n_1 - 1)}{2}$ $n_2 = 30$ Le nombre total de couples = $\frac{n_2 \times (n_2 - 1)}{2}$

Tableau 8b

Apparement intergroupe des participants atteints de la psychose maniacodépressive et de schizophrénie

Génération	Intergroupe		
	Coeff. moyen (x 10 ⁻⁴)	nb. couples coeff. > 0 / total	nb. couples Coeff. > 0 (%)
3	1,30	6/360	2
5	10,73	181/360	50
7	36,09	359/360	100
9	47,48	360/360	100
11	51,89	360/360	100
13	51,91	360/360	100

$n_1 = 12$ $n_2 = 30$ Le nombre total de couples = $n_1 \times n_2$.

Tableau 8c

Apparement global des participants atteints de la
psychose maniaco-dépressive et de schizophrénie

Généra- tion	Global		
	Coeff. moyen (x 10 ⁻⁴)	nb. couples coeff. > 0 / total	nb. couples Coeff. > 0 (%)
3	3,36	15/861	2
5	12,86	408/861	47
7	38,26	856/861	99
9	50,07	861/861	100
11	55,05	861/861	100
13	55,07	861/861	100

$$n_1 = 12 \quad n_2 = 30 \quad \text{Le nombre total de couples} = \frac{(n_1 + n_2) \times (n_1 + n_2 - 1)}{2}$$

Bien que les participants atteints de schizophrénie ont un coefficient d'apparement plus élevé que les participants atteints de psychose maniaco-dépressive et que l'écart-type est aussi plus grand, les différences ne sont pas significatives au seuil de probabilité de 5% (**tableau 8d**).

Tableau 8d

Le test t non-apparié bilatéral
entre les participants atteints de la psychose maniaco-
dépressive₁ et les participants atteints de schizophrénie₂ $\alpha = 0,05$

Généra- tion	Coefficient d'apparement x 10 ⁻⁴				diff. de moy. x 10 ⁻⁴	d. l.	valeur de t	valeur de p
	Pmd (n=66)	e.t.	Schizo.(n=435)	e.t.				
3	1,18	6,7	5,39	67,8	-4,21	499	-0,50	0,61
5	10,62	15,6	14,97	71,1	-4,35	499	-0,49	0,62
7	33,87	22,9	40,72	76,2	-6,85	499	-0,72	0,47
9	44,39	23,5	53,08	77,4	-8,69	499	-0,90	0,37
11	47,58	23,1	58,80	77,1	-11,22	499	-1,17	0,24
13	47,58	23,1	58,83	77,1	-11,25	499	-1,18	0,24

e.t. = écart-type

d.l.= degré de liberté = 66 + 435-2 = 501-2

$$n_1 = \frac{11 \times 12}{2}$$

2

$$n_2 = \frac{29 \times 30}{2}$$

2

3.4.4 Appareusement des témoins associés aux deux groupes atteints de maladie

En ce qui concerne les deux groupes de témoins dans l'appareusement intragroupe (**tableau 9a**), il n'y a pas de différence marquée. Le coefficient moyen est à peu près équivalent dans les deux groupes mais, le pourcentage de couples ayant un coefficient plus grand que zéro diffère un peu. On ne dénote pas de différence significative quant à l'appareusement intragroupe des deux groupes de témoins et l'appareusement intergroupe (**tableau 9b**). On ne dénote pas non plus de différence quant à l'appareusement global (**tableau 9c**). On peut donc dire que les deux groupes de témoins sont presque identiques.

Tableau 9a

Appareusement intragroupe des témoins associés à la psychose maniaco-dépressive₁ et à la schizophrénie₂

Génération	Intragroupe témoins (1)			Intragroupe témoins (2)		
	Coeff. moyen x10 ⁻⁴	nb. couples coeff. > 0 /total	(%)	Coeff. moyen x10 ⁻⁴	nb. couples coeff. > 0 /total	(%)
3	2,37	1/66	2	0,81	3/435	1
5	9,03	27/66	41	6,47	142/435	33
7	23,71	65/66	99	24,94	427/435	98
9	34,59	66/66	100	35,53	435/435	100
11	36,59	66/66	100	40,41	435/435	100
13	36,59	66/66	100	40,43	435/435	100

$$n_1 = 12 \text{ Le nombre total de couples} = \frac{n_1 \times (n_1 - 1)}{2} \quad n_2 = 30 \text{ Le nombre total de couples} = \frac{n_2 \times (n_2 - 1)}{2}$$

Tableau 9b

Apparemment intergroupe des témoins associés à
la psychose maniaco-dépressive₁ et à la
schizophrénie₂

Génération	Intergroupe		
	Coeff. moyen (x 10 ⁻⁴)	nb. couples coeff. > 0 / total	nb. couples Coeff. > 0 (%)
3	1,74	4/360	1
5	7,68	134/360	37
7	24,77	348/360	97
9	35,47	360/360	100
11	38,92	360/360	100
13	51,90	360/360	100

$n_1 = 12$ $n_2 = 30$ Le nombre total de couples = $n_1 \times n_2$.

Tableau 9c

Apparemment global des témoins associés à la
psychose maniaco-dépressive₁ et à la schizophrénie₂

Génération	Global		
	Coeff. moyen (x 10 ⁻⁴)	nb. couples coeff. > 0 / total	nb. couples Coeff. > 0 (%)
3	1,32	8/861	1
5	7,49	313/861	36
7	26,15	840/861	98
9	37,08	861/861	100
11	41,14	861/861	100
13	41,16	861/861	100

$n_1 = 12$ $n_2 = 30$ Le nombre total de couples = $\frac{(n_1 + n_2) \times (n_1 + n_2 - 1)}{2}$

Le **tableau 9d** montre qu'il n'y a pas vraiment de différence entre les coefficients d'apparement des deux groupes de témoins et entre les écart-types(e.t.). Les résultats ne sont pas significatifs au seuil de probabilité de 5%.

Tableau 9d

Le test t non-apparié bilatéral entre les groupes de témoins
associés à la psychose maniaco-dépressive, et à la
schizophrénie₂

$\alpha = 0,05$

Généra- tion	Coefficient d'apparement $\times 10^{-4}$				diff. de moy. $\times 10^{-4}$	d. l.	valeur de t	valeur de p
	Témoins(n=66)	e.t.	Témoins(n=435)	e.t.				
3	2,37	19,2	0,81	10,1	1,56	499	1,01	0,31
5	9,02	28,4	6,46	16,1	2,57	499	1,07	0,29
7	23,71	35,7	24,94	27,4	-1,23	499	-0,33	0,75
9	34,59	36,5	35,53	29,9	-0,94	499	-0,23	0,82
11	36,59	36,2	40,34	29,7	-3,76	499	-0,93	0,35
13	36,59	36,2	40,43	29,7	-3,84	499	-0,99	0,32

e.t. = écart-type

d.l.= degré de liberté = 66 + 435 = 501 -2

$$n_1 = \frac{11 \times 12}{2}$$

$$n_2 = \frac{29 \times 30}{2}$$

CHAPITRE 4

Discussion

4

Discussion

4.1 Analyse des résultats

Les recherches généalogiques sur les maladies mentales sont complexes et très peu nombreuses actuellement, mais elles contribuent à l'apport d'informations supplémentaires dans le mode de transmission de celles-ci, ce qui oriente les recherches des laboratoires de génétique moléculaire.

Dans l'interprétation des résultats de notre analyse, puisqu'il s'agit de maladies complexes, nous allons regarder plus précisément les résultats obtenus dans les générations 5 et 7, puisqu'il est plus probable d'observer un phénomène à ces paliers de générations.

Si l'on prend tout d'abord le groupe de participants atteints de schizophrénie, on s'aperçoit que les résultats obtenus en ce qui a trait à la consanguinité, ne nous apportent aucune donnée significative. Donc, une consanguinité pas plus élevée que dans la population en

général, et si facteur génétique il y a, il ne sera pas de l'ordre de la récessivité. On pourrait plutôt penser à des facteurs génétiques dominants ou co-dominants avec une pénétrance incomplète. L'apparementement intragroupe des personnes atteintes de schizophrénie est plus élevé que l'apparementement intergroupe et global et nos résultats sont significatifs. Ce qui nous laisse entrevoir, la possibilité qu'il y ait la présence de facteurs génétiques.

Dans le groupe atteint de psychose maniaco-dépressive, le portrait est un peu différent. La consanguinité est plus élevée chez ce groupe par rapport au groupe de témoins. Mais, en comparant les moyennes avec le test t de Student, la différence n'est pas significative. Comme notre échantillon est petit pour ce groupe de personnes (12), nous n'observons peut-être seulement qu'une partie de l'effet.

Donc, on pourrait soupçonner la présence de facteurs génétiques probablement récessifs ayant peut-être aussi une pénétrance incomplète. L'apparementement du groupe de personnes atteintes de psychose maniaco-dépressive est lui aussi plus élevé et significatif. Donc, on peut penser qu'il y aurait un facteur génétique qui interviendrait pour cette maladie. Car la consanguinité dans une population a pour effet d'augmenter la probabilité d'expression de gènes rares.

Dans ce cas-ci, on pourrait parler de consanguinité plus ou moins éloignée, parce qu'elle est plus élevée vers la 5^{ème} génération, et qu'habituellement, on parle de consanguinité éloignée dans les 6 ou 7^{èmes} générations. On ne peut néanmoins pas exclure un effet environnemental pour cette maladie.

Si l'on compare les deux groupes atteints de maladie, on se rend bien compte que la consanguinité est à peu près la même. Seulement une personne très consanguine à la 3^{ème} génération chez le groupe atteint de schizophrénie fait la différence. Par contre on trouve un phénomène très intéressant en ce qui concerne la proportion des individus consanguins chez les participants atteints de psychose maniaco-dépressive. À la 5^{ème} génération dans le groupe atteint de psychose maniaco-dépressive on retrouve 5 personnes sur 12 (soit 41% des participants) qui sont consanguines, comparativement à 6 personnes sur 30 (20%) chez les participants atteints de schizophrénie. Ce qui veut dire que la proportion de personnes consanguines chez les personnes atteintes de psychose maniaco-dépressive est très élevée et ce, dès la 5^{ème} génération. Même si l'échantillon est très petit, nous sommes peut-être en présence d'un phénomène qui se dévoile peu à peu. On pourrait alors présumer qu'il y a une consanguinité plus proche chez les personnes atteintes de psychose maniaco-dépressive. L'apparemment intergroupe de ces deux maladies n'est pas faible. Donc on ne peut pas conclure que ce sont deux groupes différents génétiquement, même si les résultats en soi ne sont pas significatifs.

En ce qui concerne les deux groupes de témoins, ils sont très comparables l'un et l'autre, autant sur le plan de la consanguinité que sur le plan de l'apparentement. Donc, selon nous, ils représentent bien la population en général.

Notre échantillon ne comportant que 42 participants atteints, ce nombre n'est pas très grand, mais il nous paraît quand même être très représentatif de la population atteinte, si l'on considère les critères que sont l'âge du début de la maladie, ainsi que la répartition de ces maladies selon le sexe des personnes.

Notre recherche comporte des points forts qui sont les suivants: le Québec offre un bassin de population exceptionnel pour la reconstruction généalogique; l'équipe de psychiatres qui a établi les diagnostics a travaillé aussi sur l'élaboration d'une grille pour valider la fiabilité de leurs diagnostics donc, des données fiables; une bonne collaboration des familles pour la recherche; une source d'informations incomparable qu'est l'Institut interuniversitaire de recherches sur les populations (IREP) pour la reconstruction généalogique; ainsi que des généalogies complètes en moyenne à 97 pour cent jusqu'à la 9^{ème} génération. Cela permet d'avoir une bonne fiabilité des résultats obtenus dans notre échantillon.

Quant aux points faibles, il faut bien considérer que notre échantillon n'est pas idéal. Il est trop petit et, cela peut nous empêcher de voir certains phénomènes. Deuxièmement, le groupe de témoins a été construit aléatoirement donc, il peut représenter une

partie de la population qui ne présente pas de signes éventuels de ces maladies, mais ils peuvent quand même en porter les gènes. Troisièmement, il y a le phénomène de phénocopie qui peut rendre diffuse l'information que nous donnent les calculs de consanguinité et d'apparentement. Et, quatrièmement, nous n'avons pas de groupe atteint provenant d'une autre région, ce qui aurait pu nous apporter des indices supplémentaires quant à cette recherche.

4.2 Hypothèses de travail

En ce qui concerne les objectifs de la recherche, nous nous sommes interrogés pour savoir s'il existe des différences entre les groupes de participants et de témoins. Les résultats obtenus montrent bien que d'un point de vue généalogique, les groupes de participants diffèrent de ceux des témoins, surtout par leur apparentement. Mais ces deux groupes de participants ne diffèrent pas entre eux. Ils sont plus apparentés que la population, mais leurs coefficients respectifs ne diffèrent pas de façon significative entre eux.

Pourquoi? Difficile d'y répondre. Peut-être parce que les échantillons sont trop petits pour que nous puissions voir une différence. C'est peut-être une pure coïncidence, ou encore dû au fait qu'il y a présence de phénopies (c'est-à-dire des sujets malades mais non porteurs d'un gène mis en cause). Parce que ce sont des maladies multifactorielles, plusieurs facteurs peuvent être mis en

cause dans le développement de ces maladies et la fréquence de ces facteurs génétiques impliqués dans la composante de ces maladies mentales n'est peut-être pas rare.

Ce phénomène est aussi relevé dans la littérature actuelle (Maziade, M., et coll., 1991), puisqu'on mentionne qu'il y aurait de deux à 10 gènes de susceptibilité; cela pourrait expliquer qu'il y ait partage d'un certain bagage génétique comme dans la population en général, sans pour autant que les participants atteints de ces maladies soient plus apparentés entre eux.

La deuxième question de recherche se penchait sur l'hypothèse suivante: est-ce que la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive ont des caractéristiques généalogiques communes qui font qu'elles sont reliées entre elles (l'analyse de l'apparentement intra et intergroupe)? Comme l'apparentement intergroupe de ces deux maladies n'est pas faible, et qu'il est même plus grand à la 5 et 7^{ème} génération, que l'intergroupe des participants schizophrènes et du groupe de témoins, ainsi que de celui des participants atteints de psychose maniaco-dépressive et de son groupe de témoins, on ne peut pas conclure que ce sont deux groupes différents en terme génétique. Donc, pourrait-on penser qu'il pourrait y avoir des facteurs génétiques communs qui interviendraient dans ces deux maladies? Nous pensons ceci fort probable puisqu'il est souvent mentionné dans la littérature, le fait que dans une même famille, il est possible de retrouver les deux diagnostics, donc nous ne pouvons pas affirmer le contraire.

Troisièmement, est-ce que la consanguinité et l'apparentement vont être plus élevés dans les deux groupes de participants que dans les groupes contrôles? Oui, la consanguinité et l'apparentement se trouvent effectivement plus élevés chez les groupes de participants que chez les groupes de témoins, mais les différences ne sont significatives que dans le cas de l'apparentement. Les résultats du test t le démontrent bien. Ils sont significatifs à un seuil de probabilité plus petit que 5% et ce, à partir de la 7^{ème} génération pour les pmd et à partir de la 5^{ème} génération pour les schizophrènes. On peut donc penser qu'il y a effectivement un phénomène, mais qu'il est peu visible, probablement dû à l'échantillonnage, et peut-être aussi à d'autres facteurs méconnus de la présente recherche.

Et pour finir, on cherchait à savoir s'il y a une variabilité de la consanguinité dans chaque groupe, ou bien est-ce que les groupes sont plus ou moins homogènes?

Pour ce qui est de la consanguinité, l'étude de l'écart-type démontre qu'il y a une grande dispersion des coefficients de consanguinité autour de la moyenne dans presque tous les groupes. Donc, possiblement beaucoup de variabilité dans tous les groupes participants et témoins. Les données sont encore plus frappantes pour le groupe atteint de schizophrénie. Nous remarquons que dans ce groupe, l'écart-type est très élevé. La cause en est, qu'il y a une personne très consanguine dès la 3^{ème} génération, donc cette donnée étant très élevée, elle influe tout au long des générations.

Quant aux données du coefficient d'apparentement, elles semblent être moins dispersées autour de la moyenne. Cela nous donne l'impression d'une plus grande homogénéité des groupes. On peut remarquer par contre, que le groupe atteint de schizophrénie a encore une plus grande dispersion des données. Ce qui nous laisse croire à une plus grande variabilité génétique dans ce groupe. Comme les groupes sont petits, il est très difficile de pouvoir interpréter correctement ce phénomène de dispersion.

4.3 Retour sur la littérature

La schizophrénie comme la psychose maniaco-dépressive sont des maladies multifactorielles, comme déjà mentionné dans plusieurs ouvrages. Mais on distingue encore très peu l'influence des facteurs génétiques de ceux de l'environnement. La part qu'occupent la génétique et l'environnement est encore méconnue et ce, malgré le fait qu'il est possible de prédire les probabilités de développer ces maladies en analysant les antécédents familiaux. Comme le mentionne le Dr. Leblanc (1996) dans ses écrits, la présence de facteurs génétiques est indéniablement transmise à la descendance, mais les connaissances actuelles de ces maladies en terme génétique, ne permettent pas encore de pouvoir tirer des conclusions valides quant au mode de transmission et à la pénétrance de celles-ci (l'expression des différents gènes impliqués et leur degré de contribution à la participation du développement de ces maladies).

Beaucoup de recherches en génétique moléculaire nous informent sur les régions chromosomiques candidates et sur les gènes potentiellement candidats et sur l'éventuelle possibilité de combinaisons hétérogéniques de certains chromosomes, mais rien n'est confirmé jusqu'à ce jour. Comme nous l'avons déjà précisé antérieurement, la littérature fait état qu'il y aurait environ deux à 10 gènes qui seraient impliqués dans le développement de ces maladies, ce qui à notre avis, pourrait peut-être expliquer le partage de certaines caractéristiques généalogiques que nous avons pu observer dans notre étude. Nous constatons donc, que les deux groupes de proposants ne sont pas différents génétiquement parlant, mais qu'ils ne sont pas plus consanguins.

Nous n'avons pas de point de comparaison avec des études similaires faites sur le sujet, car les études généalogiques sur les maladies mentales sont très peu nombreuses actuellement. Toutefois, elles peuvent apporter une contribution intéressante. Comme le mentionne une récente étude sur la maladie d'Alzheimer, elles permettent d'identifier les relations possibles entre l'étiologie de la maladie, la structure génétique et les caractéristiques particulières de la population. La population canadienne française se prête bien à ce genre d'exercice dû à son effet fondateur relativement jeune et aux données accessibles pour la reconstitution généalogique (Vézina, H., et coll., 1999).

Donc, cette recherche vient corroborer les dire des recherches qui ont été faites jusqu'à ce jour, c'est-à-dire présence de facteurs

génétiqnes, possiblement partage de certains facteurs entre les deux maladies et influence de facteurs extérieurs, puisque les résultats ne sont pas nécessairement significatifs. En somme, il faudrait pouvoir comparer avec d'autres études.

Conclusion

Les maladies mentales touchent 1 % de la population. Elles rendent parfois les personnes qui en souffrent inopérantes dans la société. Comme la recherche sur ces maladies est complexe et qu'il n'y a pas de traitement curatif, on doit donc miser sur la connaissance de l'origine des facteurs qui entraînent ces maladies, pour être en mesure par la suite, de mieux les comprendre et d'interagir au début de celles-ci.

La recherche que nous venons de mener sur ces deux maladies mentales que sont la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive, nous a permis de vérifier les éléments suivants: dans le cas de la schizophrénie, les participants sont nettement plus apparentés entre eux qu'avec le groupe de témoins. Cela montre l'existence possible d'un facteur génétique, mais comme ils ne sont pas plus consanguins entre eux (intragroupe), ce facteur serait plutôt dominant. Pour la psychose maniaco-dépressive, il y a un apparentement aussi significatif mais plus ancien, donc l'existence potentielle d'un facteur génétique et la consanguinité semble plus élevée (peut être des éléments récessifs). Nous n'avons rien observé de particulier en ce qui a trait aux groupes de témoins donc on peut penser qu'ils représentent bien un échantillon de la population. Pour ce qui est des deux groupes de participants, comme l'intergroupe est élevé on peut penser qu'ils partagent un certain bagage génétique.

Cette recherche nous a permis d'observer qu'il y a probablement des causes génétiques associées à ces maladies comme l'ont déjà mentionné plusieurs recherches, mais le mode de transmission est encore méconnu. Par contre, cette observation offre des pistes à de futurs travaux en ce sens.

Notre recherche comportait des forces, comme par exemple, le fait d'avoir une équipe de psychiatres qui a travaillé à l'élaboration de procédés diagnostiques fiables pour l'évaluation du statut mental des sujets. Le fait d'avoir une reconstitution généalogique complète à 97 pour cent jusqu'à la 9^{ème} génération peut appuyer positivement les résultats obtenus. Par contre, certains paramètres nous empêchaient de pouvoir tirer davantage de conclusions puisqu'ils sont hors contrôle pour notre recherche. Il s'agit de la taille de l'échantillon, très petite, qui peut rendre diffus les résultats. Le fait que toutes les personnes proviennent d'un même bassin géographique a pu nous empêcher de voir certains phénomènes. Il y a aussi le phénomène de phénocopie (les sujets atteints mais non porteurs de mutation). Il est possible que certains paramètres échappent encore à nos observations.

La recherche tend à démontrer que la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive posséderaient un certain bagage génétique commun. Donc, les recherches ultérieures pourront essayer d'en élucider la question. On fait souvent état, dans les recherches, que l'on peut retrouver une personne atteinte de l'une ou l'autre des deux maladies dans une même famille, alors les recherches pourront miser davantage sur l'aspect d'un bagage génétique commun. D'autres

points pourraient être approfondis, par exemple la recherche de fondateurs communs pourrait apporter davantage de précisions quant à la constitution de ces groupes de participants. Il serait peut-être intéressant d'étudier d'autres groupes de participants provenant de régions géographiquement différentes pour voir s'il y a des ressemblances (des caractéristiques généalogiques semblables) entre les personnes souffrant de même maladie.

En résumé, notre recherche nous a permis de confirmer ce qui est dit dans les recherches actuellement, c'est-à-dire qu'il y a des facteurs génétiques qui interviendraient dans l'apparition de ces maladies. Par contre, elle nous oriente d'une façon différente en nous laissant voir que ces maladies ne sont peut-être pas si différentes génétiquement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Adams, L.J., Mitchell, P.B., Fielder, S.L., Rosso, A., Dolnald, J.A., Schofield, P.R., 1998. A susceptibility locus for bipolar affective disorder on chromosome 4q35. Am. J. Hum. Genet. 62:1084-1091.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, (1996). Mini DSM-IV. Critères diagnostiques (Washington DC, 1994). Traduction française par J.-D. Guelfi et al., Masson, Paris.

Baron, M., Rish, N., Hamburger, R., Mandle, B., Kushner, S., Newman, M., Drumer, D., Belamaker, R.H., 1987. Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. Nature 326:289-292.

Bélanger, F. et collaborateurs (la Société du patrimoine des Beaucerons, la Corporation du 250e anniversaire de la Beauce), (1990). La Beauce et les Beaucerons: portraits d'une région: 1737-1987. Ed. Saint-Joseph-de-Beauce: Société du patrimoine des Beaucerons.

Berrettini, W.H., Ferraro, T.N., Goldin, L.R., Detera-Wadleigh, S.D., Choi, H., Muniec, D., Guroff, J.J., Kazuba, D.M., Nurmberger, J.I., Jr., Hsieh, W.T., Hoehe, M.R., Gershon, E.S., 1997. A linkage study of bipolar illness. Arch. Gen. Psychiatry 54: 27-35.

Berrettini, W.H., Ferraro, T.N., Goldin, L.R., Weeks, D.E., Detera-Wadleigh, S., Nurnburger, J.I., Jr., Gershon, E.S., 1994. Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness: evidence for a susceptibility gene. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 5918-5921.

Blackwood, D.H., He, L., Morris, S.W., McLean, A., Whitton, C., Thomson, M., Walker, M.T., Woodburn, K., Sharp, C.M., Wright, A.F., Shibasaki, Y., St. Clair, D.M., Proteous, D.J., Muir, W.J., 1996. A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p. Nat. Genet. 12: 427-430.

Boutin, F., Dulac, G., Turcotte, S., et collaborateurs (1978). La Beauce. La Beauce vous invite... La Beauce vous attends! Notre-Dame-des-Pins, Beauce, Éditions du C.D.C.

Craddock, N., Owen, M., Burge, S., Kurian, B., Thomas, P., McGuffin, P., 1994. Familial cosegregation of major affective disorder and Darier's disease (Keratosis follicularis). Br. J. Psychiatry 164: 355-358.

Dawson, E., Gill, M., Curtis, D., Castle, D., Hunt, N., Murray, R., Powell, J., 1996. Genetic association between alleles of pancreatic phospholipase A2 gene and bipolar affective disorder. Psychiatry Genet. 5: 177-180.

Dawson, E., Parfitt, E., Roberts, Q., Daniels, J., Lim, L., Sham, P., Nothen, M., Propping, P., Lanczik, M., Maier, W., et al., 1995. Linkage studies of bipolar disorder in the region of Darier's disease gene chromosome 12q23-24.1. Am. J. Med. Genet. 60: 94-102.

Detera-Wadleigh, S.D., Berrettini, W.H., Goldin, L.R., Boorman, D., Anderson, S., Gershon, E.S., 1987. Close link of c-Harvey-ras-1 and the insulin gene to affective disorder is ruled out in three North American pedigrees. Nature 325: 806-808.

Freimer, N.B., Reus V.I., Escamilla, M.A., McInnes, L.A., Spesny, M., Leon, P., Service, S.K., Smith, L.B., Silva, S., Rojas, E., Gallegos, A., Meza, L., Fournier, E., Baharloo, S., Blankenship, K., Tyler, D.J., Batki, S., Vinogradov, S., Weissenbach, J., et al. 1996. Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. Nat. Genet. 12: 436-441.

Ferron, M., Cliche, R., (1974). Les Beaucerons ces insoumis 1735-1867. (Petite histoire de la Beauce). Éditions Hurtubise HMH, Itée.

Gill, M., McKeon, P., Humphries, P., 1988. Linkage analysis of manic depression in an Irish family using H-ras 1 and INS DNA markers. J. Med. Genet. 25: 634-635.

Gottesman, I.I., Shields, J., (1967). A polygenic theory of schizophrenia. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America. 58; 199-205.

Hartl, L., (1988). Traduit de l'américain par Borot, N., (1994). Génétique des populations . Ed. Médecine-Science Flammarion. p.49-54.

Hostetter, A.M., Egeland, J.A., Endicott, J., (1983). Amish studi, II: consensus diagnoses and reliability results. American Journal of Psychiatry .140 (1): 62-66.

Jacquard, A., (1977). Concept en génétique des populations. Collection de biologie évolutive. Ed. Masson.

Jetté, R., (1991). Traité de généalogie. Les Presses de l'Université de Montréal. p. 639.

Jomphe, M., Tremblay, M., Vézina, H., (2000). Analyses généalogiques à partir du fichier RÉTRO. Document no: I-C-204, Projet BALSAC, IREP, Chicoutimi.

Kaplan H. I., Sadock, B. J., (1992). Manuel de psychiatrie clinique. Ouvrage traduit de l'américain par Dreyfus, B., Madeln, C., sous la direction de Messerschmitt, P. et Canoui, P. Ed. Maloine. p. 87-103, 117-124.

Kelsoe, J.R., Ginns, E.I., Egeland, J.A., Gerhard, D.S., Goldstein, A.M., Bale, S.J., Pauls, D.L., Long, R.T., Kidd, K.K., Conte, G., and al. 1989. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. Nature 342: 238-243.

Kelsoe, J.R., Sadovnick, A.D., Kristbjarnarson, H., Bergesch, P., Mroczkowski-Parker, Z., Drennan, M., Rapaport, M.H., Flodman, P., Spence, M.A., Remick, R.A., 1996. Possible locus for bipolar disorder near the dopamine transporter on chromosome 5. Am. J. Med. Genet. 67: 533-540.

Kendler, S., and Diehl, S. R., (1993). The Genetics of Schizophrenia: A current Genetic-Epidemiologic Perspective. Schizophrenia Bulletin, vol. 19, no. 2.

Lachman, H.M., Kelsoe, J.R., Remick, R.A., Sadovnick, A.D., Rapaport, M.H., Lin, M., pazur, B.A., Roe, A.M., Saito, T., Papolos, D.F., 1997. Linkage studies suggest a possible locus for bipolar disorder near the velo-cardio-facial syndrome region on chromosome 22. Am. J. Med. Genet. 74: 121-128.

Lalonde, P. et collaborateurs, (1995). Démystifier les maladies mentales (La schizophrénie) . Gaëtan Morin Éditeur.

Larousse, (1992). Le petit Larousse Illustré 1993, en couleurs. Dictionnaire encyclopédique. Larousse. Les Éditions Françaises Inc.

Leblanc, J. et collaborateurs, (1996). Démystifier les maladies mentales (Les dépressions et les troubles affectifs cycliques). Gaëtan Morin Éditeur.

Leckman, J.F., Sholomskas, D., Thompson, D. and al. (1982). Best estimate of lifetime psychiatric diagnostic. Archives of General psychiatry , 39; 879-883.

Maziade, M. et collaborateurs. Composantes épidémiologiques et héréditaires de la schizophrénie et des psychoses affectives dans de grands pedigrees de l'Est du Québec. Protocole de recherche. Document non publié.

Maziade, M. et collaborateurs. Composantes épidémiologiques et héréditaires de la schizophrénie et des psychoses affectives dans de grands pedigrees de l'Est du Québec. Ordre de priorité au dépistage. Document de travail.

Maziade, M., Raymond, V. and al. (1995). Linkage results on 11Q21-22 in Eastern Quebec pedigrees Densely Affected by Schizophrenia. American Journal of Medical Genetics. (Neuropsychiatric genetics). 60: 522-528. Wiley-Liss, inc.

Mc Guffin, P., Owen, J.M., Farmer, A.E., (1995). Genetic basis of schizophrenia . The Lancet; vol. 346, 9.

Mendlewick, J., Leboyer, M., De Bruyn, A., Malafosse, A., Sevy, S., Hirsch, D., Van Broeckhoven, C., Mallet, J., 1991. Absence of linkage between chromosome 11p15 markers and manic-depressive illness in a Belgian pedigree . Am. J. Psychiatry 148: 1683-1687.

Morissette, J., Villeneuve, A., Bordeleau, L., Rochette, D., Laberge, C., Gagné, B., Laprise, C., Bouchard, G., Plante, M., Gobeil, L., Shink, E., Weissenbach, J., Barden, N., 1999. Genome-Wide Search for Linkage of Bipolar Affective Disorders in a Very Large Pedigree Derived From a Homogeneous Population in Quebec Points to a Locus of Major Effect on Chromosome 12q23-24. Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatric Genetics) 88: 567-587.

Organisation Mondiale de la Santé (Genève), (1994). CIM-10, classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Critères Diagnostiques pour la Recherche. Éd. Masson, Traduction française par Masson (1994).

Pekkarinen, P., Terwilliger, J., Bredbacka, P.E., Lonnqvist, J., Peltonen, L., 1995. Evidence of a predisposing locus to bipolar disorder on Xq24-q27. 1 in an extended Finnish pedigree. Genome Res. 5: 105-115.

Postel, J., sous la direction de ..., (1993). Dictionnaire de psychiatrie et de psychopathologie clinique. Coll. Références Larousse. Éd. Larousse.

Raymond, V., Maziade, M., (1991). La génétique moléculaire des psychoses majeures. Défis des années 90. Interface mars-avril 1991.

Reich, T., Cloninger, C.R., and Guze, S.B. (1975). The multifactorial model of disease transmission: I. Description of the model and its use in psychiatry. British Journal of Psychiatry. 127: 1-10.

Robert, M., (1988). Fondements et étapes de la recherche scientifique en psychologie . Edisem, Maloine.

Straub, R.E., Lehner, T., Luo, Y., Loth, J.E., Shao, W., Sharpe, L., Alexander, J.R., Das, K., Simon, R., Fieve, R.R., and al., 1994. A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q22.3 . Nat. Genet. 8: 291-296.

Vézina, H., Heyer, É. and al. (1999). Genealogical study of Alzheimer disease. Genetic Epidemiology. Vol. 16 p. 412-426.

Weissman, M.M, Merikangas, K.R., John, K. and al. (1986). Family-genetic studies of psychiatric disorders. Archives of General Psychiatry. 43: 1104-1116.