

UNIVERSITÉ LAVAL

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

PAR

MARCELLE ÉMOND

EFFETS DE LA CONSANGUINITÉ SUR LA FÉCONDITÉ ET LA MORTALITÉ  
INFANTILE AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN (QUÉBEC, CANADA).

NOVEMBRE 1992

Droits réservés



### Mise en garde/Advice

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

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

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

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

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

## RÉSUMÉ

L'impact de la consanguinité sur la fécondité, la stérilité et la mortalité infantile a été étudié dans 5 mariages entre oncle et nièce (1:2), 251 mariages entre cousins (2:2) et 358 mariages entre cousins et petits-cousins (2:3) célébrés au Saguenay Lac-Saint-Jean. Trois groupes contrôles appariés aux caractéristiques démographiques et socio-économiques des couples consanguins ont été créés. Les données nécessaires à l'étude ont été extraites d'un registre informatisé de population. Le degré de stérilité primaire était semblable dans les groupes consanguins et non consanguins. Le nombre moyen d'enfants dans les trois groupes consanguins considérés n'était pas statistiquement différent de celui trouvé dans leurs groupes contrôles respectifs ( $p > 0,05$ ). Le taux de mortinatalité n'était pas significativement plus élevé parmi les groupes 2:2 et 2:3 par rapport à leurs groupes contrôles respectifs ( $p > 0,05$ ). La mortalité durant la première année de vie était significativement plus élevée dans les deux groupes consanguins ( $p < 0,01$ ) alors que la mortalité entre 1 et 15 ans ne l'était pas ( $p > 0,05$ ). Moins de 1% de la mortalité avant l'âge de 15 ans, excluant les avortements spontanés, pouvait être attribuée aux mariages consanguins. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans presque toutes les études publiées à ce jour dans diverses populations.

## SUMMARY

Effects of inbreeding on fertility, primary sterility and prereproductive mortality were investigated in 5 marriages between uncle and niece (1:2), 251 marriages between first-degree cousins (2:2), and 358 marriages between first-degree cousins once removed (2:3) from Saguenay Lac-Saint-Jean. Three control groups matched on the demographic and socioeconomic characteristics of the consanguineous couples were created. The necessary data for the present study were extracted from a computerized population registry. The level of primary sterility was found to be similar in all consanguineous and non-consanguineous groups. The mean number of children in all three consanguineous groups was not found to be significantly different from that calculated in their respective control groups ( $p>0.05$ ). The stillbirth rate was not significantly higher in the 2:2 and 2:3 groups compared with their respective control groups ( $p>0.05$ ). Mortality during the first year was significantly higher in both consanguineous groups ( $p<0.01$ ) whereas mortality between 1 and 15 years was not ( $p>0.05$ ). Less than 1% of the prereproductive mortality, excluding spontaneous abortions, could be attributed to consanguineous marriages. These results are compatible with those obtained in virtually all the studies reported thus far in different populations.

## AVANT-PROPOS

Des remerciements s'adressent au Docteur Marc De Braekeleer, épidémiologue-généticien, directeur de recherche et directeur du programme de médecine expérimentale (volet génétique) à l'Université du Québec à Chicoutimi, pour sa précieuse collaboration et sa bienveillante disponibilité.

Ont droit à une reconnaissance particulière Jean-Guy Barbeau et Caroline Barbeau, époux et fille de l'auteure, pour leur assistance et leur encouragement de tous les instants.

Le support financier de la Fondation de l'Université du Québec à Chicoutimi et du FCAR a été grandement apprécié.

## TABLE DES MATIERES

	Page
RÉSUMÉ.....	3
SUMMARY.....	4
AVANT-PROPOS.....	5
TABLE DES MATIERES.....	6
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES FIGURES.....	12
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	13
CHAPITRE I. LE CONTEXTE ET LES OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	15
I.1 Formation de la population du SLSJ.....	16
I.1.1 Arrivée des premiers colons en Nouvelle-France	16
I.1.2 Peuplement de Charlevoix.....	17

	7
I.1.3 Peuplement du SLSJ.....	19
I.2 Consanguinité au SLSJ.....	21
I.2.1 Pratique et modifications des dispenses exigées par l'Église Catholique Romaine.....	22
I.2.2 Fiabilité des dispenses.....	22
I.2.3 Utilisation des dispenses.....	23
I.2.4 Evolution de la consanguinité au SLSJ.....	23
I.2.5 Evolution du coefficient moyen de consanguinité dans les trois sous-régions du SLSJ.....	25
I.2.6 Analyse des coefficients moyens de consanguinité calculés à partir des dispenses et des reconstitutions généalogiques dans l'ensemble des paroisses du SLSJ.....	26
I.2.7 Comparaison des coefficients moyens de consanguinité des paroisses du SLSJ à caractère rural ou urbain.....	27
I.2.8 Comparaison des coefficients moyens de consanguinité des paroisses du SLSJ en fonction de leur période de fondation.....	28
I.2.9 Comparaison entre les fréquences des mariages consanguins pour diverses régions du Québec et au SLSJ pour les périodes 1915-1925 et 1955-1965.....	29
I.3 Consanguinité, fécondité et mortalité infantile.....	31
I.4 Objectifs de recherche.....	34
I.4.1 Objectif général.....	34
I.4.2 Objectifs spécifiques.....	34



CHAPITRE II. IMPACT DE LA CONSANGUINITÉ SUR LA FÉCONDITÉ ET LA STÉRILITÉ: UNE ÉTUDE CAS-TÉMOINS AU SAGUENAY LAC-SAINT-JEAN (QUÉBEC, CANADA) BASÉE SUR UN REGISTRE DE POPULATION 1838-1971	35
II.1 Résumé.....	36
II.2 Abstract.....	37
II.3 Introduction.....	38
II.4 Material and methods.....	39
II.5 Results.....	42
II.6 Discussion.....	43
II.7 References.....	49
II.8 Tables.....	57
II.9 Figure.....	67
CHAPITRE III. IMPACT DE LA CONSANGUINITÉ SUR LA MORTALITÉ AVANT L'AGE DE 15 ANS: UNE ÉTUDE CAS-TÉMOINS AU SAGUENAY LAC-SAINT-JEAN (QUÉBEC, CANADA) BASÉE SUR UN REGISTRE DE POPULATION 1838-1971	70
III.1 Résumé.....	71
III.2 Abstract.....	72
III.3 Introduction.....	73
III.4 Material and methods.....	75
III.5 Results.....	76
III.6 Discussion.....	78

	9
III.7 References.....	82
III.8 Tables.....	89
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	97
BIBLIOGRAPHIE.....	98

Tableau II.3: Mean intervals between the marriage and the first birth, the first and last births, and consecutive births in the consanguineous groups (2:2 and 2:3) and in their respective control groups.....	60
Tableau II.4: Levels of primary sterility among consanguineous and non-consanguineous marriages.....	61
Tableau II.5: Mean number of children by couple in consanguineous and non-consanguineous marriages.....	63
 Chapitre III:	
Tableau III.1: Mortality rates among offspring of consanguineous and non-consanguineous couples.....	90
Tableau III.2: Relative risk and attributable risk of mortality among offspring of consanguineous marriages.....	91
Tableau III.3: Comparison of the results obtained in 5 mortality categories in several surveys conducted in different countries by types of consanguineous marriages.....	92

## LISTE DES FIGURES

	Page
Chapitre II:	
Figure II.1: Localisation of the Saguenay Lac-Saint-Jean region within the province of Quebec.....	69

## LISTE DES TABLEAUX

	Page
Chapitre I:	
Tableau I.1: Coefficient moyen de consanguinité, nombre et type de mariages consanguins au SLSJ par intervalles de 10 ans.....	24
Tableau I.2: Coefficient moyen de consanguinité et fréquence des mariages consanguins pour diverses régions du Québec pour les périodes 1915-1925 et 1955-1965.....	30
Chapitre II:	
Tableau II.1: Mean number of children by couple whose spouses are first-degree cousins (2:2) and in three control groups.....	58
Tableau II.2: Mean number of children by couple whose spouses are first-degree cousins once removed (2:3) and in three control groups.....	59

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

La confusion née d'interprétations populaires, de lectures scientifiques, d'opinions divergentes en ce qui a trait aux conséquences de la consanguinité est l'élément déterminant dans le choix de la présente étude. Le but fixé est de mesurer de façon la plus précise possible l'impact de la consanguinité sur la fécondité et la mortalité infantile au Saguenay Lac-Saint-Jean (SLSJ) de 1838 à 1971.

La structure privilégiée de cette recherche est l'appariement de trois groupes contrôles non consanguins sur plusieurs caractéristiques d'un groupe consanguin comprenant des mariages de niveau 1:2, 2:2 et 2:3 selon les dispenses accordées par l'Eglise Catholique Romaine. A cette fin, le fichier de population du SLSJ développé par SOREP à l'Université du Québec à Chicoutimi s'avère être un outil très utile pour ce type de démarche.

En effet, l'abondante littérature traitant des conséquences des mariages consanguins sur la fécondité et la mortalité infantile propose des méthodologies nombreuses et diversifiées. Des études rétrospectives et prospectives faites à partir de milieux ruraux et urbains

s'appuient sur des entrevues donnant naissance à des biais parfois importants dans l'interprétation des résultats. Les facteurs socio-économiques, environnementaux, culturels et religieux dans différentes populations laissent place à beaucoup de controverses de la part des chercheurs quant à l'impact des mariages consanguins sur la santé.

Afin de préciser le champ de cette recherche, le premier chapitre est consacré à un bref aperçu historique du Saguenay Lac-Saint-Jean, un rappel des études menées dans cette région sur la consanguinité ainsi qu'une ébauche de revue de la littérature concernant les effets de la consanguinité sur la fécondité et la mortalité infantile à travers le monde. Les deux chapitres suivants présentent l'impact au SLSJ des mariages consanguins sur la fécondité d'une part, sur la mortalité infantile d'autre part.

## CHAPITRE I

### LE CONTEXTE ET LES OBJECTIFS DE RECHERCHE



## I.1. FORMATION DE LA POPULATION DU SLSJ

Cette étude de l'impact de la consanguinité sur la santé au Saguenay Lac-Saint-Jean s'effectue à partir d'une population d'environ 300.000 habitants vivant dans une région ouverte à la colonisation au milieu du XIXème siècle et géographiquement isolée à environ 200 kilomètres au nord-est de la ville de Québec.

Pour comprendre la croissance démographique et la structure du bassin génétique du SLSJ, il faut remonter à l'arrivée des premiers immigrants en Nouvelle-France,

### I.1.1. Arrivée des premiers colons en Nouvelle-France

Au cours des XVIIème et XVIIIème siècles, sur les 25000 immigrants originaires principalement de l'ouest de la France, seulement 8500 s'établissent en permanence en Nouvelle-France et laissent une descendance (Charbonneau et Robert 1987). C'est dans la vallée du fleuve St-Laurent, surtout à Québec, que se concentrent sous le régime français les premiers noyaux d'immigrants.

Au début du XVIIème siècle, avec l'arrivée des filles du roi, les mariages sont nombreux; il y a peu d'apparentement (selon le concept d'identité génique par descendance, des individus sont dits apparentés s'ils ont un ou plusieurs ancêtres communs et qu'ils ont une certaine probabilité de partager un ou des mêmes gènes, délétères ou non).

La jeune population connaît un essor important, une fécondité importante (de 6 à 7 enfants par couple). La mortalité, bien qu'à la baisse, oscille au gré de la conjoncture et la population double tous les 25 à 30 ans. Cet accroissement de la population oblige les pionniers à quitter Québec pour coloniser de nouvelles terres en amont et en aval de Québec afin d'assurer l'établissement des enfants. Cette migration constitue une stratégie familiale et patronymique. Les uns s'installent sur la rive sud du St-Laurent (Lévis, Montmagny, l'Islet, Kamouraska), d'autres sur la Côte de Beaupré pour continuer ensuite à la fin du XVIIème siècle vers la région de Charlevoix.

#### I.1.2. Peuplement de Charlevoix

Le peuplement de Charlevoix s'amorce à la fin du XVIIème siècle, en 1675, à la Petite Rivière St-François sur le littoral nord du St-Laurent. Six ans plus tard, en 1681, s'ouvre à Baie St-Paul la première paroisse (Jetté et al 1991).

Le peuplement initial de 1675-1699 compte 52 fondateurs. Ces fondateurs sont des enfants de couples immigrants ou étrangers à la région de Charlevoix; ils se marient dans cette région et y laissent au moins un enfant qui se marie à son tour. Un fondateur contribue donc au moins à la première génération, à la constitution du bassin génétique d'une nouvelle population (Jetté et al 1991).

Pendant les 25 premières années de la colonisation, les Charlevoisiens, cultivateurs de profession et peu scolarisés, connaissent l'isolement. Ils émigrent peu, la nuptialité est précoce et la population progresse par le biais d'un accroissement naturel avec ses propres descendants. La consanguinité due à des liens ancestraux très éloignés atteint des valeurs élevées favorisant une multiplication des gènes délétères dont les enfants des immigrants sont déjà porteurs (De Braekeleer et Dao 1989a,b).

Le mélange tardif avec de nombreux arrivants, notamment britanniques en 1770, lesquels s'intègrent par mariage au noyau initial de Charlevoix, prévient une forte homogénéisation du bassin génétique mais n'empêche pas pour autant la concentration des gènes délétères (De Braekeleer et Dao 1989a). L'immigration familiale se rompt, les souches patronymiques se diversifient pour totaliser, en 1850, 281 souches différentes. En fait, entre 1675 et 1850, 599 fondateurs laissent une descendance dans Charlevoix (Jetté et al 1991). Outre la majorité des fondateurs venus de la Côte de Beaupré (91,3%), d'autres sont venus de France (21 fondateurs), des Iles Britanniques (19 fondateurs), de l'Acadie (4 fondateurs) et des Etats-Unis (1 fondateur) (Jetté et al 1991).

La croissance démographique au milieu du XIXème siècle oblige les habitants à émigrer vers les hautes terres peu favorables à la culture et aux marchés extrarégionaux. Pour établir les enfants sur des terres fertiles, le couloir Charlevoix-Saguenay trace la voie de l'émigration.

### I.1.3. Peuplement du SLSJ

En raison de l'attrait forestier et de la qualité des terres arables, le SLSJ s'ouvre à la colonisation en 1838. Au cours des 20 premières années du peuplement, les familles pionnières dans une proportion de 60% ont pour lieu d'origine la région de Charlevoix; le SLSJ représente ainsi pour elles une sorte d'extension de leur territoire. L'immigration est à caractère familial; la fécondité est très importante (de 10 à 12 enfants en moyenne par couple). La croissance rapide de la population due à l'accroissement naturel et à un apport migratoire intrarégional important favorisent la répartition de cette population dans les trois sous-régions que compte le SLSJ: le Bas-Saguenay, le Haut-Saguenay et le Lac-Saint-Jean.

Les mouvements migratoires à l'origine d'une région ont une influence importante sur la structure génétique. De nombreux facteurs sont en cause: le nombre de personnes qui contribue au peuplement initial (fondateurs), le rythme d'arrivée, leur lieu de provenance, le caractère familial de l'immigration et la propension à s'établir définitivement dans la région.

Des migrations préférentielles, particulièrement familiales, privilégient au maximum l'établissement des enfants sur des terres environnantes pour préserver les biens acquis à travers les générations. Les facteurs sociaux, économiques et culturels amplifient les répercussions de l'effet fondateur dû au fait que les descendants de Charlevoix ont moins tendance à quitter le SLSJ (Roy et al 1988). Les

pratiques endogames (mariages contractés à l'intérieur d'une même paroisse ou d'une même région), l'influence de l'apparentement préservent non seulement les biens matériels mais aussi les gènes délétères ou non qui se copient à des milliers d'exemplaires.

En dépit du contexte d'éloignement, la population du SLSJ ne se renouvelle pas en vase clos; la région entretient des échanges migratoires avec l'extérieur. Les entrées sont nombreuses dans la première phase de la colonisation. Ce n'est que vers 1872 que la région subit un mouvement migratoire inverse. La forte émigration vers les Etats-Unis traduit la conjoncture économique du temps. A la fin du XIXème siècle, l'immigration se diversifie suite à une ère d'industrialisation: construction d'un chemin de fer, érection de barrages hydro-électriques, usines de pâtes et papiers, d'aluminium. Les populations migrent vers le milieu urbain alors que l'expansion agricole de jadis se contracte. L'activité économique au SLSJ entraîne une migration très diversifiée, une expansion démographique connaissant des hauts et des bas.

L'effet fondateur, les comportements sociaux amenant la multiplication de certains gènes en de très nombreuses copies (dérive génétique), l'enracinement, l'apparentement, les mariages endogames et l'imposante fécondité ont permis à de nombreux gènes délétères d'atteindre des fréquences élevées (De Braekeleer 1991). L'un de ces comportements sociaux qui nous intéresse le plus ici est la consanguinité.

## I.2 CONSANGUINITE AU SLSJ

La consanguinité consiste à reconnaître pour un individu donné un ou plusieurs ancêtres communs à son père et à sa mère. Le coefficient de consanguinité est donc la probabilité que les deux gènes qu'un individu possède en un locus soient identiques et hérités d'un ancêtre commun à ses père et mère (Jacquard 1974).

Des recherches récentes ont montré que les mariages consanguins ne sont pas directement responsables des prévalences et des incidences élevées des maladies héréditaires au SLSJ (De Braekeleer et Gauthier 1991). Cependant, un nombre important de familles ont obtenu des dispenses de consanguinité pour contracter mariage. Lorsque les conjoints ont plusieurs ancêtres communs à cause de mariages consanguins antérieurs, la dispense fait alors état d'une consanguinité double, triple, ou quadruple (Morissette 1991).

La consanguinité éloignée, celle qui s'accumule de génération en génération, est une mesure de l'homogénéité génétique d'une population. Elle est une conséquence démographique obligatoire d'une population restreinte qui subit une croissance démographique rapide (Laberge 1991).

L'intérêt que les généticiens portent à la consanguinité fait que ces recherches sont toujours exhaustives, notamment en ce qui concerne les conséquences des mariages consanguins.

### 1.2.1 Pratique et modifications des dispenses exigées par l'Eglise Catholique Romaine

Depuis le Concile de Trente en 1542, l'Eglise Catholique Romaine exige une dispense pour tout mariage entre deux personnes ayant un lien de parenté jusqu'au 4ème degré (4:4 et 4:5). En 1917, elle ramène les dispenses aux mariages entre cousins du 2ème degré (3:3 et 3:4). Enfin, depuis 1965, seuls les mariages entre cousins du 1er degré (2:2 et 2:3) et les mariages entre oncle-nièce/tante-neveu (1:2) font l'objet d'une dispense (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer et Ross 1991; De Braekeleer 1992).

### 1.2.2 Fiabilité des dispenses

Pour établir la fiabilité des dispenses au SLSJ, les coefficients ont été calculés à partir des dispenses accordées pour motifs de consanguinité par l'Eglise Catholique et par reconstitution généalogique de ces mêmes mariages. Dans un échantillon de 325 mariages choisis au hasard comportant au moins une dispense et représentant 10% de l'ensemble des mariages consanguins au SLSJ, seulement 4 accusent une surestimation à cause d'unions entre demi-cousins ou demi-petits-cousins (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer et Ross 1991). Ceci a entraîné une surestimation de 0,0002 du coefficient moyen de consanguinité pour le SLSJ.

### 1.2.3 Utilisation des dispenses

Les dispenses sont une source unique pour étudier la consanguinité dans l'histoire des populations (Laberge 1967; Lebel 1983; Pettener 1985; McCullough et O'Rourke 1986).

Elles permettent d'estimer la consanguinité proche, celle qui peut s'observer sur une profondeur de 5 à 6 générations. Cependant, l'utilisation des dispenses ne permet pas de déterminer la valeur réelle de la consanguinité d'une population (sous-évaluation car les liens ancestraux lointains ne font pas l'objet d'une demande de dispense) (Morissette 1991; De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer 1992).

### 1.2.4 Evolution de la consanguinité au SLSJ

La distribution des mariages consanguins comparativement au nombre total de mariages durant la période 1842-1971 pour l'ensemble de la région du SLSJ est présentée sous forme de tableau par périodes de 10 ans; les proportions des divers types de mariages consanguins et le coefficient moyen de consanguinité sont aussi présentés (Tableau 1.1) (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer et Ross 1991).

Les mariages consanguins entre les années 1882 et 1911 représentent 10% de l'ensemble des mariages célébrés au SLSJ. Les mariages entre cousins germains (2:2) sont rares, n'atteignant qu'une fréquence de 1,5% de l'ensemble des mariages consanguins durant cette



Tableau I.1 Coefficient moyen de consanguinité, nombre et type de mariages consanguins au SLSJ par intervalles de 10 ans

Sous-périodes	Nombre total de mariages	Nombre de mariages consanguins (%)	Coefficient moyen de consanguinité (x .0001)	Types de mariages consanguins							
				1:2	2:2	2:3	3:3	3:4	4:4	4:5	Double
1842-1851	363	25 (6,9)	8,92				18	3	5		1
1852-1861	578	40 (6,9)	9,77		2	4	10	15	11		2
1862-1871	1038	65 (6,3)	9,06		2	6	30	14	13	1	1
1872-1881	1430	126 (8,8)	14,12		6	17	56	20	31		4
1882-1891	1865	194 (10,4)	18,2		15	24	71	47	53		16
1892-1901	2560	286 (11,2)	22,79		41	39	89	46	79		8
1902-1911	3617	410 (11,3)	22,94		49	64	144	80	98		25
1912-1921	4756	435 (9,1)	19,49	1	52	60	198	81	80		37
1922-1931	5894	323 (5,5)	15,52	1	49	91	200				18
1932-1941	8493	329 (3,9)	10,9		58	73	213	4			19
1942-1951	14131	430 (3,0)	8,79	4	76	91	278				25
1952-1961	16876	339 (2,0)	4,99	2	43	57	237	1			20
1962-1971	21874	256 (1,2)	3,29	3	40	45	187				19

Référence: De Braekeleer et Ross 1991

même période, 1882-1911 (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer et Ross 1991).

Le coefficient moyen de consanguinité reste très bas durant toute la période étudiée avec une valeur de  $9,23 \times 10^{-4}$ . Il atteint sa valeur maximale entre 1902 et 1911 avec  $22,9 \times 10^{-4}$  (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer et Ross 1991). Ces résultats sont semblables aux valeurs rapportées dans la plupart des études européennes et américaines (Lebel 1983; Pettener 1985; McCullough et O'Rourke 1986; De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer et Ross 1991). De plus, l'évolution de la consanguinité au SLSJ est parallèle à celle de nombreuses régions d'Europe (Lebel 1983; De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer 1992).

#### 1.2.5 Evolution du coefficient moyen de consanguinité dans les trois sous-régions du SLSJ

La consanguinité est inégalement distribuée dans la région du SLSJ. C'est dans la sous-région du Bas-Saguenay que le coefficient moyen de consanguinité atteint son point maximal entre les années 1922 et 1931; c'est dans cette sous-région isolée que le niveau de consanguinité est le plus élevé depuis 1882 comparativement aux deux autres sous-régions. Le Bas-Saguenay (7 paroisses) présente un coefficient moyen de consanguinité de  $63,8 \times 10^{-4}$  calculé par reconstitution généalogique alors qu'il est de  $27,1 \times 10^{-4}$  d'après les dispenses.

Le Haut-Saguenay et le Lac-Saint-Jean atteignent leurs valeurs de consanguinité les plus élevées pendant la décennie 1892-1901 pour diminuer rapidement durant la période 1912-1921 sous l'effet d'une immigration diversifiée due à l'industrialisation. Le développement vient briser la croissance de la consanguinité et la ramène à un niveau plus bas. Le Haut-Saguenay (39 paroisses) obtient un coefficient moyen de consanguinité par reconstitution généalogique de  $4,5 \times 10^{-4}$  et par dispenses de  $3,1 \times 10^{-4}$ ; c'est le niveau de consanguinité le plus bas des trois sous-régions. Le Lac-Saint-Jean (49 paroisses) montre un coefficient moyen de consanguinité calculé d'après les généalogies de  $11,8 \times 10^{-4}$  et de  $7,7 \times 10^{-4}$  d'après les dispenses. Le niveau de consanguinité est plus élevé que dans le Haut-Saguenay; la progression d'une plus lente urbanisation en est probablement la cause (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer et Ross 1991; De Braekeleer 1992).

#### 1.2.6 Analyse des coefficients moyens de consanguinité calculés à partir des dispenses et des reconstitutions généalogiques dans l'ensemble des paroisses du SLSJ

Les analyses montrent des différences significatives dans les coefficients de consanguinité calculés par généalogies et par dispenses.

Dans 83 des 95 paroisses, le coefficient obtenu par reconstitution généalogique est nettement plus élevé que celui obtenu à partir des dispenses. Certaines paroisses ont des coefficients calculés d'après les généalogies 2 à 3 fois plus élevés que ceux calculés à partir

des dispenses (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer 1992). Dans 10 des 12 paroisses pour lesquelles le coefficient moyen de consanguinité d'après les généalogies est inférieur ou égal à celui des dispenses, la profondeur moyenne de reconstitution généalogique est inférieure ou égale à 4 générations (valeurs comprises entre 3,4 et 4,0) (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer 1992).

#### 1.2.7 Comparaison des coefficients moyens de consanguinité des paroisses du SLSJ à caractère rural ou urbain

Lorsqu'il s'agit de l'ensemble des paroisses du SLSJ regroupées selon leur caractère rural ou urbain, l'analyse montre que le coefficient moyen de consanguinité est nettement plus élevé dans les 50 paroisses rurales ( $21,4 \times 10^{-4}$  d'après les reconstitutions généalogiques et  $11,6 \times 10^{-4}$  selon le calcul des dispenses) (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer 1992).

Les 45 paroisses urbaines présentent des coefficients moyens de consanguinité inférieurs à ceux des paroisses rurales ( $3,9 \times 10^{-4}$  d'après les généalogies et  $2,9 \times 10^{-4}$  d'après les dispenses) (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer 1992).

### 1.2.8 Comparaison des coefficients moyens de consanguinité des paroisses du SLSJ en fonction de leur période de fondation

Les coefficients moyens de consanguinité ont aussi été étudiés selon la période de fondation des paroisses, c'est-à-dire dès l'arrivée des premiers immigrants sur le territoire de la paroisse non encore érigée officiellement.

La période 1842-1871 comprend 19 paroisses; elle correspond au développement pionnier de la région; les immigrants viennent pour la plupart de Charlevoix. Par reconstitution généalogique, le coefficient moyen de consanguinité est de  $13,8 \times 10^{-4}$  alors qu'il est de  $5,9 \times 10^{-4}$  d'après les dispenses (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer 1992).

La période 1872-1901 introduit 20 nouvelles paroisses; l'immigration commence à se diversifier mais les nouvelles paroisses s'approvisionnent principalement à partir des anciennes paroisses. Le coefficient moyen de consanguinité est de  $22,8 \times 10^{-4}$  par reconstitution généalogique et de  $12,0 \times 10^{-4}$  à partir des relevés des dispenses accordées. C'est la période pour laquelle les coefficients moyens de consanguinité sont les plus élevés (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer 1992).

Durant la période 1902-1931, 27 nouvelles paroisses s'ouvrent à la population du SLSJ. Cette période correspond à l'industrialisation de la région, au développement de l'industrie des pâtes et papiers et de l'aluminium; l'immigration se diversifie de plus en plus. Les

coefficients moyens de consanguinité chutent à  $9,9 \times 10^{-4}$  par généalogies et à  $7,7 \times 10^{-4}$  par dispenses (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer 1992).

Enfin de 1932 à 1971, la grande majorité des 29 nouvelles paroisses qui s'ouvrent à la population du SLSJ sont à caractère urbain. Le coefficient moyen de consanguinité a une valeur de  $7,8 \times 10^{-4}$  par reconstitution généalogique et de  $4,5 \times 10^{-4}$  par dispenses (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer 1992).

#### 1.2.9 Comparaison entre les fréquences des mariages consanguins pour diverses régions du Québec et au SLSJ pour les périodes 1915-1925 et 1955-1965

Le tableau 1.2 compare, d'après les dispenses, la fréquence des mariages consanguins et le coefficient moyen de consanguinité entre diverses régions du Québec et le SLSJ pour les périodes 1915-1925 et 1955-1965 (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer et Ross 1991).

La fréquence des mariages 2:2 pour la période 1915-1925 est plus basse au SLSJ que dans les autres régions du Québec. Alors que la fréquence de ces mariages diminue dans les autres régions pour la période 1955-1965, elle ne change pas au SLSJ. Pour la période 1955-1965 par rapport à la période 1915-1925, les mariages entre enfants issus de cousins germains (3:3) augmentent dans toutes les régions du Québec, y compris le SLSJ (De Braekeleer et al 1991; De Braekeleer et

**Tableau 1.2 Coefficient moyen de consanguinité et fréquence des mariages consanguins pour diverses régions du Québec pour les périodes 1915-1925 et 1955-1965**

Régions	Période 1915-1925					Période 1955-1965				
	F (x10 <sup>4</sup> )	% MC	% 2:2	% 2:3	% 3:3	F (x10 <sup>4</sup> )	% MC	% 2:2	% 2:3	% 3:3
Beauce	40,5	11,3	25,7	19,6	46,3	10,2	3,7	10,1	16,5	67,5
Île-d'Orléans	29,3	10,1	21,4	7,1	71,4	15,2	6,5	2,9	22,9	62,8
Lotbinière	26,7	9,2	21,0	19,6	57,3	6,1	2,6	6,6	6,6	83,6
Montmorency	55,2	10,7	19,6	16,8	51,4	9,0	3,2	14,7	13,1	67,2
Portneuf	33,0	10,5	20,4	15,5	53,3	7,4	3,1	13,0	13,0	69,0
L'Islet	45,7	10,1	29,1	10,2	47,2					
Kamouraska	32,4	9,6	28,7	17,3	46,6					
Québec rural	32,2	8,5	17,8	19,2	53,4	7,2	1,5	18,9	18,9	56,8
Québec ville	22,7	3,3	37,1	15,9	40,9	3,4	0,9	33,0	17,9	45,8
Lévis rural	29,4	8,2	29,7	9,4	53,1	9,6	2,0	26,3	13,2	52,6
Lévis ville	21,0	4,9	35,9	7,8	48,4	4,6	1,4	38,1	23,8	38,1
Bellechasse	31,0	8,3	32,9	12,3	49,3	9,5	3,3	21,9	15,6	57,8
Charlevoix						13,7	5,2	7,5	21,2	62,0
SLSJ*	19,5	9,1	11,9	13,8	45,5	5,0	2,0	12,7	16,8	69,9

\* Les valeurs données pour le Saguenay-Lac-Saint-Jean correspondent aux périodes 1912-1921 et 1952-1961.  
 % MC: fréquence des mariages consanguins; % 2:2 : fréquence des mariages de type 2:2 parmi l'ensemble des mariages consanguins; etc.

(De Braekeleer et Ross 1991)

Ross 1991)

### I.3 CONSANGUINITÉ, FÉCONDITÉ ET MORTALITÉ INFANTILE

Depuis longtemps, les généticiens se sont intéressés aux conséquences des mariages consanguins notamment en ce qui a trait à la fécondité et à la mortalité. Ceci a entraîné une abondance de publications depuis la fin du XIXème siècle (Khoury et al 1987; Bittles et al 1991; Khlal et Khoury 1991).

Les premières études de Bermis en 1858 ont montré une fécondité abaissée et une mortalité augmentée parmi les mariages consanguins alors que les études plus récentes apportent beaucoup de controverses sur les effets réels de la consanguinité. Certains investigateurs se penchent sur la dimension moyenne des familles à divers degrés de consanguinité en comparaison avec les mariages non consanguins. D'autres s'intéressent plus aux facteurs environnementaux où l'aspect socio-économique prédomine.

Le relevé littéraire sur la fécondité et la mortalité concerne des échantillonnages ayant trait à de grandes et de petites populations consanguines et non consanguines venant de nombreux pays: Inde, Japon, Ceylan, Brésil, Koweit, Pakistan, Chili, Soudan, France, Italie, Suède, Norvège, Suisse, Belgique, Etats-Unis, Canada, etc. (Book 1957; Slatk 1958; Hoene 1958; Sutter 1958; Cook et Hanslip 1966; Georges et Jacquard 1968; Schull et al 1968; Bigozzi et al 1970; Schull et Neel 1972; Fraser



et Biddle 1976; Reddy et Rao 1978; Rao et Inbaraj 1979; Bai et al 1981; Devi et Rao 1981; Hann 1985; Al-Awadi et al 1986; Khoury et al 1987; Basaran et al 1989; Freire-Maia 1990; Saha et al 1990; Bittles et al 1991; Khlat et Khoury 1991).

Les auteurs présentent des études rétrospectives ou prospectives concernant des populations issues de milieux ruraux et/ou urbains, venant de niveaux socio-économiques et culturels parfois très différents.

Certaines enquêtes rétrospectives se sont déroulées auprès de femmes dans leur milieu familial ou dans un contexte clinique (hôpital où elles étaient suivies). Les entrevues concertées, tant chez les femmes en âge de procréer que chez les femmes dont la période de reproduction était terminée, étaient orientées sur le degré de parenté des conjoints, le niveau de scolarité, l'âge maternel lors du mariage, la durée de la cohabitation, le nombre de grossesses, de naissances à terme, de fausses couches et de morts-nés. Nombre de femmes ne pouvaient cependant fournir des données précises sur leur reproduction et les décès *in utero* encourus durant leur période féconde. L'aide d'interprètes était souvent nécessaire si l'entrevue se déroulait dans la langue parlée des personnes interrogées (Khoury et al 1987; Bittles et al 1991; Khlat et Khoury 1991).

En ce qui regarde les études prospectives, les auteurs se questionnaient plus sur les facteurs socio-démographiques, religieux, médicaux, obstétricaux et sanitaires chez diverses ethnies (Khoury et al

1987; Bittles et al 1991; Khlal et Khoury 1991).

Plusieurs chercheurs se sont aussi penchés sur les effets génétiques (maladies héréditaires) de la consanguinité ainsi que sur les anomalies congénitales, le quotient intellectuel, etc. (Khoury et al 1987; Bittles et al 1991; Khlal et Khoury 1991).

Les chercheurs restent aussi très souvent perplexes car la diversité des méthodes et des indices utilisés entraîne des points de vue divergents et une incapacité d'expliquer les différences, significatives ou non, observées entre les mariages consanguins et non consanguins (Khoury et al 1987; Bittles et al 1991; Khlal et Khoury 1991). Cependant, d'une manière générale, les conclusions tirées de ces études sont de deux ordres: d'une part, la consanguinité ne paraît pas avoir d'influence sur la fécondité, d'autre part, elle semble augmenter la mortalité infantile et intra-utérine.

Jusqu'ici, la grande majorité des études sur les effets de la consanguinité sur la fécondité et la mortalité infantile était confrontée à des problèmes de facteurs confondants. Ceux-ci étaient essentiellement reliés à des milieux socio-économiques et culturels qui n'étaient pas nécessairement les mêmes entre les populations consanguines et non consanguines. Dès lors, deux approches peuvent être utilisées afin de diminuer les biais dus à ces facteurs confondants; il s'agit de l'analyse multivariée ou de l'utilisation de témoins appropriés afin de contrôler les aspects socio-économiques et culturels (Khoury et al 1987; Bittles et al 1991; Khlal et Khoury 1991). Cette deuxième

approche a été utilisée dans ce mémoire.

Les résultats relatifs aux effets de la consanguinité sur la fécondité et la mortalité infantile et intra-utérine rapportés dans la littérature ont servi de points de comparaison pour l'étude réalisée au Saguenay Lac-Saint-Jean. Les résultats tirés de la littérature ne sont donc pas présentés ici mais dans les chapitres II et III.

#### I.4. OBJECTIFS DE RECHERCHE

##### I.4.1. Objectif général

Etudier l'impact de la consanguinité sur la santé au Saguenay Lac-Saint-Jean.

##### I.4.2. Objectifs spécifiques

- Analyser l'influence de la consanguinité sur la fécondité
- Analyser l'effet de la consanguinité sur la mortalité infantile.

## CHAPITRE II

### L'IMPACT DE LA CONSANGUINITÉ SUR LA FÉCONDITÉ ET LA STÉRILITÉ: UNE ÉTUDE CAS-TÉMOINS AU SAGUENAY LAC-SAINT-JEAN (QUÉBEC, CANADA) BASÉE SUR UN REGISTRE DE POPULATION 1838-1971

[Inbreeding effects on fertility and sterility: A case-control study in Saguenay Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada) based on a population register 1838-1971.]

Submitted for publication in "Annals of Human Biology".

## II.1 RÉSUMÉ

L'impact de la consanguinité sur la fécondité et la stérilité a été étudié dans 5 mariages oncle-nièce, 251 mariages entre cousins et 358 mariages entre cousin et petit-cousin célébrés au Saguenay Lac-Saint-Jean. Trois groupes contrôles appariés aux caractéristiques démographiques et socio-économiques des couples consanguins ont été créés. Le nombre d'enfants nés de chaque couple a été extrait d'un registre informatisé de population. Le degré de stérilité primaire était semblable dans les groupes consanguins et non consanguins. Le nombre moyen d'enfants dans les trois groupes consanguins considérés n'était pas statistiquement différent de celui trouvé dans leurs groupes contrôles respectifs ( $p > 0,05$ ). Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans presque toutes les études publiées à ce jour dans diverses populations.

## II.2 ABSTRACT

Effects of inbreeding on couples' fertility and primary sterility were investigated in 5 marriages between uncle and niece, 251 marriages between first-degree cousins, and 358 marriages between first-degree cousins once removed from Saguenay Lac-Saint-Jean. Three control groups matched on the demographic and socioeconomic characteristics of the consanguineous couples were created. The number of children born to each couple was extracted from a computerized population registry. The level of primary sterility was found to be similar in all consanguineous and non-consanguineous groups. The mean number of children in all three consanguineous groups was not found to be significantly different from that calculated in their respective control groups ( $p > 0.05$ ). These results are compatible with those obtained in virtually all the studies reported thus far in different populations.

### II.3 INTRODUCTION

Although the first investigation of the relation between inbreeding and health dated back to 1858, considerable progress in the understanding of the effects of inbreeding on fertility, mortality and morbidity has only been achieved in the last four decades (Slatis, Reis and Hoene 1958).

It has long been assumed that, due to the increase in homozygous recessive genes in the offspring, inbreeding was deleterious, with the consequence of higher mortality and morbidity among the progeny of consanguineous unions. The great majority of the studies published thus far have reported the effects of inbreeding on mortality (Bittles, Mason, Greene and Rao 1991, Khoury, Cohen, Chase and Diamond 1987, Khlát and Khoury 1991), data on fertility usually arising incidentally. Studies focusing primarily on inbreeding and fertility are still rare and have yielded conflicting results (Hann 1985, Schull and Neel 1972, Rao and Inbaraj 1979b, Schull, Komatsu, Nagano and Yamamoto 1968, Georges and Jacquard 1968, Sutter 1958, Devi and Rao 1981). Indeed, these discordant conclusions can be the result of the great diversity of the methods used and a lack of appropriateness of the controls (Bittles et al 1991, Rao and Inbaraj 1979b, Khlát and Khoury 1991).

Most of the studies have used a "population" approach, dividing the population of an hospital, village, town, region, etc. into two groups, one consanguineous, the other non-consanguineous (Sutter 1958, Devi and Rao 1981, Schull, Nagano, Yamamoto and Komatsu 1970, Lindelius

1980, Basaran, Hassa, Basaran, Artan, Stevenson and Sayli 1989, Srikumari, Rajanikumari and Rao 1985, Hann 1985, Rao and Inbaraj 1977, Bai, John and Subramaniam 1981, Al-Awadi, Naguib, Moussa, Farag, Teebi and El-Khalifa 1986, Cook and Hanslip 1966, Khlat 1988, Saha, Hamad and Mohamed 1990, Reddy and Rao 1978a, Reddy and Rao 1978b, Schull, Yanase and Nemoto 1962, Freire-Maia, Chautard-Freire-Maia, de Aguiar-Wolter, da Graça Azevedo-Fialho, Barros de Azevedo, Krieger, Barbosa, Cat, Marinoni, Giraldi, Muller and Monte-Serrat 1983, Marçallo, Freire-Maia, Azevedo and Simoes 1964, Freire-Maia and Azevedo 1971). Only a few studies have used a "case-control" or epidemiological approach, having tried to adequately match the controls on the consanguineous marriages (Fraser and Biddle 1976, Fried and Davies 1974, Bigozzi, Conti, Guazzelli, Montali and Salti 1970). The present study analyzes the fertility in 614 consanguineous marriages and compares the results to those obtained for 1842 non-consanguineous marriages matched on demographic and socioeconomic criteria.

#### II.4 MATERIAL AND METHODS

Saguenay Lac-Saint-Jean (SLSJ), which is usually divided into three subregions (Bas-Saguenay, Haut-Saguenay, Lac-Saint-Jean), is a geographically isolated region located 125 miles northeast of Quebec City (Figure 1). Several autosomal and recessive disorders have a higher prevalence while others, frequently found in this region, are almost non-existent outside Quebec (De Braekeleer 1991). Recently, it was



shown that inbreeding stayed low during the period 1838-1971 but that it was unevenly distributed in the SLSJ region (De Braekeleer and Ross 1991, De Braekeleer 1992).

All the 83,475 marriages that took place in the SLSJ region during the period 1842-1971 were extracted from the computerized registry of the SLSJ population developed and maintained at the Université du Québec à Chicoutimi (De Braekeleer and Ross 1991, De Braekeleer 1992). The population registry contains more than 900,000 birth, marriage, and death certificates related to the French Catholic population of SLSJ from 1838 to 1986. Pedigrees are reconstructed up to 1971 and several variables such as place and date of the event, occupation and residence at the time of the event are recorded (Bouchard, Roy and Casgrain 1985).

Eleven marriages between uncle and niece (1:2), 433 marriages between first-degree cousins (2:2) and 571 marriages between first-degree cousins once removed (2:3) were identified. However, in a large number of these couples, a complete reproductive history could not be obtained because of emigration or early death of a spouse. The reproductive history was considered to be complete if the period of observation following the marriage was at least 20 years long or if it was ended by the death of a spouse after 45 years-old (which, in the majority of the cases, corresponded to a 20 years-long observation). Although the period of observation was shorter than 20 years, the marriages celebrated in the 1960s were also included in this study. Therefore, only 5 marriages between uncle and niece, 251 marriages between first-degree cousins and 358 marriages between first-degree

cousins once removed were retained for the present study.

Three control groups matched to the consanguineous marriages were created using the SLSJ population registry. The matching criteria were to be French Canadians of Catholic faith, to be married within the same year and parish and to have the same socioeconomic status (as defined by the husband's occupation at the time of marriage). Three groups rather than one were created in order to minimize a possible sporadic high variation in the data; they were chosen at random in the registry. The criteria regarding the length of observation of the control couples were the same as those used for the consanguineous couples.

Several parameters were studied; these are the number of children, including the stillborns, the interval between the marriage and the first birth, the interval between consecutive births, the interval between the first and last births, and the number of childless couples (primary sterility). All these data were extracted or calculated from the SLSJ population registry.

Data relating to the consanguineous and control couples were recorded in a VAX785 computer at the Université du Québec à Chicoutimi using Datatrieve, a database software. The statistical analyses were performed using the chi-square and the analysis of variance (ANOVA).

Data pertaining to the number of children were pooled accordingly to study possible relationships between fertility and several

characteristics of the parishes in which the marriages took place such as location (Bas-Saguenay, Haut-Saguenay, Lac-Saint-Jean) and type (rural versus urban). The analysis was also performed by dividing the whole period into four subperiods of 30 years-long.

## II.5 RESULTS

Among the 251 couples whose spouses were first-degree cousins (2:2), 8 were childless whereas the number of childless couples among the three control groups was 5, 4, and 9 respectively. Eleven childless couples were observed among the 358 couples whose spouses were first-degree cousins once removed (2:3). The number of childless couples among the three control groups was 7, 7, and 14 respectively. No statistically significant difference was found between the 2:2 and the 2:3 groups and their respective control groups ( $p>0.05$ ).

Tables 1 and 2 show the mean number of children by couple in the several groups considered. No significant differences were found between the 2:2 and the 2:3 groups and their respective controls ( $p>0.05$ ). No significant differences were found when the consanguineous and non-consanguineous groups were divided according to the period of marriage, the location of marriage (Bas-Saguenay, Haut-Saguenay, Lac -Saint-Jean), and the type of parish in which the marriages were celebrated (urban versus rural) ( $p>0.05$ ). The mean number of children born to the 5 uncle-niece couples was not found to be significantly different from that of the control couples ( $F=0.09$ ,

p=0.96).

The mean intervals between the marriage and the first birth, the first and last births, and consecutive births in the 2:2 and 2:3 groups were not found to be statistically different from those calculated in their respective control groups ( $p>0.05$ ) (Table 3). No significant differences in the same parameters were found in the uncle-niece group compared to its 3 matched control groups ( $p>0.05$ ).

## II.6 DISCUSSION

The present study failed to reveal significant differences in the number of childless couples, the mean number of children and the interval between births between 3 different consanguineous groups (1:2, 2:2, 2:3) and their respective control groups.

This study has several advantages over those previously published; however, it has also some limitations. Analysis of reproductive behaviour and fertility has many pitfalls and is complicated by a great number of factors, most of them of a non biological nature, which influence on the family size. Among them, education, socioeconomic status, religion and age at marriage are the more important factors (Bittles et al 1991, Saha et al 1990, Schull et al 1968, Khlal and Houry 1991). Most of the studies published thus far were based on parental interviews. This introduced the possibility of a recall bias, mainly by underreporting those liveborn children who died soon after birth (Cook

and Hanslip 1966, Saha et al 1990, Reddy and Rao 1978a, Al-Awadi et al 1986, Reddy and Rao 1978b, Freire-Maia and Azevedo 1971, Khlát and Khoury 1991). Inbreeding studies also represent an heterogeneous mix of designs (hospital-based/population-based, retrospective/prospective) in several populations, mainly Japan, India and Brazil (Khlát 1988, Towne and Loeb 1989, Khlát and Khoury 1991). Also, it cannot be excluded that genetic or environmental differences may exist between the studied populations with the consequence that genetic effects may be obscured by environmental factors (Khlát 1988, Khoury et al 1987).

A major problem in the studies analyzing the effects of inbreeding on fertility is the proper choice of controls (Bittles et al 1991, Schull et al 1968, Khlát and Khoury 1991). In the majority of the studies, the problem of confounding factors has not been addressed, which led to the constitution of inbred and non-inbred groups which may not have been comparable in terms of socioeconomic and/or demographic factors. Finally, although a few studies have only analyzed the fertility of couples for whom a complete reproductive history was available (Georges and Jacquard 1968, Book 1957, Devi and Rao 1981, Rao and Inbaraj 1977, Hann 1985), the majority of the studies dealt with non completed reproductive history, the cutoff point being usually the time of the interview.

In the present study, a population registry was used not only to determine the number of children but also to generate the controls. The non inbred couples were matched for religion, date and place of marriage but also on socioeconomic status, therefore removing a major

confounding factor. Furthermore, ongoing studies on inbreeding in Saguenay Lac-Saint-Jean have shown that the age at marriage was similar in the consanguineous couples than the non-consanguineous couples (data not published). Two other bias have also been eliminated; these are the recall bias and the non completeness of the reproductive history.

It should be reminded that such a computerized population register is not free of errors (births not recorded, children assigned to wrong parents because of mistakes in family reconstruction or adoptions). However, it is likely that these errors occurred at a similar rate in the consanguineous and non-consanguineous families.

The use of a population register did not allow the recognition of the number of conceptions and the proportion of them who ended in spontaneous abortions; it is a limitation to this study. However, as suggested by Schull (1958), abortion was estimated from the time interval between the beginning of cohabitation (marriage) and the first-born child; the interval between consecutive births was also calculated. No significant differences were found between the inbred groups and their respective non-inbred control groups.

This study was based on Catholic Church dispensations. Although it was recently shown that these dispensations were very accurate in the SLSJ region (De Braekeleer and Ross 1991), it was also demonstrated that they underestimated the true inbreeding values (De Braekeleer 1992). Moreover, the level of underestimation was not constant from a

parish to another, depending upon the time period and the location of the marriages (De Braekeleer 1992). Furthermore, it does not appear that inbreeding in SLSJ clustered in a restricted number of families but was random (data not published). This is why the controls were also matched on the date and place of the consanguineous marriages. This possible source of bias has rarely been addressed in the previously published series; it can be a major source of errors when comparing different populations. Finally, since hormonal contraception was only introduced in the SLSJ population in the mid-1960s, it had only a very limited impact on the results.

The sharing of histocompatibility antigens (HLA) by spouses has been said to be a contributing factor in failure to initiate pregnancy (Bittles et al 1991, Beer, Quebbeman, Ayers, Haines 1981), but the extent of its effects is still very controversial (Bittles et al 1991, Ober, Martin, Simpson, Hauch, Amos, Kostyu, Fotino, Allen 1983). Since spouses in consanguineous marriages are more likely to share common HLA, they should initiate less pregnancies than the spouses in non-consanguineous marriages. In fact, no significant differences were found in the number of pregnancies initiated in consanguineous and non-consanguineous couples ( $p>0.05$ ) (Khlat 1988, Slatis et al 1958, Reddy and Rao 1978b, Hann 1985, Basaran et al 1989, Rao and Inbaraj 1979a, Al-Awadi et al 1986).

Several studies from different populations have reported the level of primary sterility in inbred and non-inbred marriages (Table 4). Only one study from France found a significant increase in the proportion of

sterile couples whom spouses were first-degree cousins once removed or second-degree cousins. Interestingly, no increase was found among the spouses who were first-degree cousins. In fact, although not significant, several studies found reduced levels of primary sterility among consanguineous marriages (Yanase, Fujiki, Handa, Yamaguchi, Kishimoto, Furusho, Tsuji and Tanaka 1973, Rao and Inbaraj 1977, this report). These results were usually interpreted as the consequence of reduction of the maternal/fetal incompatibility load (Bittles et al 1991, Khlat 1988, Reddy 1985, Philippe 1974).

Table 5 shows the mean number of children born to consanguineous and non-consanguineous marriages in several countries. These studies led to divergent results. Some workers found a significant reduction of fertility among consanguineous couples ( $p < 0.05$ ) (Bigozzi et al 1970, Georges and Jacquard 1968, Hann 1985). On the contrary, others found significantly elevated levels of fertility when spouses were related ( $p < 0.05$ ) (Reddy and Rao 1978a, Bai et al 1981, Khlat 1988, Saha et al 1990). Lastly, no significant pattern was observed in most of the studies ( $p > 0.05$ ) (Reddy and Rao 1978b, Schull et al 1962, Slatis et al 1958, Freire-Maia and Azevedo 1971, Srikumari et al 1985, Devi and Rao 1981, John and Jayabal 1971, Cook and Hanslip 1966, Fraser and Biddle 1976, Bai et al 1981, Georges and Jacquard 1968, this report).

A variety of factors, ranging from social factors to reproductive compensation, has been suggested to explain the greater fertility, significant or not, of the consanguineous marriages (Bittles et al 1991, Saha et al 1990, Khlat 1988, Rao and Inbaraj 1979b, Schull and Neel



1972, Dronamraju and Khan 1963). Reproductive compensation, that is the replacement of the fetal and/or infant and early childhood losses, is the main mechanism assumed to explain that fertility is more or less the same among consanguineous and non-consanguineous couples (Bittles et al 1991, Khlal 1988, Rao and Inbaraj 1979b).

Our results are also in agreement with those obtained in such groups as the Hutterites and the Amish, in which a high fertility and a high degree of inbreeding was observed (Eaton and Mayer 1954, Cross and McKusick 1970).

In conclusion, this study, as well as virtually all the studies published thus far, has found no significant difference in the mean number of children born to consanguineous and non-consanguineous couples. We are now studying the rate of childhood mortality in these consanguineous and non consanguineous groups from Saguenay Lac-Saint-Jean.

## II.7 REFERENCES

- Al-Awadi, S.A., Naguib, K.K., Moussa, M.A., Farag, T.I., Teebi, A.S., and El-Khalifa, M.Y., 1986, The effect of consanguineous marriages on reproductive wastage. *Clinical Genetics*, **29**, 384-388.
- Bai, P.V.A., John, T.J., and Subramaniam, V.R., 1981, Reproductive wastage and developmental disorders in relation to consanguinity in South India. *Tropical and Geographical Medicine*, **33**, 275-280.
- Basaran, N., Hassa, H., Basaran, A., Artan, S., Stevenson, J.D., and Sayli, B.S., 1989, The effect of consanguinity on the reproductive wastage in the Turkish population. *Clinical Genetics*, **36**, 168-173.
- Beer, A.E., Quebbeman, J.F., Ayers, J.W.I., Haines, R.C., 1981, Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **141**, 987-999.
- Bigozzi, U., Conti, C., Guazzelli, R., Montali, E., and Salti, F., 1970, Morbilità e mortalità nella prole di 300 coppie di coniugi consanguinei nel comune di Firenze. *Acta Genetica and Medica Gemellologica*, **19**, 515-528.
- Bittles, A.H., Mason, W.M., Greene, J., and Rao, N.A., 1991, Reproductive behavior and health in consanguineous marriages. *Science*, **252**, 789-794.

- Book, J.A., 1957, Genetical investigations in a North Swedish population. The offspring of first-cousin marriages. *Annals of Human Genetics*, 21, 191-221.
- Bouchard, G., Roy, R., and Casgrain, B., 1985, *Reconstruction automatique des familles: le système SOREP*. Chicoutimi, Université du Québec à Chicoutimi.
- Cook, R. and Hanslip, A., 1966, Mortality among offspring of consanguineous marriage in a rural area of East Jordan. *Journal of Tropical Pediatrics*, 11, 95-99.
- Cross, H.E., McKusick, V.A., 1970, Amish demography. *Social Biology*, 17, 83-101.
- De Braekeleer, M., 1991, Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). *Human Heredity*, 41, 141-146.
- De Braekeleer, M., 1992, Inbreeding and kinship in Saguenay-Lac-St-Jean: A study of newborn samples 1956-1971. *Annals of Human Biology*, 19, 115-124.
- De Braekeleer, M. and Ross, M., 1991, Inbreeding in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada): A study of Catholic Church dispensations 1842-1971. *Human Heredity*, 41, 379-384.

- Devi, A.R.R. and Rao, N.A., 1981, Consanguinity, fecundity, and post-natal mortality in Karnataka, South India. *Annals of Human Biology*, **8**, 469-472.
- Dronamraju, K.R. and Khan, P.M., 1963, A study of Andhra marriages. Consanguinity, caste, illiteracy, and bridal age. *Acta Genetica (Basel)*, **13**, 21-29.
- Eaton, J., Mayer, A., 1954, Man's capacity to reproduce. *Human Biology*, **25**, 1-58.
- Fraser, F.C. and Biddle, C.J., 1976, Estimating the risks for offspring of first-cousin matings. An approach. *American Journal of Human Genetics*, **28**, 522-526.
- Freire-Maia, N. and Azevedo, J.B.C., 1971, The inbreeding load in Brazilian Whites and Negroes as estimated with sib and cousin controls. *American Journal of Human Genetics*, **23**, 1-7.
- Freire-Maia, N., Chautard-Freire-Maia, E.A., de Aguiar-Wolter, I.P., da Graça Azevedo-Fialho, M., Barros de Azevedo, M., Krieger, H., Barbosa, C.A.A., Cat, I., Marinoni, L.P., Giraldi, D.J., Müller, V.S., and Monte-Serrat, I.S., 1983, Inbreeding studies in Brazilian schoolchildren. *American Journal of Medical Genetics*, **16**, 331-355.

- Fried, K. and Davies, M., 1974, Some effects on the offspring of uncle-niece marriage in the Moroccan Jewish community in Jerusalem. *American Journal of Human Genetics*, **26**, 65-72.
- Georges, A. and Jacquard, A., 1968, Effets de la consanguinité sur la mortalité infantile. Résultats d'une observation dans le département des Vosges. *Population*, **23**, 1055-1064.
- Hann, K.L., 1985, Inbreeding and fertility in a South Indian population. *Annals of Human Biology*, **12**, 267-274.
- John, T.J. and Jayabal, P., 1971, Foetal and child loss in relation to consanguinity in Southern India. *Indian Journal of Medical Research*, **59**, 1050-1053.
- Khlat, M., 1988, Consanguineous marriage and reproduction in Beirut, Lebanon. *American Journal of Human Genetics*, **43**, 188-196.
- Khlat, M. and Khoury, M., 1991, Inbreeding and diseases: Demographic, genetic, and epidemiologic perspectives. *Epidemiologic Reviews*, **13**, 28-41.
- Khoury, M.J., Cohen, B.H., Chase, G.A., and Diamond, E.L., 1987, An epidemiologic approach to the evaluation of the effect of inbreeding on prereproductive mortality. *American Journal of Epidemiology*, **125**, 251-262.

- Lindelius, R., 1980, Effects of parental consanguinity on mortality and reproductive function. *Human Heredity*, 3 0, 185-191.
- Marçallo, F.A., Freire-Maia, N., Azevedo, J.B.C., and Simoes, I.A., 1964, Inbreeding effect on mortality and morbidity in South Brazilian populations. *Annals of Human Genetics*, 2 7, 203-218.
- Ober, C.L., Martin, A.O., Simpson, J.L., Hauck, W.W., Amos, D.B., Kostyu, D.D., Fotino, M., and Allen, F.H.Jr., 1983, Shared HLA antigens and reproductive performance among Hutterites. *American Journal of Human Genetics*, 3 5, 994-1004.
- Philippe, P., 1974, Amenorrhea, intrauterine mortality and parental consanguinity in an isolated French Canadian population. *Human Biology*, 4 6, 405-424.
- Rao, P.S.S. and Inbaraj, S.G., 1977, Inbreeding effects on human reproduction in Tamil Nadu of South India. *Annals of Human Genetics*, 4 1, 87-98.
- Rao, P.S.S. and Inbaraj, S.G., 1979a, Trends in human reproductive wastage in relation to long-term practice of inbreeding. *Annals of Human Genetics*, 4 2, 401-413.
- Rao, P.S.S. and Inbaraj, S.G., 1979b, Inbreeding effects on fertility and sterility in southern India. *Journal of Medical Genetics*, 1 6, 24-31.

- Reddy, P.G., 1985, Effects of inbreeding on mortality: A study among three south Indian communities. *Human Biology*, **57**, 47-59.
- Reddy, V.R. and Rao, A.P., 1978a, Inbreeding effects in a coastal village and other parts of Andhra Pradesh. *Acta Genetica and Medica Gemellologica*, **27**, 89-93.
- Reddy, V.R. and Rao, A.P., 1978b, Effects of parental consanguinity on fertility, mortality and morbidity among the Pattusalis of Tirupati, South India. *Human Heredity*, **28**, 226-234.
- Saha, N., Hamad, R.E., and Mohamed, S., 1990, Inbreeding effects on reproductive outcome in a Sudanese population. *Human Heredity*, **40**, 208-212.
- Schull, W.J., 1958, Empirical risks in consanguineous marriages: Sex ratio, malformation, and viability. *American Journal of Human Genetics*, **10**, 294-343.
- Schull, W.J., Komatsu, I., Nagano, H., and Yamamoto, M., 1968, Hirado: Temporal trends in inbreeding and fertility. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **59**, 671-679.
- Schull, W.J., Nagano, H., Yamamoto, M., and Komatsu, I., 1970, The effects of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. I. Stillbirths and prereproductive mortality. *American Journal of Human Genetics*, **22**, 239-262.

- Schull, W.J. and Neel, J.V., 1972, The effects of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. V. Summary and interpretation. *American Journal of Human Genetics*, **24**, 425-453.
- Schull, W.J., Yanase, T., and Nemoto, H., 1962, Kuroshima: The impact of religion on an island's genetic heritage. *Human Biology*, **34**, 271-298.
- Scott-Emuakpor, A.B., 1974, The mutation load in an African population. I. An analysis of consanguineous marriages in Nigeria. *American Journal of Human Genetics*, **26**, 674-682.
- Slatis, H.M., Reis, R.H., and Hoene, R.E., 1958, Consanguineous marriages in the Chicago region. *American Journal of Human Genetics*, **10**, 446-464.
- Srikumari, C.R., Rajanikumari, J., and Rao, T.V., 1985, Variability of genetic load with changing socio-cultural environment. *Human Heredity*, **35**, 388-393.
- Sutter, J., 1958, Recherches sur les effets de la consanguinité chez l'homme. *Biologie Médicale*, **47**, 563-660.
- Towne, B. and Loeb, L.D., 1989, Effects of parental inbreeding and consanguinity on reproductive wastage. *American Journal of Human Genetics*, **45**, A250.



Yanase, T., Fujiki, N., Handa, Y., Yamaguchi, T., Kishimoto, K., Furusho, T., Tsuji, Y., and Tanaka, K., 1973, Genetic studies on inbreeding in some Japanese populations. XII. Studies on isolated populations. *Japanese Journal of Human Genetics*, 17, 332-366.

II.8 TABLES

**Table 1 Mean number of children by couple whose spouses are first-degree cousins (2:2) and in three control groups.**

Categories	Nr. of CM	Mean number of children (SD)				Statistics
		2:2	Controls 1	Controls 2	Controls 3	
All	251	7.52 (4.11)	7.46 (4.28)	7.43 (4.32)	7.72 (4.2)	F=0.24, p=0.87
1842-1871	2	8.0 (11.3)	12.0 (0.0)	7.5 (7.8)	9.0 (1.4)	
1872-1911	66	8.9 (4.1)	8.8 (4.6)	9.3 (4.1)	9.8 (4.0)	F=0.83, p=0.48
1912-1941	92	8.6 (3.4)	8.9 (4.2)	8.7 (4.3)	9.0 (4.0)	F=0.26, p=0.86
1942-1971	91	5.5 (3.9)	4.9 (2.7)	4.8 (3.0)	4.9 (2.9)	F=0.85, p=0.47
Bas-Saguenay	13	7.4 (2.6)	9.2 (3.8)	7.3 (2.9)	5.7 (3.7)	F=2.52, p=0.07
Haut-Saguenay	126	7.8 (4.2)	7.4 (4.6)	7.6 (4.6)	7.9 (4.2)	F=0.35, p=0.79
Lac-St-Jean	112	7.2 (4.1)	7.3 (4.0)	7.2 (4.1)	7.7 (4.2)	F=0.34, p=0.80
Rural parishes	121	7.4 (4.1)	8.0 (4.1)	7.9 (4.1)	7.7 (4.3)	F=0.42, p=0.74
Urban parishes	130	7.6 (4.2)	7.0 (4.4)	7.0 (4.5)	7.8 (4.1)	F=1.19, p=0.31

**Table 2 Mean number of children by couple whose spouses are first-degree cousins once removed (2:3) and in three control groups.**

Categories	Nr. of CM	Mean number of children (SD)				Statistics
		2:3	Controls 1	Controls 2	Controls 3	
All	358	7.8 (4.6)	7.8 (4.3)	8.0 (4.4)	7.6 (4.4)	F=0.42, p=0.74
1842-1871	7	10.3 (4.7)	9.6 (3.2)	8.9 (4.2)	10.1 (5.1)	F=0.16, p=0.92
1872-1911	87	9.9 (4.5)	9.8 (3.9)	10.1 (3.9)	9.6 (4.2)	F=0.26, p=0.86
1912-1941	136	8.8 (4.6)	9.2 (4.1)	9.5 (4.1)	8.9 (4.3)	F=0.79, p=0.50
1942-1971	128	5.3 (3.6)	4.9 (2.9)	4.9 (3.4)	4.8 (3.1)	F=0.61, p=0.61
Bas-Saguenay	44	6.6 (3.6)	7.9 (4.4)	6.5 (4.4)	6.6 (4.3)	F=1.17, p=0.32
Haut-Saguenay	143	7.9 (4.7)	7.9 (4.2)	8.0 (4.3)	7.6 (4.2)	F=0.21, p=0.89
Lac-St-Jean	171	8.1 (4.8)	7.7 (4.3)	8.4 (4.5)	7.9 (4.6)	F=0.78, p=0.51
Rural parishes	207	8.3 (4.6)	8.1 (4.2)	8.2 (4.3)	7.9 (4.4)	F=0.29, p=0.83
Urban parishes	151	7.3 (4.6)	7.4 (4.4)	7.7 (4.6)	7.3 (4.4)	F=0.29, p=0.83

**Table 3** Mean intervals between the marriage and the first birth, the first and last births, and consecutive consecutive births in the consanguineous groups (2:2 and 2:3) and in their respective control groups.

Categories	Mean interval in days (SD)				Statistics
	2:2	Controls 1	Controls 2	Controls 3	
Marriage-first birth	445 (675)	358 (646)	434 (613)	401 (307)	F=1.07, p=0.36
First - last births	4708 (2800)	4441 (2942)	4534 (2902)	4987 (2860)	F=1.75, p=0.15
Consecutive births	642 (250)	597 (406)	638 (259)	659 (232)	F=1.83, p=0.14
Categories	Mean interval in days (SD)				Statistics
	2:3	Controls 1	Controls 2	Controls 3	
Marriage-first birth	507 (529)	478 (544)	412 (423)	445 (504)	F=0.48, p=0.69
First - last births	4861 (3043)	4713 (3138)	4928 (2793)	4698 (3241)	F=0.48, p=0.69
Consecutive births	652 (323)	639 (317)	644 (265)	648 (290)	F=0.11, p=0.95

**Table 4 Levels of primary sterility among consanguineous and non-consanguineous marriages.**

Reference	Country	Type of consanguineous marriages	Nr. consanguineous marriages	Nr. non-consanguineous marriages	Nr. of sterile couples in consanguineous couples (in %)	Nr. of sterile couples in non consanguineous couples (in %)
1	Japan	All	238	1104	2.94	4.71
2	Japan	All	14	21	7.14	9.52
2	Japan	All	22	118	0.0	6.78
3	India	1:2	1841	6169	3.0	3.7
3	India	2:2	2886	6169	3.4	3.7
3	India	All	5459	6169	3.1	3.7
3	India	1:2	589	6378	2.6	4.8
3	India	2:2	1573	6378	4.3	4.8
3	India	All	2620	6378	3.6	4.8
4	India	All	722	1163	2.79	2.43
5	USA	All	109	83	15.6	13.25
6	Brazil	All	63	110	6.35	1.82
7	France	All	189	646	6.9	4.6
8	France	2:2	365	1445	7.9	5.8
8	France	2:3	93	1445	10.7 *	5.8
8	France	3:3	346	1445	11.2 *	5.8
This report	Canada	2:2	251	753	3.19	2.39
This report	Canada	2:3	358	1074	3.07	2.61

\* p<0.05

References to table 4.

1. Yanase et al 1973;
2. Schull et al 1962;
3. Rao and Inbaraj, 1977;
4. Hann, 1985;
5. Slatis et al 1958;
6. Marçallo et al 1964;
7. Georges and Jacquard, 1968;
8. Sutter, 1958.

**Table 5 Mean number of children by couple in consanguineous and non-consanguineous marriages.**

Reference	Country	Type of CM	Nr. CM	Nr. non-CM	Mean Nr. children in CM	Mean Nr. children in non CM	p
9	Israel	1:2	27	27	4.85	4.96	
10	India	1:2	19	535	2.84	3.71	NS
10	India	1:2	94	303	4.64	4.47	NS
11	India	1:2	416	2301	2.5	2.52	NS
4	India	1:2	71	447	3.07	4.07	< 0.01
3	India	1:2	1841	6169	5.28	5.43	
3	India	1:2	589	6378	5.56	5.64	
12	India	1:2	35	221	3.9	3.8	NS
This report	Canada	1:2	5	15	5.6	6.67	NS
13	India	1:2 & 2:2	53	48	5.05	3.43	< 0.05
14	Nigeria	1:2 & 2:2	240	229	3.2	2.6	
7	France	2:2	57	158	4.2	5.1	< 0.05
8	France	2:2	365	1445	2.86	2.83	
15	Sweden	2:2	20	10	7.5	6.7	
16	Sweden	2:2	32	126	5.8	5	
17	Turkey	2:2	4076	44625	4.21	4.18	
10	India	2:2	65	535	4.21	3.71	NS
10	India	2:2	101	303	4.23	4.47	NS
11	India	2:2	325	2301	2.43	2.52	NS
11	India	2:2	146	447	4.18	4.07	NS
3	India	2:2	2886	6169	5.77	5.43	
3	India	2:2	1573	6378	5.4	5.64	
12	India	2:2	80	221	3.9	3.6	< 0.05
18	India	2:2	50	90	4.14	3.57	NS
19	Japan	2:2	506	7140	4.55	4.00	
20	Jordan	2:2	347	525	4.55	4.73	NS
21	Kuwait	2:2	1512	2288	2.79	2.50	



Reference	Country	Type of CM	Nr. CM	Nr. non-CM	Mean Nr. children in CM	Mean Nr. children in non CM	p
22	Lebanon	2:2	77	820	3.58	3.23	< 0.001
22	Lebanon	2:2	320	1276	4.87	4.36	< 0.001
23	Sudan	2:2	458	340	4.29	3.57	< 0.05
24	Canada	2:2	58	58	3.88	3.88	NS
This report	Canada	2:2	251	753	7.52	7.54	NS
25	Brazil	95% 2:2			5.51	5.01	
7	France	2:3	13	41	3.3	4.4	< 0.05
8	France	2:3	93	1445	2.78	2.83	
12	India	2:3	21	221	4.1	3.8	< 0.05
19	Japan	2:3	157	7140	4.87	4.00	
This report	Canada	2:3	358	1074	7.85	7.81	NS
20	Jordan	2:3 & 3:3	225	525	4.56	4.73	NS
23	Sudan	2:3 & 3:3	128	340	4.35	3.57	< 0.05
21	Kuwait	2:3 & 3:3	1107	2288	2.87	2.5	
7	France	3:3	114	436	4.8	4.8	NS
8	France	3:3	346	1445	2.75	2.83	
16	Sweden	3:3	14	126	5.6	5	
11	India	3:3	179	2301	2.69	2.52	NS
19	Japan	3:3	253	7140	4.78	4.00	
24	Canada	3:3	27	27	4.96	3.44	
26	Italy	All	300	300	1.36	1.49	< 0.05
27	India	All	129	136	4.35	4.09	NS
2	Japan	All	14	21	5.29	4.81	NS
2	Japan	All	22	118	6.77	5.73	NS
6	Brazil	All	63	110	2.97	3.14	
28	Brazil	All	35	56	6.66	6.16	NS
28	Brazil	All	28	37	5.50	5.46	NS
5	USA	All	109	83	2.27	2.32	NS

CM : consanguineous marriages

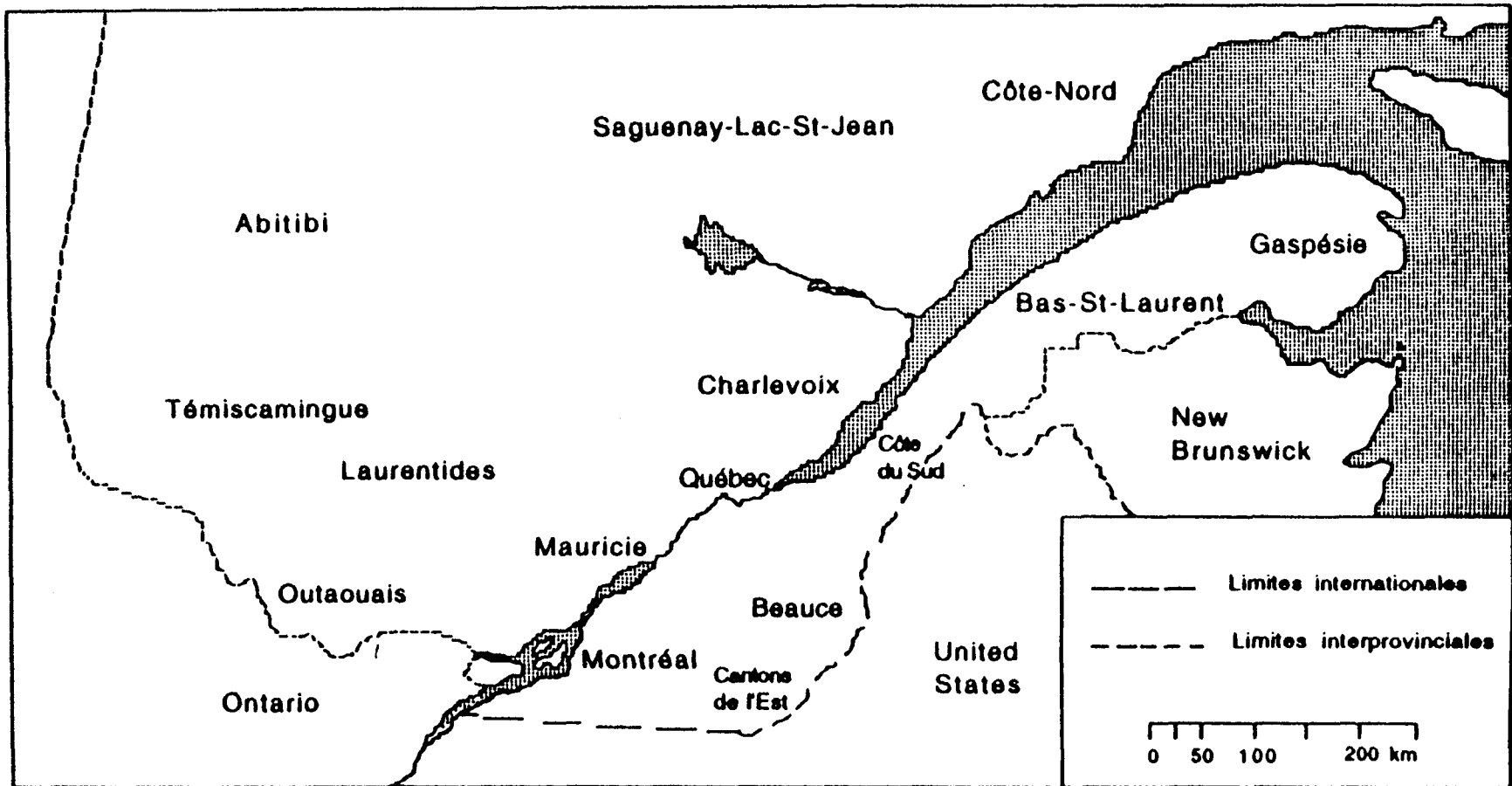
## References to table 5.

2. Schull et al 1962;
3. Rao and Inbaraj, 1977;
4. Hann, 1985;
5. Slatis et al 1958;
6. Marçallo et al 1964;
7. Georges and Jacquard, 1968;
8. Sutter, 1958;
9. Fried and Davies, 1974;
10. Srikumari et al 1985;
11. Devi and Rao, 1981;
12. Bai et al 1981;
13. Reddy and Rao, 1978a;
14. Scott-Emuakpor, 1974;
15. Book, 1957;
16. Lindelius, 1980;
17. Basaran et al 1989;
18. John and Jayabal, 1971;
19. Schull et al 1970;
20. Cook and Hanslip, 1966;
21. Al-Awadi et al 1986;
22. Khlal, 1988;
23. Saha et al 1990;
24. Fraser and Biddle, 1976;
25. Freire-Maia et al 1983;
26. Bigozzi et al 1970;

27. Reddy and Rao, 1978b;
28. Freire-Maia and Azevedo, 1971.

II.9. FIGURE

Figure II.1: Localisation of Saguenay Lac-Saint-Jean within the province of Quebec.



### CHAPITRE III

#### IMPACT DE LA CONSANGUINITÉ SUR LA MORTALITÉ AVANT L'ÂGE DE 15 ANS: UNE ÉTUDE CAS-TÉMOINS AU SAGUENAY LAC-SAINT-JEAN (QUÉBEC, CANADA) BASÉE SUR UN REGISTRE DE POPULATION 1838-1971

[Inbreeding effects on prereproductive mortality: A case-control study in Saguenay Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada) based on a population registry 1838-1971.]

Submitted for publication in "Annals of Human Biology"

### III.1 RÉSUMÉ

L'impact de la consanguinité sur la mortalité avant l'âge de 15 ans, à l'exclusion des avortements spontanés, a été étudié parmi les enfants de 251 mariages entre cousins (2:2) et 358 mariages entre cousins-petits cousins (2:3) célébrés au Saguenay Lac-Saint-Jean. Un groupe contrôle apparié aux caractéristiques démographiques et socio-économiques des couples consanguins a été créé. Les taux de mortalité ont été calculés à partir d'un registre informatisé de la population. Le taux de mortinatalité n'était pas significativement plus élevé parmi les groupes 2:2 et 2:3 que parmi leurs groupes de comparaison respectifs ( $p > 0,05$ ). La mortalité durant la première année de vie était significativement plus élevée dans les deux groupes consanguins ( $p < 0,01$ ) alors que la mortalité entre 1 et 15 ans ne l'était pas ( $p > 0,05$ ). Au Saguenay Lac-Saint-Jean, moins de 1% de la mortalité avant l'âge de 15 ans, excluant les avortements spontanés, peut être attribuée aux mariages consanguins. Ces résultats montrent que la consanguinité a un impact très limité sur la mortalité infantile et sont comparables à ceux obtenus dans la plupart des études publiées à ce jour.



### III.2 ABSTRACT

Effects of inbreeding on the prereproductive mortality, excluding spontaneous abortions, were investigated among offspring of 251 marriages between first-degree cousins (2:2) and 358 marriages between first-degree cousins once removed (2:3) from Saguenay Lac-Saint-Jean. A control group matched on the demographic and socioeconomic characteristics of the consanguineous marriages was created. The mortality rates were calculated from a computerized population registry. The stillbirth rate was not significantly higher in the 2:2 and 2:3 groups compared with their respective control groups ( $p>0.05$ ). Mortality during the first year was significantly higher in both consanguineous groups ( $p<0.01$ ) whereas mortality between 1 and 15 years was not ( $p>0.05$ ). In Saguenay Lac-Saint-Jean, less than 1% of the prereproductive mortality, excluding spontaneous abortions, can be attributed to consanguineous marriages. This study is in agreement with previous reports that showed that inbreeding had a minor impact on prereproductive mortality.

### III.3 INTRODUCTION

It has long been assumed that inbreeding is deleterious due to the increase in homozygous recessive lethal genes in the offspring. Indeed, many studies have found higher rates of prenatal and/or postnatal mortality among the inbred offspring than among the non-inbreds (Schull 1958, Cook and Hanslip 1966, Bigozzi, Conti, Guazzelli, Montali and Salti 1970, Tanaka 1973, Scott-Emuakpor 1974, Reddy and Rao 1978a, Reddy and Rao 1978b, Rao and Inbaraj 1979a, Rao and Inbaraj 1979b, Bai, John and Subramaniam 1981, Freire-Maia, Chautard-Freire-Maia, de Aguiar-Wolter, da Graça Azevedo-Fialho, Barros de Azevedo, Krieger, Barbosa, Cat, Marinoni, Giraldo, Müller and Monte-Serrat 1983, Magnus, Berg and Bjerkedal 1985, Reddy 1985, Basaran, Hassa, Basaran, Artan, Stevenson and Sayli 1989, Guz, Dedeoglu and Luleci 1989, Kulkarni and Kurian 1990).

However, other studies have found no inbreeding effect on prenatal and/or postnatal mortality (Schull 1958, Schull, Yanase and Nemoto 1962, Marçallo, Freire-Maia, Azevedo and Simoes 1964, Freire-Maia, Guaraciaba and Quelce-Salgado 1964, Georges and Jacquard 1968, John and Jayabal 1971, Yanase, Fujiki, Handa, Yamaguchi, Kishimoto, Furusho, Tsuji and Tanaka 1973, Chakraborty and Chakravarti 1977, Srikumari, Rajanikumari and Rao 1985, Al-Awadi, Naguib, Moussa, Farag, Teebi and El-Khalifa 1986, Saha, Hamad and Mohamed 1990).

Furthermore, the magnitude of inbreeding effect is still debated but appears to be low (Schull and Neel 1965, Cavalli-Sforza and Bodmer

1971, Khoury, Cohen, Chase and Diamond 1987a, Khoury, Cohen, Newill, Bias and McKusick 1987b).

These discordant results can be the consequence of the great diversity of the methods used and a lack of appropriateness of the controls (Bittles, Mason, Greene and Rao 1991, Khlal and Khoury 1991, Rao and Inbaraj 1979a). Most of the studies have used a "population" approach, dividing a given population into two groups, one consanguineous, the other non-consanguineous (Schull 1958, Sutter 1958, Cook and Hanslip 1966, John and Jayabal 1971, Tanaka 1973, Reddy and Rao 1978b, Rao and Inbaraj 1979b, Bai et al 1981, Freire-Maia et al 1983, Magnus et al 1985, Srikumari et al 1985, Al-Awadi et al 1986, Khlal 1988, Basaran et al 1989, Guz et al 1989, Saha et al 1990). Only a few studies have used a "case-control" approach, having tried to adequately match the controls on the consanguineous marriages (Bigozzi et al 1970, Fried and Davies 1974, Fraser and Biddle 1976).

Recently, we reported no significant difference in the rate of primary sterility and fertility in 614 consanguineous marriages from Saguenay Lac-Saint-Lac (SLSJ) compared to 1842 non-consanguineous couples matched on demographic and socioeconomic characteristics (Emond and De Braekeleer, submitted, 1992). The present study analyzes the stillbirth and childhood mortality (up to age 15) in the offspring of the 609 marriages between first-degree cousins (2:2) and first-degree cousins once removed (2:3) and compares the results to those obtained for the non-consanguineous couples. The relative risk and the attributable risk of mortality due to inbreeding are also calculated.

### III.4 MATERIAL AND METHODS

The population under study and the methodology have been described in full details in a previous report (Emond and De Braekeleer, submitted, 1992). Briefly, 251 marriages between first-degree cousins (2:2) and 358 marriages between first-degree cousins once removed (2:3) which had a complete reproductive history were included in the present study.

One control group containing 3 non-consanguineous marriages matched to each consanguineous marriage was created using the computerized SLSJ population registry. The matching criteria were to be French Canadians of Catholic faith, to be married within the same parish and year, and to have the same socioeconomic status.

Data on mortality were extracted from the SLSJ population registry and computerized in a dataset. All the deaths up to age 15, including the stillbirths, were recorded. For analysis purposes, they were divided in 8 categories: stillbirths, livebirths deceased during the first 24 hours, deaths between 2 and 7 days, deaths between 8 and 30 days, deaths between 1 month and 1 year, deaths between 1 year 1 day and 5 years, deaths between 5 years 1 day and 10 years, and deaths between 10 years 1 day and 15 years.

The statistical analyses were performed using the chi-square test. The relative risk, that is the ratio of mortality in the consanguineous group versus the non-consanguineous group, was

calculated using

$$RR = R_c/R_{nc} \quad (1)$$

where  $R_c$  and  $R_{nc}$  are the risk among offspring of consanguineous and non-consanguineous parents respectively (Khoury, Cohen, Chase and Diamond 1987a, Freire-Maia 1990a, Khlát and Khoury 1991). The attributable risk, that is the fraction of mortality in a population that is a consequence of the consanguineous unions, can be derived from (1) and was calculated using

$$AR = p(RR - 1)/1 + p(RR - 1)$$

where  $p$  is the frequency of consanguineous unions in the population (Levin 1957, Levin and Bertell 1978, Khoury, Cohen, Chase and Diamond 1987a, Freire-Maia 1990a, Khlát and Khoury 1991).

### III.5 RESULTS

Table 1 shows the rates of mortality among offspring of couples who were first-degree cousins (2:2) or first-degree cousins once removed (2:3) and their respective control groups for each of the 8 categories considered. No significant difference was found in the stillbirth rate in either consanguineous group compared to their controls ( $p > 0.05$ ). Significant differences were found in some categories, all of them relating to deaths occurring during the first

year. Therefore, mortality occurring during the first year of life (infant mortality) was significantly higher in both consanguineous groups than in the non-consanguineous groups ( $p < 0.01$ ) while mortality between 1 and 15 years of age (childhood mortality) was not ( $p > 0.05$ ) (Table 1). The rates of total mortality (up to age 15) were also significantly increased in both consanguineous groups ( $p < 0.01$ ) (Table 1). The infant mortality was significantly higher among offspring of 2:2 marriages than among 2:3 couples ( $X^2 = 4.25$ ,  $p = 0.039$ ) whereas no difference was found in the childhood mortality between both groups ( $X^2 = 1.2$ ,  $p = 0.66$ ).

Table 2 shows the relative risk and the attributable risk of mortality among offspring of consanguineous marriages. The RR of dying during the first year or between 1 and 15 years was higher among children of 2:2 marriages than among those of 2:3 marriages, the highest relative risk being observed for infant mortality. The frequencies of 2:2 and 2:3 marriages in the SLSJ region during the period 1842-1971 were 0.52% and 0.68% respectively (De Braekeleer and Ross 1991). Therefore, the attributable risks due to first-degree and first-degree once removed marriages on mortality were less than 1%. The AR due to 2:3 marriages was lower than the AR calculated for 2:2 marriages because the relative risk was lower.

### III.6 DISCUSSION

The present study has several advantages over those previously published but it has also some limitations. Some of these advantages and limitations have already been analyzed in full details in a previous report on inbreeding and fertility (Emond and De Braekeleer, submitted, 1992).

Most of the studies published thus far relied on parental interviews. This introduced the possibility of a recall bias, mainly by underreporting spontaneous abortions, stillbirths and liveborn children who died soon after birth, the extent of which having been possibly different in the several consanguineous and non-consanguineous groups (Khoury et al 1987a, Khlal and Khoury 1991). In the majority of these studies, the issue of confounding has not been addressed. This could have been done by use of multivariate analysis or by choosing appropriate control groups (Khoury et al 1987a, Bittles et al 1991, Khlal and Khoury 1991).

The present study relied on a population registry that was used to create the control groups and to determine not only the rate of mortality but also the age at death of the offspring. This allowed the non-consanguineous couples to be matched on the demographic and socioeconomic characteristics of the consanguineous couples, therefore removing several confounding factors. Data on mortality was extracted from death records, thus eliminating the recall bias.

It should be reminded that such a computerized population register is not free of errors (births and deaths not recorded, children assigned to wrong parents because of mistakes in family reconstruction or adoptions). However, it is likely that these errors occurred at a similar rate in the consanguineous and non-consanguineous families.

The use of the SLSJ population register had two limitations. The rate of spontaneous abortions could not be calculated since, obviously, they were not recorded in the registry. Furthermore, the causes of death were not included in the records, preventing a study on genetic versus non genetic causes to be conducted.

Comparisons between studies can also be difficult because of the several approaches used and differences in the categories of mortality considered (Schull 1958, Georges and Jacquard 1968, John and Jayabal 1971, Scott-Emuakpor 1974, Reddy and Rao 1978a, Bai et al 1981, Reddy 1985, Magnus et al 1985). Table 3 shows the results obtained in the most important studies on prereproductive mortality published thus far. Only 5 categories have been considered: spontaneous abortions, stillbirths, deaths during the first month, deaths during the first year, and deaths during the first 20 years. The results are given in terms of statistical significance ( $p \leq 0.05 = S$  [significant] or  $p > 0.05 = NS$  [not significant]). Two observations can be made. First, most of the studies reported a significant effect of inbreeding on the offspring mortality, but to a lesser extent on spontaneous abortions and stillbirths. Second, there is a declining trend, although limited, of the impact of inbreeding on prereproductive mortality when considering offspring of 1:2, 2:2, 2:3,



and 3:3 marriages successively. The present study is in agreement with those previously published reports, that is no effect on stillbirth rate, a significant increase in the death rates of liveborn children of 2:2 and 2:3 couples and a greater effect on offspring of 2:2 couples than 2:3 couples.

The same conclusions had already been reached by Khoury et al (1987a) who calculated the median relative risks for various categories of mortality for offspring of consanguineous marriages compared with offspring of non-consanguineous marriages taken from 31 published studies. They observed that regions with prolonged and high levels of inbreeding, such as India, Brazil and Japan, had lower relative risks than regions with lower inbreeding levels. They also calculated the attributable risks for the effects of consanguineous marriages. In regions with low inbreeding levels (2:2 marriages less than 1%), less than 1% of mortality in the prereproductive period could be attributed to consanguineous marriages. In regions with higher inbreeding levels (consanguineous marriages accounting for 1 to 15% of the total), attributable risks were less than 5% (Khoury et al 1987a).

A study conducted in two regions of Brazil with different inbreeding levels using the same epidemiological approach showed that the relative risk for prereproductive mortality was dependent upon the type of consanguineous marriages, the RR being higher in 1:2 than in 2:2 and 3:3 (Freire-Maia 1990b). Furthermore, the attributable risks were 0.22% in the region where inbreeding was the lowest ( $\alpha = 0.0003$ ) and 3.05% in the region where inbreeding was the highest ( $\alpha = 0.0039$ )

(Freire-Maia 1990b).

In the present study, 0.19% of the overall mortality can be attributed to the 2:2 and 2:3 marriages which represented 1.2% of the 83,475 marriages celebrated in SLSJ from 1838 to 1971 (De Braekeleer and Ross 1991). A total of 2254 other marriages required at least one dispensation for consanguinity during the same period. Among them, there were only 11 marriages between uncle and niece, but 1731 marriages between second-degree cousins (3:3) (De Braekeleer and Ross 1991). Even if we assume that the relative risk for all the consanguineous marriages having taken place in SLSJ ( $3258/83475 = 3.9\%$ ) is the same as the value obtained for 2:2 and 2:3 marriages, the attributable risk for the inbreeding effect in SLSJ would be 0.43%. This value is presumably overestimated since it is likely that, as shown in other regions, the RR associated with 3:3 marriages (which represent 53% of the consanguineous marriages) in SLSJ is lower than the value calculated for 2:2 and 2:3 marriages (Khoury et al 1987a; Freire-Maia 1990b).

In conclusion, this study is in agreement with previous reports (Khoury et al 1987a; Freire-Maia 1990b, Bittles et al 1991) that showed that inbreeding had a minor impact on prereproductive mortality.

### III.7 REFERENCES

- Al-Awadi, S.A., Naguib, K.K., Moussa, M.A., Farag, T.I., Teebi, A.S., and El-Khalifa, M.Y., 1986, The effect of consanguineous marriages on reproductive wastage. *Clinical Genetics*, **29**, 384-388.
- Bai, P.V.A., John, T.J., and Subramaniam, V.R., 1981, Reproductive wastage and developmental disorders in relation to consanguinity in South India. *Tropical and Geographical Medicine*, **33**, 275-280.
- Basaran, N., Hassa, H., Basaran, A., Artan, S., Stevenson, J.D., and Sayli, B.S., 1989, The effect of consanguinity on the reproductive wastage in the Turkish population. *Clinical Genetics*, **36**, 168-173.
- Bigozzi, U., Conti, C., Guazzelli, R., Montali, E., and Salti, F., 1970, Morbilità e mortalità nella prole di 300 coppie di coniugi consanguinei nel comune di Firenze. *Acta Genetica and Medica Gemellologica*, **19**, 515-528.
- Bittles, A.H., Mason, W.M., Greene, J., and Rao, N.A., 1991, Reproductive behavior and health in consanguineous marriages. *Science*, **252**, 789-794.
- Cavalli-Sforza, L.L., and Bodmer, W.F., 1971, The genetics of human populations. (San Francisco: W.H. Freeman and Co.).

- Chakraborty, R. and Chakravarti, A., 1977, On consanguineous marriages and the genetic load. *Human Genetics*, **3 6**, 47-54.
- Cook, R. and Hanslip, A., 1966, Mortality among offspring of consanguineous marriage in a rural area of East Jordan. *Journal of Tropical Pediatrics*, **1 1**, 95-99.
- Devi, A.R.R. and Rao, N.A., 1981, Consanguinity, fecundity, and post-natal mortality in Karnataka, South India. *Annals of Human Biology*, **8**, 469-472.
- Fraser, F.C. and Biddle, C.J., 1976, Estimating the risks for offspring of first-cousin matings. An approach. *American Journal of Human Genetics*, **2 8**, 522-526.
- Freire-Maia, N., 1990a, Five landmarks in inbreeding studies. *American Journal of Medical Genetics*, **3 5**, 118-120.
- Freire-Maia, N., 1990b, Genetic effects in Brazilian populations due to consanguineous marriages. *American Journal of Medical Genetics*, **3 5**, 115-117.
- Freire-Maia, N. and Azevedo, J.B.C., 1971, The inbreeding load in Brazilian Whites and Negroes as estimated with sib and cousin controls. *American Journal of Human Genetics*, **2 3**, 1-7.

- Freire-Maia, N., Chautard-Freire-Maia, E.A., de Aguiar-Wolter, I.P., da Graça Azevedo-Fialho, M., Barros de Azevedo, M., Krieger, H., Barbosa, C.A.A., Cat, I., Marinoni, L.P., Giraldi, D.J., Müller, V.S., and Monte-Serrat, I.S., 1983, Inbreeding studies in Brazilian schoolchildren. *American Journal of Medical Genetics*, **16**, 331-355.
- Freire-Maia, N., Guaraciaba, M.A., and Quelce-Salgado, A., 1964, The genetical load in the Bauru Japanese isolate in Brazil. *Annals of Human Genetics*, **27**, 329-339.
- Fried, K. and Davies, M., 1974, Some effects on the offspring of uncle-niece marriage in the Moroccan Jewish community in Jerusalem. *American Journal of Human Genetics*, **26**, 65-72.
- Georges, A. and Jacquard, A., 1968, Effets de la consanguinité sur la mortalité infantile. Résultats d'une observation dans le département des Vosges. *Population*, **23**, 1055-1064.
- Ghosh, A.K. and Majumder, P.P., 1979, Genetic load in an isolated tribal population of South India. *Human Genetics*, **51**, 203-208.
- Guz, K., Dedeoglu, N., and Luleci, G., 1989, The frequency and medical effects of consanguineous marriages in Antalya, Turkey. *Hereditas*, **111**, 79-83.

- Hann, K.L., 1985, Inbreeding and fertility in a South Indian population. *Annals of Human Biology*, **12**, 267-274.
- John, T.J. and Jayabal, P., 1971, Foetal and child loss in relation to consanguinity in Southern India. *Indian Journal of Medical Research*, **59**, 1050-1053.
- Khlat, M., 1988, Consanguineous marriage and reproduction in Beirut, Lebanon. *American Journal of Human Genetics*, **43**, 188-196.
- Khlat, M. and Khoury, M., 1991, Inbreeding and diseases: Demographic, genetic, and epidemiologic perspectives. *Epidemiologic Reviews*, **13**, 28-41.
- Khoury, M.J., Cohen, B.H., Chase, G.A., and Diamond, E.L., 1987a, An epidemiologic approach to the evaluation of the effect of inbreeding on prereproductive mortality. *American Journal of Epidemiology*, **125**, 251-262.
- Khoury, M.J., Cohen, B.H., Newill, C.A., Bias, W., and McKusick, V.A., 1987b, Inbreeding and prereproductive mortality in the Old Order Amish. II. Genealogic epidemiology of prereproductive mortality. *American Journal of Epidemiology*, **125**, 462-472.
- Kulkarni, M.L. and Kurian, M., 1990, Consanguinity and its effect on fetal growth and development: A south Indian study. *Journal of Medical Genetics*, **27**, 348-352.

- Levin, M.L., 1957, The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio Internazionale Contra Cancer*, **9**, 531-541.
- Levin, M.L., and Bertell, R., 1978, Re:"Simple estimation of population attributable risk from case-control studies", *American Journal of Epidemiology* , **108**, 78-79.
- Magnus, P., Berg, K., and Bjerkedal, T., 1985, Association of parental consanguinity with decreased birth weight and increased rate of early death and congenital malformations. *Clinical Genetics*, **28**, 335-342.
- Marçallo, F.A., Freire-Maia, N., Azevedo, J.B.C., and Simoes, I.A., 1964, Inbreeding effect on mortality and morbidity in South Brazilian populations. *Annals of Human Genetics*, **27**, 203-218.
- Rao, P.S.S. and Inbaraj, S.G., 1979a, Inbreeding effects on fertility and sterility in southern India. *Journal of Medical Genetics*, **16**, 24-31.
- Rao, P.S.S. and Inbaraj, S.G., 1979b, Trends in human reproductive wastage in relation to long-term practice of inbreeding. *Annals of Human Genetics*, **42**, 401-413.
- Reddy, P.G., 1985, Effects of inbreeding on mortality: A study among three South Indian communities. *Human Biology*, **57**, 47-59.

- Reddy, V.R. and Rao, A.P., 1978a, Effects of parental consanguinity on fertility, mortality and morbidity among the Pattusalis of Tirupati, South India. *Human Heredity*, **28**, 226-234.
- Reddy, V.R. and Rao, A.P., 1978b, Inbreeding effects in a coastal village and other parts of Andhra Pradesh. *Acta Genetica and Medica Gemellologica*, **27**, 89-93.
- Saha, N., Hamad, R.E., and Mohamed, S., 1990, Inbreeding effects on reproductive outcome in a Sudanese population. *Human Heredity*, **40**, 208-212.
- Schull, W.J., 1958, Empirical risks in consanguineous marriages: Sex ratio, malformation, and viability. *American Journal of Human Genetics*, **10**, 294-343.
- Schull, W.J., and Neel, J.V., 1965, The effects of inbreeding on Japanese children. (New York: Harper & Row).
- Schull, W.J., Yanase, T., and Nemoto, H., 1962, Kuroshima: The impact of religion on an island's genetic heritage. *Human Biology*, **34**, 271-298.
- Schull, W.J., Nagano, H., Yamamoto, M., and Komatsu, I., 1970, The effects of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. I. Stillbirths and prereproductive mortality. *American Journal of Human Genetics*, **22**, 239-262.



- Scott-Emuakpor, A.B., 1974, The mutation load in an African population. I. An analysis of consanguineous marriages in Nigeria. *American Journal of Human Genetics*, 26, 674-682.
- Slatis, H.M., Reis, R.H., and Hoene, R.E., 1958, Consanguineous marriages in the Chicago region. *American Journal of Human Genetics*, 10, 446-464.
- Srikumari, C.R., Rajanikumari, J., and Rao, T.V., 1985, Variability of genetic load with changing socio-cultural environment. *Human Heredity*, 35, 388-393.
- Sutter, J., 1958, Recherches sur les effets de la consanguinité chez l'homme. *Biologie Médicale*, 47, 563-660.
- Tanaka, K., 1973, Genetic studies on inbreeding in some Japanese populations. XI. Effects of inbreeding on mortality in Shizuoka. *Japanese Journal of Human Genetics*, 17, 319-331.
- Yanase, T., Fujiki, N., Handa, Y., Yamaguchi, T., Kishimoto, K., Furusho, T., Tsuji, Y., and Tanaka, K., 1973, Genetic studies on inbreeding in some Japanese populations. XII. Studies on isolated populations. *Japanese Journal of Human Genetics*, 17, 332-366.

III.8 TABLES

**Table 1. Mortality rates among offspring of consanguineous and non-consanguineous couples.**

	<b>2:2</b>	<b>2:2 controls</b>	<b>2:3</b>	<b>2:3 controls</b>
<b>Number of couples</b>	251	753	358	1074
<b>Number of children</b>	1887	5673	2805	8392
<b>Stillbirths %</b>	1.27	1.66	1.64	1.26
<b>&lt; 1 day %</b>	3.07	3.17	2.96	3.21
<b>1 - 7 days %</b>	2.60 *	1.43	1.28	1.20
<b>8 days - 1 month %</b>	2.38 ***	1.69	1.68	1.48
<b>1 month- 1 year %</b>	7.15 ***	5.92	7.16 *	5.49
<b>1 - 5 years %</b>	3.50	3.08	3.42	3.21
<b>5 - 10 years %</b>	1.17	0.97	1.07	1.00
<b>10 - 15 years %</b>	0.58	0.49	0.46	0.60
<b>Mortality &lt; 1 an</b>	15.21 *	12.22	13.08 **	11.39
<b>Mortality &gt; 1 an</b>	5.25	4.55	4.96	4.80
<b>Total mortality</b>	21.73 **	18.42	19.68 **	17.46

\*  $p \leq 0.001$

\*\*  $0.001 < p \leq 0.01$

\*\*\*  $0.05 < p < 0.06$

**Table 2. Relative risk and attributable risk of mortality among offspring of consanguineous marriages.**

Category	RR (range 95% CI)	AR (in %)
<b>Mortality under 1 year (excluding stillbirths)</b>		
2:2/controls	1.24 (1.11-1.50)	0.131
2:3/controls	1.17 (1.03-1.33)	0.104
Consanguineous/controls	1.22 (1.11-1.34)	0.208
<b>Mortality between 1 and 15 years</b>		
2:2/controls	1.16 (0.92-1.47)	0.077
2:3/controls	1.03 (0.85-1.26)	0.020
Consanguineous/controls	1.08 (0.93-1.26)	0.087
<b>Total mortality</b>		
2:2/controls	1.23 (1.08-1.40)	0.107
2:3/controls	1.16 (1.04-1.29)	0.098
Consanguineous/controls	1.19 (1.09-1.29)	0.186

**Table 3. Comparison of the results obtained in 5 mortality categories in several surveys conducted in different countries by type of consanguineous marriages.**

Reference	Country	Type of CM	Nr. of CM	Nr. of non CM	SA	SB	< 1month	<1 year	< 20 years
1	Israel	1:2	27	27					S *
2	India	1:2	416	2301					NS *
3	India	1:2	540	2718		S			
4	India	1:2	1841	6169		S	S	S	
4	India	1:2	589	6378		NS	S	S	
5	India	1:2	35	221	S	NS	S	S	S **
6	India	1:2	21	90	NS			NS	NS **
7	India	1:2	19	535	NS	NS			NS *
7	India	1:2	94	303	NS	NS			NS *
8	Nigeria	1:2	23	22		S			NS *
9	India	1:2 & 2:2	53	48	S	S		S	
10	Japan	2:2	2866	64569		NS	S	S	S ***
11	Japan	2:2	506	7140		NS			S *
12	Japan	2:2			S	NS		NS	NS **
12	Japan	2:2			S	NS		S	S **
12	Japan	2:2			S	NS		S	S **
13	Japan	2:2						S	
2	India	2:2	325	2301					NS **
3	India	2:2	372	2718		S			
14	India	2:2	146	447	NS	NS			
4	India	2:2	2886	6169		S	S	S	
4	India	2:2	1573	6378		NS	S	S	
5	India	2:2	80	221	NS	NS	NS	S	S **
6	India	2:2	50	90	NS			S	

Reference	Country	Type of CM	Nr. of CM	Nr. of non CM	SA	SB	< 1month	<1 year	< 20 years
7	India	2:2	65	535	NS	NS			NS *
7	India	2:2	101	303	NS				NS *
15	Kuwait	2:2	1512	2288	NS	NS	NS		NS *
16	Lebanon	2:2	397	2096					S *
17	Jordan	2:2	347	525				S	
18	Turkey	2:2	398	1688	S	S		S	S **
19	Sudan	2:2	458	340	NS	NS	NS		S **
20	Norway	2:2				S	S	S	
21	France	2:2	57	158		NS	NS	NS	
22	France	2:2	134	485		S	S	S	
22	France	2:2	111	473		S	S	S	
22	France	2:2	120	487		S	S	S	
This report	Canada	2:2	251	753		NS	S	S	S ****
10	Japan	2:3	846	64569		NS	NS		
12	Japan	2:3			S	S		S	S **
12	Japan	2:3			S			S	S **
12	Japan	2:3			S	NS		NS	NS **
13	Japan	2:3						S	
5	India	2:3	21	221	NS	NS	S	S	S **
22	France	2:3	22	485		NS	NS	NS	
22	France	2:3	27	473		S	S	S	
22	France	2:3	44	487		S	S	NS	
This report	Canada	2:3	358	1074		NS	NS	S	S ****
15	Kuwait	2:3 & 3:3	1107	2208	NS	NS	NS		
19	Sudan	2:3 & 3:3	128	340	NS	NS	NS		S **
10	Japan	3:3	1183	64569		NS	NS	NS	
12	Japan	3:3			NS	NS		S	S **
12	Japan	3:3			NS	NS		S	S **
12	Japan	3:3			S	NS		NS	NS **
13	Japan	3:3						S	

Reference	Country	Type of CM	Nr. of CM	Nr. of non CM	SA	SB	< 1month	<1 year	< 20 years
23	Canada	3:3	27	27	NS			S	
21	France	3:3	114	436		NS	NS	NS	
22	France	3:3	106	485		S	NS	S	
22	France	3:3	140	473		NS	S	S	
22	France	3:3	100	487		NS	S	S	
13	Japan	All							NS *
24	Japan	All	14	21					NS *
24	Japan	All	22	118					NS *
25	India	All	1155	1369				S	S ****
26	India	All	129	136	NS	NS			S *
27	India	All	57	392				NS	NS *
8	Nigeria	All	240	229	S				S *
28	USA	All	109	83	NS	NS			S **
29	Brazil	All			S	S			S *
30	Brazil	All	20	57	NS	NS			NS *
31	Brazil	All	63	110	NS	NS	NS	NS	S *
32	Brazil	All	35	56	S	NS			S *
32	Brazil	All	28	37	S	NS			S *
33	Italy	All	300	300	S	NS			S **

CM: consanguineous marriages

SA: spontaneous abortion

SB: stillbirth

\* less than 20 years

\*\* less than 10 years

\*\*\* less than 8 years

\*\*\*\* less than 15 years

S: result statistically significant ( $p \leq 0.05$ )

NS: result not statistically significant ( $p > 0.05$ )

1:2 marriages between uncle-niece

2:2 marriages between first-degree cousins

2:3 marriages between first-degree cousins once removed

3:3 marriages between second-degree cousins

## References to table 3.

- 1.Fried and Davies 1974
- 2.Devi and Rao 1981
- 3.Kulkarni and Kurian 1990
- 4.Rao and Inbaraj 1979b
- 5.Bai et al 1981
- 6.John and Jayabal 1971
- 7.Srikumari et al 1985
- 8.Scott-Emuakpor 1974
- 9.Reddy and Rao 1978b
- 10.Schull 1958
- 11.Schull et al 1970
- 12.Tanaka 1973
- 13.Yanase et al 1973
- 14.Hann 1985
- 15.Al-Awadi et al 1986
- 16.Khlat 1988
- 17.Cook and Hanslip 1966
- 18.Basaran et al 1989
- 19.Saha et al 1990
- 20.Magnus et al 1985
- 21.Georges and Jacquard 1968
- 22.Sutter 1958
- 23.Fraser and Biddle 1976
- 24.Schull et al 1962
- 25.Reddy 1985



- 26.Reddy and Rao 1978a
- 27.Ghosh and Majumder 1979
- 28.Slatis et al 1958
- 29.Freire-Maia et al 1983
- 30.Freire-Maia et al 1964
- 31.Marçallo et al 1964
- 32.Freire-Maia and Azevedo 1971
- 33.Bigozzi et al 1970

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Au terme de cette recherche, il est évident que la consanguinité a eu un impact extrêmement limité sur la fécondité et la mortalité infantile au Saguenay Lac-Saint-Jean.

En effet, nos résultats ont montré que le degré de stérilité primaire était semblable dans les groupes consanguins et non consanguins. Le nombre moyen d'enfants dans les trois groupes consanguins considérés n'était pas statistiquement différent de celui trouvé dans leurs groupes contrôles respectifs. Le taux de mortinatalité n'était pas significativement plus élevé parmi les groupes 2:2 et 2:3 par rapport à leurs groupes contrôles respectifs. La mortalité durant la première année de vie était significativement plus élevée dans les deux groupes consanguins ( $p < 0,01$ ) alors que la mortalité entre 1 et 15 ans ne l'était pas. Moins de 1% de la mortalité avant l'âge de 15 ans, excluant les avortements spontanés, pouvait être attribuée aux mariages consanguins.

Il ressort de cette étude que les résultats obtenus au Saguenay Lac-Saint-Jean sont comparables à ceux obtenus dans presque toutes les études publiées à ce jour dans diverses populations.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Al-Awadi SA, Naguib KK, Moussa MA, Farag TI, Teebi AS, El-Khalifa MY (1986) The effect of consanguineous marriages on reproductive wastage. Clin Genet 29: 384-388.

Bai PVA, John TJ, Subramaniam, VR (1981) Reproductive wastage and developmental disorders in relation to consanguinity in South India. Trop Geograph Med 33: 275-280.

Basaran N, Hassa H, Basaran A, Artan S, Stevenson, JD, Sayli BS (1989) The effect of consanguinity on the reproductive wastage in the Turkish population. Clin Genet 36: 168-173.

Bigozzi U, Conti C, Guazzelli R, Montali E, Salti F (1970) Morbilità e mortalità nella prole di 300 coppie di coniugi consanguinei nel comune di Firenze. Acta Genet Med Gemelloi 19: 515-528.

Bittles AH, Mason WM, Greene J, Rao NA (1991) Reproductive behavior and health in consanguineous marriages. Science 252: 789-794.

- Book JA (1957) Genetical investigations in a North Swedish population. The offspring of first-cousin marriages. *Ann Hum Genet* 21: 191-221.
- Charbonneau H, Robert H (1987) The French origin of the Canadian population 1608-1795. In: Harris RC, Matthews G (eds) *Historical Atlas of Canada, volume 1*. University of Toronto Press, Toronto, pp 118-119.
- Cook R, Hanslip A (1966) Mortality among offspring of consanguineous marriage in a rural area of East Jordan. *J Trop Pediatr* 11: 95-99.
- De Braekeleer M (1991) Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). *Hum Hered* 41: 141-146.
- De Braekeleer M (1992) Inbreeding and kinship in Saguenay-Lac-St-Jean: A study of newborn samples 1956-1971. *Ann Hum Biol* 19: 115-124.
- De Braekeleer M, Dao T-N (1989a) L'histoire des maladies héréditaires au Saguenay-Lac-Saint-Jean: des origines à aujourd'hui. *Saguenayensia* 31: 4-12.
- De Braekeleer M, Dao T-N (1989b) L'histoire des maladies héréditaires au Saguenay-Lac-Saint-Jean: présent et futur. *Saguenayensia* 31: 33-38.

- De Braekeleer M, Gauthier S (1991) Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada): Incidence, inbreeding and kinship. Annual Meeting of the European Society of Human Genetics, p.159.
- De Braekeleer M, Ross M (1991) Inbreeding in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada): A study of Catholic Church dispensations 1842-1971. Hum Hered 41: 379-384.
- De Braekeleer M, Bouchard G, Gradie M (1991) Consanguinité et parenté au Saguenay. Dans: Bouchard G, De Braekeleer M (eds.) Histoire d'un génome: population, société et génétique dans l'est du Québec. Sillery, Presses de l'Université du Québec, pp. 323-342.
- Devi ARR, Rao NA (1981) Consanguinity, fecundity, and post-natal mortality in Karnataka, South India. Ann Hum Biol 8: 469-472.
- Fraser FC, Biddle CJ (1976) Estimating the risks for offspring of first-cousin matings. An approach. Am J Hum Genet 28: 522-526.
- Freire-Maia N (1990) Genetic effects in Brazilian populations due to consanguineous marriages. Am J Med Genet 35: 115-117.
- Gauvreau D, Bourque M (1988) Mouvements migratoires et familles: le peuplement du Saguenay avant 1911. Rev Hist Am Franç 42: 167-192.

- Georges A, Jacquard A (1968) Effets de la consanguinité sur la mortalité infantile. Résultats d'une observation dans le département des Vosges. *Population* 23: 1055-1064.
- Hann KL (1985) Inbreeding and fertility in a South Indian population. *Ann Hum Biol* 12: 267-274.
- Jacquard A (1974) *Génétique des populations humaines*. Paris, Presses Universitaires de France.
- Jetté R, Gauvreau D, Guérin M (1991) Aux origines d'une région: le peuplement fondateur de Charlevoix avant 1850. Dans: Bouchard G, De Braekeleer M (eds.) *Histoire d'un génome: population, société et génétique dans l'est du Québec*. Sillery, Presses de l'Université du Québec, pp. 75-106.
- Khlat M, Khoury M (1991) Inbreeding and diseases: Demographic, genetic, and epidemiologic perspectives. *Epidemiol Reviews* 13: 28-41.
- Khoury MJ, Cohen BH, Chase GA, Diamond, EL (1987) An epidemiologic approach to the evaluation of the effect of inbreeding on prereproductive mortality. *Am J Epidemiol* 125: 251-262.
- Laberge C (1967) La consanguinité des Canadiens français. *Population* 22: 861-896.

- Laberge C (1991) De la génétique des populations à l'épidémiologie génétique. Dans: Bouchard G, De Braekeleer M (eds.) Histoire d'un génome: population, société et génétique dans l'est du Québec. Sillery, Presses de l'Université du Québec, pp. 477-498.
- Lebel R (1983) Consanguinity studies in Wisconsin. I. Secular trends in consanguineous marriage, 1843-1981. *Am J Med Genet* 15: 543-560.
- McCullough J, O'Rourke D (1986) Geographic distribution of consanguinity in Europe. *Ann Hum Biol* 13: 359-367.
- Morissette J (1991) La consanguinité dans la population de Charlevoix: 1680-1852. Dans: Bouchard G, De Braekeleer M (eds.) Histoire d'un génome: population, société et génétique dans l'est du Québec. Sillery, Presses de l'Université du Québec, pp. 107-120.
- Pettener D (1985) Consanguineous marriages in the upper Bologna Appenine (1565-1980): Microgeographic variation, pedigree structure and correlation of inbreeding secular trend with changes in population size. *Hum Biol* 57: 267-288.
- Rao PSS, Inbaraj SG (1979) Inbreeding effects on fertility and sterility in southern India. *J Med Genet* 16: 24-31.

- Reddy VR, Rao AP (1978) Effects of parental consanguinity on fertility, mortality and morbidity among the Pattusalis of Tirupati, South India. *Hum Hered* 28: 226-234.
- Roy R, Bouchard G, Declos M (1988) La première génération de Saguenayens: provenance, apparemment, enracinement. *Cah Québ Démogr* 17: 113-134.
- Saha N, Hamad RE, Mohamed S (1990) Inbreeding effects on reproductive outcome in a Sudanese population. *Hum Hered* 40: 208-212.
- Schull WJ, Neel JV (1972) The effects of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. V. Summary and interpretation. *Am J Hum Genet* 24: 425-453.
- Schull WJ, Komatsu I, Nagano H, Yamamoto M (1968) Hirado: Temporal trends in inbreeding and fertility. *Proc Natl Acad Sci USA* 59: 671-679.
- Slatis HM, Reis RH, Hoene RE (1958) Consanguineous marriages in the Chicago region. *Am J Hum Genet* 10: 446-464.
- Sutter J (1958) Recherches sur les effets de la consanguinité chez l'homme. *Biol Méd* 47: 563-660.