

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة تلمسان - أوبكر بلقايد-

UNIVERSITE DE TLEMCEM ABOU  
BEKR BELKAID

كلية علوم الطبيعة والحياة ، علوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences  
de la Terre et de l'Univers

Département de biologie

# Mémoire

Préparé par :

BOUHMIDI FETHALLAH YASSINE

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Option

«Biologie Moléculaire et Cellulaire»

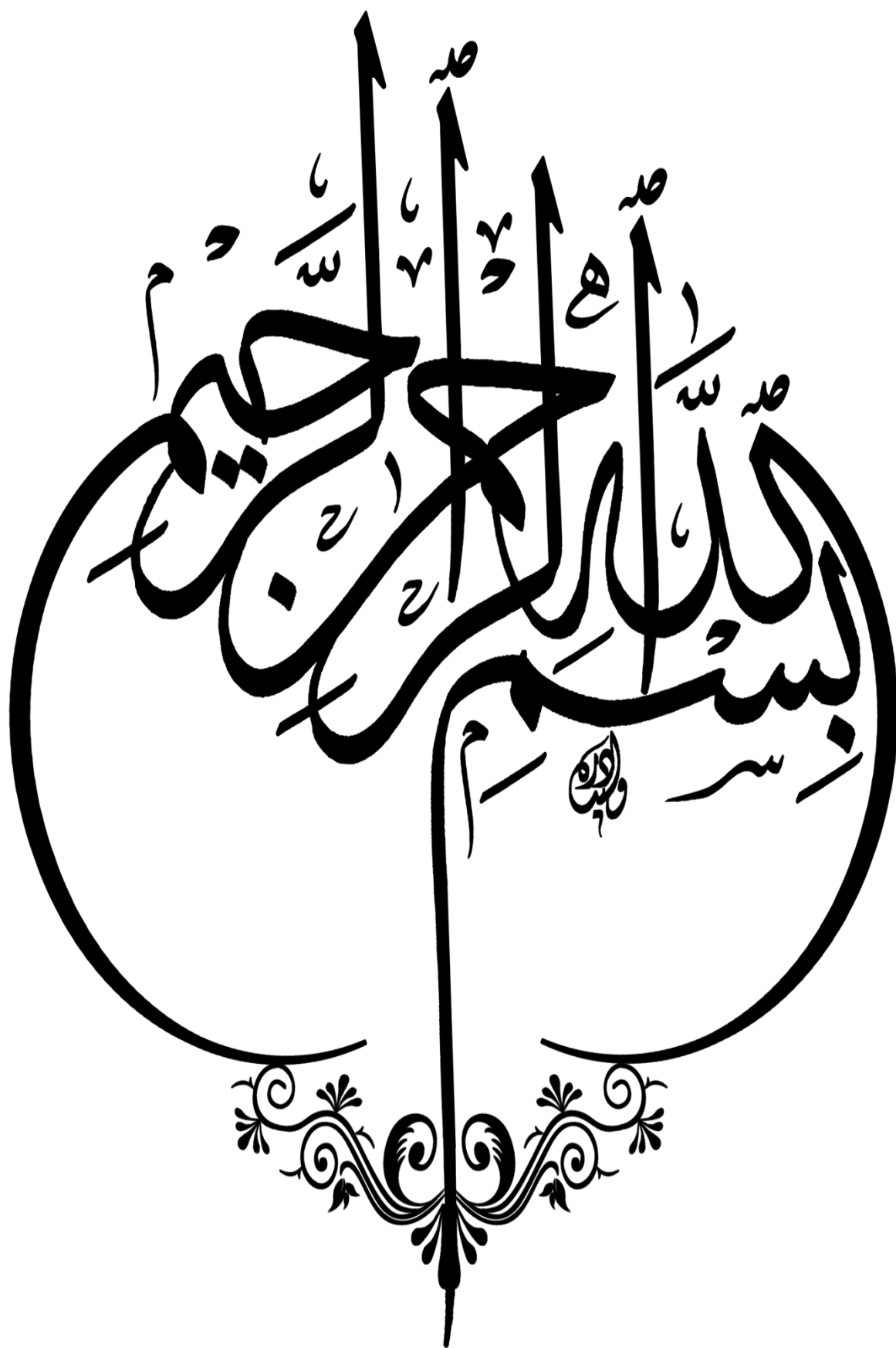
Thème

***Etude analytique des pathologies associées à la  
consanguinité dans la région de Béni Boussaid***

Soutenu le, 06/07/2026, devant le jury composé de:

|                                        |            |                       |
|----------------------------------------|------------|-----------------------|
| Présidente : Mme Benmansour Meriem     | MCA        | Université de Tlemcen |
| Examinatrice: Mme Berrahoui Samira     | MCB        | Université de Tlemcen |
| Encadrant: Mme Medjati-Dennouni Nouria | Professeur | Université de Tlemcen |

Année universitaire : 2025/2026



# DÉDICACE

*Je dédie ce mémoire à ma chère famille, qui m'a toujours soutenu par son amour, sa patience et ses encouragements. Votre confiance et vos sacrifices ont été une source de motivation tout au long de mon parcours universitaire.*

*À mes parents, pour leur soutien indéfectible, leurs conseils précieux et les valeurs qu'ils m'ont transmises. Je leur exprime toute ma gratitude et mon profond respect.*

*À mon frère et ma sœur, ainsi qu'à tous les membres de ma famille, pour leur affection, leurs encouragements et leur présence dans les moments importants.*

*À mes amis, qui ont partagé avec moi les défis, les doutes et les réussites de cette aventure académique. Merci pour votre amitié sincère, votre soutien et les moments de convivialité qui ont rendu ce parcours plus agréable.*

*À mes collègues de promotion, avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger des connaissances, de collaborer et de progresser tout au long de cette formation. Je leur souhaite à tous beaucoup de réussite dans leurs projets futurs.*

*Enfin, je dédie ce travail à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire et m'ont encouragé à poursuivre mes objectifs.*

*Avec toute ma reconnaissance.*

**FETHALLAH YASSINE**

# REMERCIEMENTS

*Avant tout, je remercie Dieu Tout-Puissant de m'avoir accordé la santé, la force, le courage et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.*

*J'adresse mes plus sincères remerciements à mon encadrant **Mme Medjati-Dennouni Nouria**, pour sa disponibilité, son accompagnement, ses précieux conseils, sa rigueur scientifique et la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de la réalisation de ce mémoire. Son soutien et ses orientations ont été déterminants dans l'aboutissement de ce travail.*

*J'exprime ma profonde gratitude à **Mme Benmansour Meriem**, qui a accepté d'assurer la présidence de cette soutenance. Je la remercie pour le temps qu'elle a consacré à l'évaluation de ce travail et pour l'honneur qu'elle me fait par sa présence.*

*Mes sincères remerciements s'adressent également à **Mme Berrahoui Samira**, qui a accepté d'examiner ce mémoire. Je lui suis reconnaissant pour l'intérêt porté à ce travail ainsi que pour ses remarques et suggestions, qui contribueront à son amélioration.*

*Je tiens aussi à exprimer toute ma reconnaissance au doctorant et mon ami **Bentalha Ahmed** qui m'a accompagné durant cette étude. Je le remercie pour sa disponibilité, son aide précieuse, ses conseils, son soutien scientifique et les nombreuses discussions enrichissantes qui ont contribué à l'avancement de ce mémoire.*

*Je remercie enfin l'ensemble des enseignants du département de biologie pour la qualité de la formation qu'ils m'ont dispensée, ainsi que toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.*

*À toutes et à tous, j'adresse mes plus sincères remerciements.*

## ملخص:

تُعد منطقة بني بوسعيد مجالاً مناسباً للدراسة نظراً لانتشار الممارسات الزوجية التقليدية التي قد تسهم في ظهور بعض الأمراض. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تأثير زواج الأقارب على انتشار الأمراض لدى سكان بلدية بني بوسعيد بولاية تلمسان، مع التركيز على أربع مناطق هي: الزاوية، رافيل، روبان، وسيدي مبارك. شملت الدراسة 242 زوجاً تم تجنيدهم مباشرة، بالإضافة إلى تجنيد الأبناء بصورة مستقلة عن آبائهم، ليبلغ العدد الإجمالي 1029 من الأبناء. واعتمدت الدراسة على جمع البيانات العائلية والطبية والديموغرافية لتقييم تأثير زواج الأقارب في انتشار الأمراض داخل منطقة الدراسة.

أظهرت النتائج أن 73.27% من الأبناء ينحدرون من زيجات قائمة على القرابة، مقابل 26.72% من زيجات غير قائمة على القرابة. كما بلغت نسبة زواج الأقارب من الدرجة الأولى 43.8%، ومن الدرجة الثانية 25.3%، ومن الدرجة الثالثة 4%.

وكشفت التحاليل الإحصائية عن وجود ارتباط معنوي بين زواج الأقارب والأمراض المدروسة، حيث ارتبطت اضطرابات النمو العصبي بزيادة خطر الإصابة ( $OR = 7.50$ ،  $IC95\%: 4.30-12.39$ ،  $P < 0.001$ )، كما ارتبطت الاضطرابات الأيضية، المتمثلة في داء السكري من النمط الثاني وارتفاع ضغط الدم، بزيادة واضحة في الخطر ( $OR = 11.20$ ،  $IC95\%: 2.69-46.5$ ،  $P < 0.001$ ). كذلك أظهرت النتائج وجود علاقة معنوية مع داء السكري من النمط الأول ( $OR = 6.10$ ،  $IC95\%: 2.79-11.97$ ،  $P < 0.001$ ). وتضخم الغدة الدرقية ( $OR = 10.41$ ،  $IC95\%: 1.40-77.5$ ،  $P = 0.022$ )، كما لوحظ أن اضطرابات الإبصار، وخاصة قصر النظر، سُجلت حصرياً لدى أبناء الزيجات القائمة على القرابة (12,7%).

وفي الختام، تُبرز هذه الدراسة الانتشار المرتفع لزواج الأقارب في منطقة بني بوسعيد، وتؤكد وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين زواج الأقارب وارتفاع معدل الإصابة بعدة أمراض لدى الأبناء، ولا سيما اضطرابات النمو العصبي، وداء السكري من النمط الأول، والاضطرابات الأيضية، وقصر النظر، وتضخم الغدة الدرقية. كما تؤكد النتائج أن زواج الأقارب يمثل عامل خطر مهماً للإصابة بهذه الأمراض في المجتمع المدروس، مما يستدعي تعزيز برامج التوعية والإرشاد الوراثي، وتوسيع برامج الكشف المبكر، للحد من انتشار الأمراض الوراثية وتحسين التكفل بالأسر المعنية.

**الكلمات المفتاحية:** القرابة، اضطرابات النمو العصبي، الأمراض الاستقلابية، داء السكري من النوع الأول، سكان بني بوسعيد، تلمسان.

**Abstract:**

The region of Beni Boussaid represents a relevant study area due to traditional marital practices that may contribute to the occurrence of certain diseases. This study aimed to evaluate the impact of consanguinity on the prevalence of diseases among the population of the municipality of Beni Boussaid in Tlemcen Province, focusing on four localities: Zouia, Rafil, Roubane, and Sidi Mbarek. The study population consisted of 242 couples recruited directly. In addition, descendants were recruited individually, independently of their parents. Overall, data were collected from 1,029 descendants. Family, medical, and demographic information was collected to assess the impact of consanguineous marriages on disease prevalence in the study area.

Approximately 73.27% of the descendants were born from consanguineous unions, whereas 26.72% were from non-consanguineous unions. First-degree consanguinity accounted for 43.8% of the unions, second-degree consanguinity for 25.3%, and third-degree consanguinity for 4%.

The results demonstrated a significant association between consanguinity and the investigated diseases, including neurodéveloppementales disorders (OR = 7.50, 95% CI: 4.30-12.39,  $P < 0.001$ ), metabolic disorders (OR = 11.20, 95% CI: 2.69-46.5,  $P < 0.001$ ), type 1 diabetes mellitus (OR = 6.10, 95% CI: 2.79-11.97,  $P < 0.001$ ), and goiter (OR = 10.41, 95% CI: 1.40-77.5,  $P = 0.022$ ). Sensory disorders were observed exclusively among descendants of consanguineous unions (12,7%).

In conclusion, this study highlights the high prevalence of consanguinity in the Beni Boussaid region. Consanguineous unions were significantly associated with an increased frequency of several diseases among descendants, particularly neurodéveloppementales disorders, type 1 diabetes, metabolic disorders, myopia, and goiter. Statistical analyses confirmed that consanguinity is an important risk factor for the occurrence of these conditions in the studied population. These findings emphasize the importance of strengthening public awareness, genetic counseling, and early screening programs to reduce the burden of hereditary diseases and improve the management of affected families.

**Keywords:** Consanguinity , neurodevelopmental disorders , metabolic diseases , type 1 diabetes , Béni Boussaid population, Tlemcen.

## Résumé :

La région de Béni Boussaid constitue un terrain d'étude pertinent en raison des pratiques matrimoniales traditionnelles pouvant favoriser l'apparition de certaines pathologies. Notre étude est concentrée sur l'effet de la consanguinité sur la prévalence des maladies au sein de la population de la commune de Béni Boussaid dans la wilaya de Tlemcen, précisément au niveau de 4 localités : Zouia, Rafil, Roubane et Sidi Mbarek. La population d'étude comprenait 242 couples recrutés directement. En complément, des descendants ont été recrutés individuellement, indépendamment de leurs parents. Au total, les données concernaient 1 029 descendants. L'étude s'appuie sur une collecte de données familiales, médicales et démographiques afin d'évaluer l'impact des mariages consanguins sur la prévalence des maladies dans la région d'étude. Environ 73,27% de descendants étaient issus de mariage consanguins contre 26,72% pour les non-consanguins. La consanguinité au premier degré concernait 43,8% de parents, 25,3% pour le second degré et 4% pour le troisième degré. Les résultats ont démontré une association significative entre la consanguinité et les pathologies étudiées : troubles neuro-développementaux (OR = 7,50, IC95 %=[4,30–12,39], P-value= <0,001\*\*\*), troubles métaboliques (OR = 11,20, IC95 %=[2,69–46,5], P-value= <0,001\*), diabète de type 1 (OR = 6,10, IC95 %=[2,79–11,97], P-value= <0,001\*\*\*) et goitre (OR = 10,41, IC95 %=[1,40–77,5], P-value= <0,022), Les troubles sensoriels n'ont été observés que chez les descendants consanguins (12,7%).

En conclusion, cette étude met en évidence une forte prévalence de la consanguinité dans la région de Béni Boussaid. Les résultats montrent que les unions consanguines sont significativement associées à une fréquence plus élevée de plusieurs pathologies chez les descendants, notamment les troubles Neurodéveloppementaux, le diabète de type 1, les troubles métaboliques, la myopie et le goitre. Les analyses statistiques confirment que la consanguinité constitue un facteur de risque important pour la survenue de ces affections dans la population étudiée. Ces observations soulignent l'intérêt de renforcer les actions de sensibilisation, le conseil génétique et les programmes de dépistage précoce afin de réduire l'impact des maladies héréditaires et d'améliorer la prise en charge des familles concernées.

**Mots clés :** Consanguinité, troubles du neurodéveloppementaux, maladies métaboliques, diabète de type 1, population de Béni Boussaid, Tlemcen.

## **Liste des abréviations**

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**CCG** : Conseil de Coopération du Golfe

**DSM / DSM-IV / DSM-V** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**DT1** : Diabète de type 1

**DT2** : Diabète de type 2

**F** : Coefficient de consanguinité

**FA** : Coefficient de consanguinité de l'ancêtre commun

**FI** : Coefficient de consanguinité de l'individu I

**FROH** : Coefficient de consanguinité basé sur les ROH

**HLA** : Human Leucocyte Antigène (antigène des leucocytes humains)

**HM** : Handicap mental

**HTA** : Hypertension artérielle

**IBD** : Identical By Descent (identique par descendance)

**IC** : Intervalle de confiance

**IEM** : Erreurs innées du métabolisme

**IMC** : Indice de masse corporelle

**IQR** : Interquartile range (écart interquartile)

**MM** : Maladies métaboliques

**NE** : Non estimable

**NGS** : Next Generation Sequencing (séquençage à très haut débit)

**ns** : Non significatif

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**OR** : Odds Ratio

**p** : p-value

**RM** : Retard mental

**ROH** : Runs Of Homozygosity (régions d'homozygotie)

**TND** : Troubles neuro-développementaux

## **Liste des tableaux**

|                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tableau 1 :</b> Caractéristiques sociodémographiques, anthropométriques et cliniques des ascendants selon le sexe (n = 484) .....                 | 21 |
| <b>Tableau 2 :</b> Caractéristiques des ascendants selon le statut consanguin (n = 484) .....                                                        | 24 |
| <b>Tableau 3 :</b> Caractéristiques sociodémographiques, anthropométriques et cliniques des descendants selon le statut consanguin (n = 1 029) ..... | 28 |
| <b>Tableau 4 :</b> Régression logistique binaire du Descendants consanguins vs non-consanguins (n = 1 029) .....                                     | 32 |
| <b>Tableau 5 :</b> Régression logistique multinomiale du Types de pathologies chez les descendant .....                                              | 36 |

## **Liste de figure**

|                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 01 :</b> Représentation de la formation de régions d'homozygotie (ROH). L'individu F présente une ROH (en vert) formée par l'appariement de segments en homozygotie du chromosome homologue d'un ancêtre commun A .....                      | 09 |
| <b>Figure 02 :</b> Le fils d'une femme porteuse d'un trouble récessif lié à l'X aura 50 pour cent de chances d'être atteint. Une fille ne sera pas affectée, mais elle aura 50 pour cent de chances d'être porteuse comme sa mère (Sumiti, 2010) ..... | 11 |
| <b>Figure 03 :</b> La transmission d'une maladie héréditaire autosomique récessive (Gouvernement du Québec, 2025) .....                                                                                                                                | 12 |

## Table des matières

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Dédicace .....                                                           | I         |
| Remerciements.....                                                       | II        |
| ملخص.....                                                                | III       |
| Abstract .....                                                           | IV        |
| Résumé.....                                                              | V         |
| Liste des abréviations.....                                              | VI        |
| Liste des tableaux.....                                                  | VII       |
| Liste des figures .....                                                  | VIII      |
| Table de matière.....                                                    | IX        |
| <b>Introduction .....</b>                                                | <b>02</b> |
| <br><b>Chapitre I : Revue de la littérature</b>                          |           |
| 1. Consanguinité.....                                                    | 05        |
| 1.1. Généralités.....                                                    | 05        |
| 1.2. Différents types de mariages entre apparentés .....                 | 05        |
| 1.3. Mesure de la consanguinité .....                                    | 05        |
| 1.3.1. Le taux de consanguinité.....                                     | 05        |
| 1.3.2. Le coefficient de parenté .....                                   | 05        |
| 1.3.3. Le coefficient de consanguinité.....                              | 06        |
| 1.3.4. Coefficient de consanguinité FROH .....                           | 06        |
| 2. Endogamie et dérive génétique .....                                   | 07        |
| 2.1. Dérive génétique.....                                               | 07        |
| 2.2. L'endogamie .....                                                   | 07        |
| 2.2.1. Définition .....                                                  | 07        |
| 2.3. Aspects moléculaires : Runs of Homozygosity (ROH), autozygome ..... | 08        |
| 3. Conséquences biologiques des mariages consanguins .....               | 09        |
| 3.1. Généralités.....                                                    | 09        |
| 3.2. Effets de la consanguinité sur la mortalité et la fécondité.....    | 09        |
| 3.3. Consanguinité et morbidités.....                                    | 10        |
| 3.4. Homozygotie récente vs ancestrale .....                             | 10        |

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4. Généralités sur les maladies autosomiques récessives .....                                                           | 11 |
| 4.1. Définition .....                                                                                                   | 11 |
| 4.2. Transmission sur le mode autosomique récessif .....                                                                | 12 |
| 4.3. Spectre clinique des maladies AR.....                                                                              | 13 |
| 4.3.1. Maladies métaboliques.....                                                                                       | 13 |
| 4.3.2. Troubles Neurodéveloppementaux.....                                                                              | 13 |
| 5. Épidémiologie moléculaire.....                                                                                       | 13 |
| 5.1. Définition du conseil génétique.....                                                                               | 13 |
| 5.2. Mutations fondatrices et leur fréquence locale.....                                                                | 14 |
| 5.3. Barrières au conseil génétique et au dépistage.....                                                                | 15 |
| <b>Chapitre II : Population et Méthodes</b>                                                                             |    |
| 1. Cadre et type de l'étude .....                                                                                       | 17 |
| 2. Population d'étude .....                                                                                             | 17 |
| 3. Recueil des données .....                                                                                            | 17 |
| 4. Critères d'inclusion.....                                                                                            | 18 |
| 5. Analyse statistique.....                                                                                             | 18 |
| <b>Chapitre III : Résultats et interprétations</b>                                                                      |    |
| 1. Description de la population .....                                                                                   | 20 |
| 1.1 Description des parents selon le sexe.....                                                                          | 20 |
| 1.2. Description des parents selon la consanguinité .....                                                               | 23 |
| 1.3. Description des descendants selon la consanguinité .....                                                           | 26 |
| 2. Prédiction des pathologies associées à la consanguine .....                                                          | 31 |
| 2.1. Premier modèle prédictif du risque du statut de la consanguinité associé aux<br>maladies chez les descendants..... | 31 |
| 2.2. Deuxième modèle prédictif de la pathologie la plus associée à la consanguinité<br>parentale .....                  | 34 |
| <b>Discussion générale</b> .....                                                                                        | 40 |
| <b>Conclusion et perspectives</b> .....                                                                                 | 46 |
| <b>Références bibliographiques</b> .....                                                                                | 49 |
| <b>Annexes</b> .....                                                                                                    | 57 |

---

# Introduction

---

L'apparement peut être accentué par les pratiques d'endogamie. L'endogamie se définit comme le fait, pour un individu, de choisir son conjoint dans le groupe auquel il appartient. Il peut s'agir de groupes territoriaux (tels des isolats géographiques), de groupes dont les individus ont le même statut social (endogamie de caste), ou des groupes de parenté (mariages Préférentiels entre cousins) **(Pellen., 2015).**

La consanguinité est reconnue dans de nombreuses études comme un facteur important ayant un impact sur la santé sur plusieurs générations. Elle constitue un véritable problème de santé publique. L'effet des mariages consanguins sur les maladies non transmissibles est certain, notamment la susceptibilité à diverses maladies chroniques et complexes. Le choix d'un conjoint est porteur de stratégies qui mettent en jeu à la fois des intérêts personnels et collectifs. Conséquemment, le choix du conjoint influe directement sur la répartition, la structure et l'hétérogénéité du patrimoine génétique de toute la population. La consanguinité est en effet un cas particulier des liens matrimoniaux entre les conjoints **(Goundali et al., 2022).**

Les maladies génétiques sont des maladies causées par des anomalies dans les gènes ou les chromosomes. Certaines anomalies génétiques peuvent être transmises à la progéniture et sont donc des maladies familiales. Ce sont des maladies rares qui peuvent se présenter à la naissance ou parfois plus tard dans la vie. Ces anomalies génétiques peuvent être détectées en annotant le génome et en déterminant le risque de développer une maladie. Un défaut dans une ou plusieurs paires de bases d'ADN dans un gène est une variante de ce gène qui peut affecter le fonctionnement du gène **(Boutelala et Merouani ., 2022).**

Chaque individu est porteur de plusieurs variants génétiques récessifs pouvant être pathogènes, mais qui demeurent généralement silencieux à l'état hétérozygote. Lorsque ces variants sont présents à l'état homozygote chez la descendance, ils peuvent être responsables de maladies autosomiques récessives, de pertes fœtales ou de décès périnataux. De nombreuses études ont montré une augmentation de la morbidité et de la mortalité infantiles chez la descendance de couples apparentés. Chez les cousins germains, cette augmentation du risque de malformations congénitales sévères reste toutefois relativement modérée, avec un excès de risque absolu estimé à environ 2–3 % par rapport à la population générale **(Gauthier., 2005).**

En Algérie, la consanguinité demeure relativement fréquente, avec des taux variables selon les régions et les traditions locales. Les unions entre cousins germains ou apparentés proches restent courantes dans certaines zones rurales, où elles sont souvent perçues comme un moyen de préserver les liens familiaux, le patrimoine ou la cohésion sociale. Cette situation confère un intérêt particulier à l'étude des conséquences sanitaires de la consanguinité dans ces populations.

La région de Béni Boussaid, située dans la wilaya de Tlemcen, présente des caractéristiques démographiques et socioculturelles susceptibles d'influencer la fréquence des mariages consanguins. Malgré l'importance de cette problématique, les données locales concernant l'association entre la consanguinité et la prévalence des pathologies demeurent limitées. Une meilleure connaissance de cette relation est indispensable pour orienter les stratégies de prévention, de conseil génétique et de sensibilisation des populations concernées.

Dans ce contexte, la présente étude a pour objectif d'évaluer l'association entre la consanguinité parentale et la prévalence des pathologies au sein de la population de la commune de Béni Boussaid. Elle vise également à décrire les caractéristiques sociodémographiques des familles étudiées, à estimer la fréquence des unions consanguines et à comparer la répartition des principales pathologies entre les descendants issus de couples consanguins et ceux issus de couples non consanguins.

---

# **Chapitre I :**

## **Revue de la littérature**

---

### 1. Consanguinité :

#### 1.1. Généralités :

Le terme consanguinité dérive du latin « cum » qui veut dire « avec » et « sanguis », sang. La consanguinité est un cas d'écart à la panmixie et fait référence aux mariages entre individus apparentés partageant au moins un ancêtre en commun. En génétique clinique, un mariage entre apparentés est défini comme étant une union entre cousins de second degré ou plus avec un coefficient de consanguinité  $F$  supérieur ou égal à 0,0156. En génétique des populations, la consanguinité peut référer aux unions maritales d'individus avec au moins un ancêtre en commun, comme ceux ayant lieu dans les isolats, les petites villes, les tribus et les communautés (Bittles., 2001).

#### 1.2. Différents types de mariages entre apparentés :

Le mariage entre cousins fournit d'excellentes opportunités pour la transmission des valeurs culturelles et la pérennité de la culture. C'est pour cela que les unions consanguines sont généralement considérées comme plus stables que les mariages entre personnes non apparentées. Dans la plupart des sociétés arabes, les mariages entre cousins parallèles sont considérés comme importants pour unir les membres d'un même groupe de descendance et maintenir la transmission de la culture au sein de la même famille. Ces considérations peuvent être particulièrement importantes dans des conditions de changement social et d'insécurité politique ou socioéconomique (Hamamy et al., 2011).

#### 1.3. Mesure de la consanguinité

##### 1.3.1. Le taux de consanguinité

Le taux de consanguinité est déterminé en divisant le nombre d'unions consanguines par le total des unions (Mezzi et al., 2024).

##### 1.3.2. Le coefficient de parenté :

Le coefficient de parenté entre deux individus A et B est déterminé comme étant la probabilité que deux gènes sélectionnés aléatoirement au même locus, l'un chez A et l'autre chez B, soient identiques par descendance (Mezzi et al., 2024).

### 1.3.3. Le coefficient de consanguinité :

Le degré de consanguinité d'un individu  $I$ , désigné par  $FI$ , correspond à la probabilité que les deux gènes qu'il détient à un locus spécifique soient identiques par descendance. On établit généralement après l'analyse de généalogies via la méthode des chemins en utilisant la formule suivante :  $FI = (1/2)^i + j (1/2 + FA/2)$  (Szmatola et al., 2019).

**(FI)** : Coefficient de consanguinité de l'individu.

**(I)** : Probabilité que les deux allèles d'un même gène soient identiques par descendance).

**(i)** : Nombre de générations (ou chaînons) séparant le parent 1 (père) de l'ancêtre commun **(A)**.

**(j)** : Nombre de générations (ou chaînons) séparant le parent 2 (mère) de l'ancêtre commun **(A)**.

**(FA)** : Coefficient de consanguinité de l'ancêtre commun **(A)** lui-même. (Philip., 2001).

Le taux de parenté d'un individu correspond au taux de parenté entre cet individu et ses parents. À l'échelle de la population, on peut déterminer le coefficient de consanguinité moyen qui correspond à la moyenne pondérée des divers coefficients de consanguinité individuels ( $F_i$ ), multipliée par les fréquences des différentes sortes de mélanges entre membres de la même famille ( $f_i$ ). Bernstein a désigné ce coefficient moyen sous le nom de coefficient  $\alpha$  et l'a introduit dans le but d'évaluer l'homogénéité génétique d'une population :

$$\alpha = \sum f_i F_i \text{ (Bou-Assy et al., 2003)}$$

### 1.3.4. Coefficient de consanguinité FROH :

Sur le plan du génotype, une zone d'homozygotie ou ROH (Runs Of Homozygosity) est une portion de l'ADN continue sans hétérozygotie à l'état diploïde. Par conséquent, l'autozygotie désigne le cas où deux segments génomiques identiques par héritage (identical by descent ou IBD) provoquent l'homozygotie. On définit le coefficient FROH comme une estimation du coefficient de consanguinité  $F$  basé sur la ROH, qui correspond à la fraction du génome où l'homozygotie est identique par descendance (IBD), ou bien la probabilité qu'un locus sélectionné aléatoirement dans le génome soit homozygote. La formule suivante peut être utilisée pour le déterminer :  $FROH_j = (\sum_k \text{length ROH } k) / L$  (Mezzi et al., 2024).

### 2. Endogamie et dérive génétique :

#### 2.1. Dérive génétique :

Les différents allèles d'un gène n'apparaissent pas à la fois, mais cela dure au fil du temps et des générations afin d'atteindre ce qu'on appelle l'évolution. Ces allèles peuvent donner des résultats positifs ou négatifs aux individus qui les portent. Leurs fréquences vont donc changer durant l'évolution. Indépendamment des mutations, de la sélection naturelle et des migrations, la dérive génétique concerne l'évolution au sein d'une population dont il est impossible de prévoir la fréquence des allèles ou des génotypes d'un gène. Ce paramètre concerne surtout les allèles neutres, qui ne confère ni gain ni perte sélective. Au sein des populations, il est possible que certains allèles ne soient pas transmis d'une génération à l'autre, en tenant compte le fait que certaines personnes n'auront pas de descendance. Ces variations peuvent aller jusqu'à la disparition de certains allèles ce qui a pour conséquence directe la diminution du nombre d'allèles du gène dans la population. **(Habibeddine., 2021).**

#### 2.2. L'endogamie :

##### 2.2.1. Définition :

L'endogamie est l'un des types de mariages qui consiste à choisir le conjoint à l'intérieur du même groupe pris en compte en tant que priorité pour l'individu. Ce genre d'union est largement influencé par des facteurs ethnographiques, socioéconomiques et géographiques. L'endogamie fait référence à la situation où des unions privilégiées se forment au sein d'une population, c'est-à-dire, lorsque deux individus partagent une certaine similarité, ce qui augmente la probabilité de leur union. À l'inverse, l'exogamie implique le choix d'un partenaire conjugal en dehors de son groupe et de sa lignée. L'exogamie valorise la différence et perçoit le mariage comme un contrat d'échange entre divers groupes **(Caselli et al., 2002).**

Le phénomène de l'endogamie présente un risque sur la stabilité des fréquences géniques ainsi que des fréquences génotypiques **(Burchard et al., 2003).**

Selon les résultats obtenus, l'endogamie familiale semble être liée à une volonté de maintenir une forte fécondité et de renforcer les liens de parenté au sein des familles. Son rôle économique est plus difficile à évaluer, mais en milieu rural, elle apparaît plus fréquente parmi les ménages les plus aisés, suggérant une possible stratégie de préservation des ressources familiales. Les études montrent également que, au-delà des unions entre cousins, d'autres formes de mariages endogamiques sont de plus en plus présentes, reflétant la

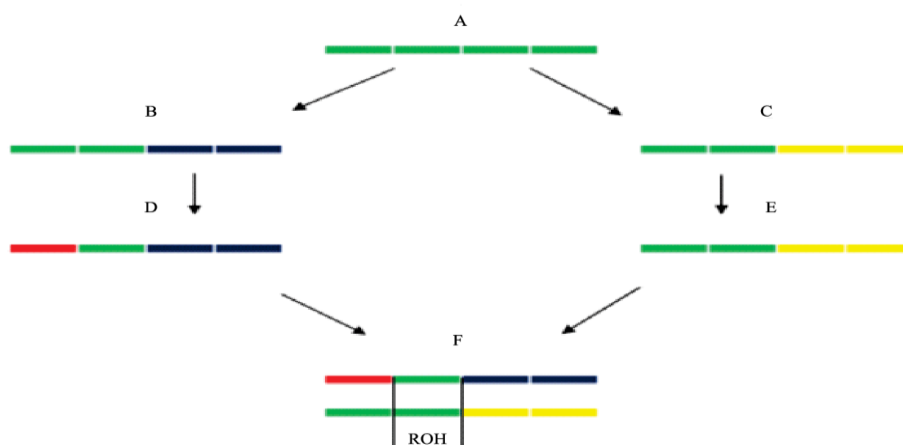
diversité des liens familiaux et des alliances. Ces observations suggèrent que l'endogamie ne repose pas uniquement sur une logique lignagère stricte, mais également sur des relations familiales plus complexes et variées **(Merabet., 2023)**.

### **2.3. Aspects moléculaires: Runs of Homozygosity (ROH), autozygome:**

Le spectre des maladies génétiques résulte de l'effet fondateur, de la dérive génétique, de la sélection naturelle et de la consanguinité. Cette dernière constitue une déviation par rapport à la panmixie, caractérisée par un choix matrimonial non aléatoire, potentiellement soumis à divers facteurs socioculturels, économiques ou autres. Ce phénomène perturbe la structure génétique et l'éloigne de l'équilibre de Hardy-Weinberg, augmentant la proportion de génotypes homozygotes et diminuant celle des hétérozygotes, ce qui accroît la fréquence des maladies autosomiques récessives **(Alan.,2001)**. Dans les populations consanguines, la consanguinité amplifie le risque de maladies autosomiques récessives, mais n'influence pas la probabilité de maladies autosomiques dominantes ; elle a un impact sur leur phénotype. La consanguinité est également considérée comme un facteur majeur de l'homozygotie des variants délétères, conduisant à l'expression de comorbidités. Au niveau du génome, les individus consanguins héritent de mutations homozygotes et de régions génomiques adjacentes appelées régions d'homozygotie (ROH) **(Mezzi et al., 2024)**.

Les segments d'homozygotie (ROH), régions homozygotes contiguës d'un génome, étaient traditionnellement associés aux familles et aux populations consanguines. Cependant, de plus en plus d'études suggèrent que les ROH sont omniprésents dans les populations exogames. Néanmoins, la plupart des études génétiques existantes sur les ROH dans les populations se limitent à l'agrégation des ROH à l'échelle du génome, ce qui ne permet pas de cartographier les loci causaux **(Naseri et al., 2024)**.

Les régions d'homozygotie (ROH) sont définies comme des segments du génome d'un individu présentant des séquences identiques héritées d'un ancêtre parental commun, indiquant une convergence des séquences vers un ancêtre commun récent. L'analyse des ROH permet de mieux comprendre la réduction de la taille des populations, les niveaux de consanguinité et les effets de la sélection naturelle sur le génome **(Alan., 2019)**.



**Figure01 :** Représentation de la formation de régions d'homozygote (ROH). L'individu F présente une ROH (en vert) formée par l'appariement de segments en homozygote du chromosome homologue d'un ancêtre commun A.

### 3. Conséquences biologiques des mariages consanguins :

#### 3.1. Généralités :

Les conséquences biologiques de l'endogamie sur la santé des descendants sont un sujet délicat de la présente recherche. Pour les médecins et les biologistes, l'endogamie contribue à l'augmentation du nombre de personnes affectées par les maladies récessives. Cependant, l'un de ces médecins précise qu'il est difficile de démontrer aux gens qu'il existe des conséquences biologiques liées au mariage endogame et, par conséquent, de les empêcher de contracter cette forme de mariage. **(Bou-Assy et al., 2003)** Des études antérieures ont souligné les effets néfastes sur la santé du mariage consanguin; il a un plus grand risque non seulement de produisant une progéniture homozygote pour un gène récessif, mais aussi des individus avec une sensibilité accrue pour les maladies polygéniques ou multifactorielles, la stérilité, les mort-nés, 19 Synthèse bibliographique avortements spontanés, décès d'enfants, mortalité infantile, ainsi que malformations congénitales. **(Shawky et al., 2011).**

#### 3.2. Effets de la consanguinité sur la mortalité et la fécondité :

Quelques études internationales ont signalé un taux de natalité élevé chez les couples liés par le sang, cependant, la consanguinité n'a généralement pas démontré d'impact notable, positif ou négatif, sur la fertilité. On a rapporté un haut taux de fertilité et un nombre conséquent de naissances vivantes parmi les couples mariés au premier degré de parenté, en particulier chez

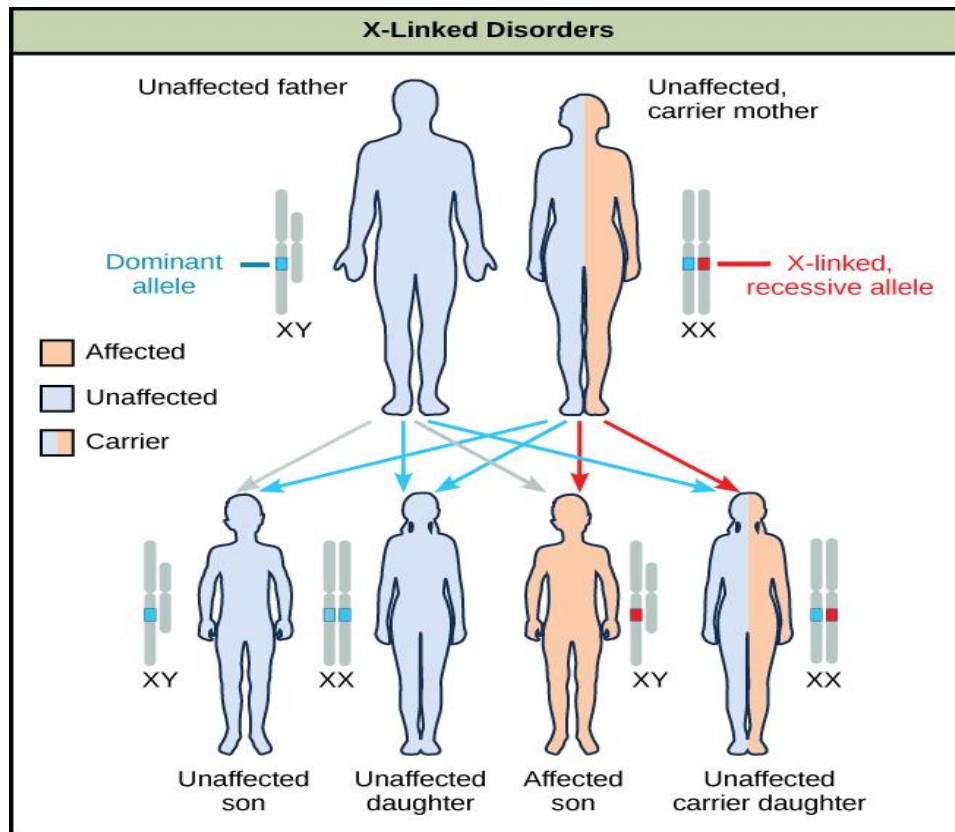
les Arabes au Qatar, au Koweït, en Arabie saoudite, en Inde et en Tunisie. (**Younis et al., 2018**)

### **3.3. Consanguinité et morbidités :**

Le risque de malformation cardiaque congénitale a augmenté chez les descendants du mariage de cousins germains dans la population arabe, saoudienne, libanaise et égyptienne (**Yunis et al., 2006**). Il existe plusieurs études qui montrent que le mariage entre cousins est responsable de plusieurs maladies comme les maladies cardiaques, les anomalies congénitales, la surdité, le retard mental ou encore les cancers. (**Talbi et al., 2007 ; Hamamy, 2012**).

### **3.4. Homozygotie récente vs ancestrale :**

Une grande partie des gènes du génome d'un individu sont essentiels à la survie. Parfois, un allèle non fonctionnel d'un gène essentiel peut apparaître par mutation et être transmis dans une population, à condition que les individus porteurs de cet allèle possèdent également une copie fonctionnelle de type sauvage. L'allèle de type sauvage fonctionne à une capacité suffisante pour maintenir la vie et est donc considéré comme dominant par rapport à l'allèle non fonctionnel. Cependant, considérez deux parents hétérozygotes qui ont un génotype de mutant de type sauvage/non fonctionnel pour un gène essentiel hypothétique. Pour les croisements entre individus hétérozygotes présentant un allèle létal récessif qui cause la mort avant la naissance lorsqu'ils sont homozygotes, seuls des homozygotes et des hétérozygotes de type sauvage seraient observés. Le ratio génotypique serait donc de 2:1. Dans d'autres cas, l'allèle létal récessif peut également présenter un phénotype dominant (mais non létal) chez l'hétérozygote. Par exemple, l'allèle Curly létal récessif chez la drosophile affecte la forme des ailes chez les hétérozygotes, mais il est létal chez les homozygotes. (**Sumiti., 2010**)



**Figure 02 :** Le fils d'une femme porteuse d'un trouble récessif lié à l'X aura 50 pour cent de chances d'être atteint. Une fille ne sera pas affectée, mais elle aura 50 pour cent de chances d'être porteuse comme sa mère (Sumiti, 2010)

#### 4. Généralités sur les maladies autosomiques récessives :

##### 4.1. Définition :

L'hérédité pathologique consiste en une modification de l'organisme évidente ou latente, générale ou partielle, qui communique des parents à leur postérité, peut donner lieu, des lésions variées dans leur formes, mais identique. Cela constitue les maladies nommées héréditaires (Zeller., 2003).

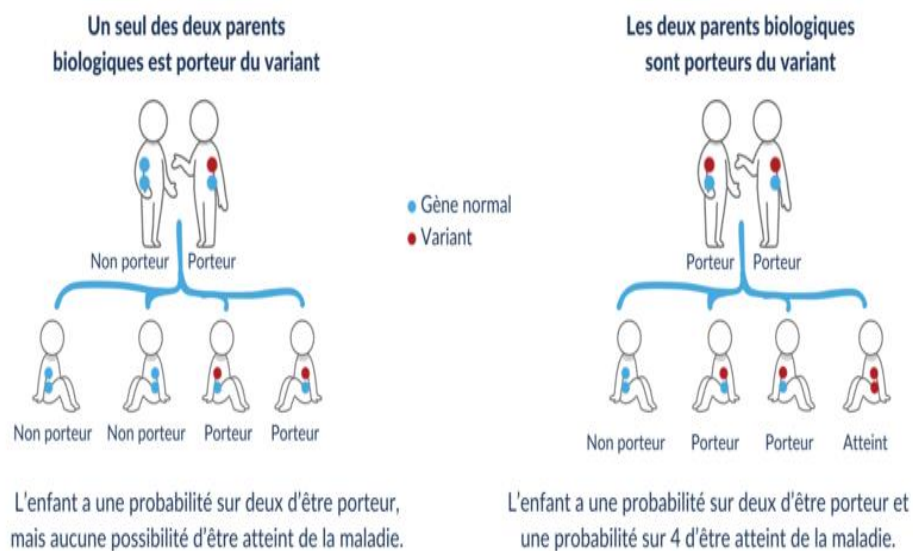
Certaines maladies héréditaires à transmission autosomique récessive, également connues sous le nom de maladies génétiques, sont plus fréquentes dans certaines régions ou selon certaines origines ethniques. Les personnes dont les ancêtres proviennent de ces régions ou étant de certaines origines ethniques ont une probabilité plus élevée que le reste de la population d'avoir hérité d'un variant génétique (modification de l'ADN) dans un gène (Gouvernement du Québec., 2025).

### 4.2. Transmission sur le mode autosomique récessif :

Les individus apparentés sont plus susceptibles de porter le même allèle mutant. La procréation entre parents proches (consanguinité) augmente la probabilité d'avoir des enfants atteints en raison de la probabilité plus élevée que les deux parents portent les mêmes mutations génétiques récessives. Ceci est dû au fait que les individus apparentés partagent une proportion significative de leur matériel génétique, ce qui augmente les chances que les deux parents transmettent les mêmes allèles délétères à leur descendance.

Dans certaines populations, le pourcentage d'hétérozygotes (porteurs) est élevé à cause d'un effet fondateur (c'est-à-dire, que la population est issue de peu de membres, dont l'un d'entre eux était porteur) ou parce que les porteurs ont un avantage sélectif (p. ex., l'hétérozygotie pour le trait drépanocytaire protège du paludisme).

Si le caractère est causé par le déficit d'une protéine spécifique (p. ex., une enzyme), les hétérozygotes ont habituellement un taux réduit de cette protéine. Ce phénomène est dû à la présence d'un allèle normal, qui produit typiquement suffisamment de protéine fonctionnelle pour une fonction physiologique normale (Quasar et Glenn., 2025).



**Figure 03 : La transmission d'une maladie héréditaire autosomique récessive (Gouvernement du Québec., 2025)**

### 4.3. Spectre clinique des maladies AR :

#### 4.3.1. Métaboliques :

Les maladies métaboliques (MM), aussi appelées erreurs innées du métabolisme (IEM), regroupent un large panel de plusieurs centaines de maladies, dont la prévalence peut aller de 1/10 000 à 1/300 000. Ces MM ont le plus souvent un caractère monogéniques et une transmission autosomique récessive ou liée à l’X. Schématiquement, une maladie métabolique correspond à une anomalie de fonction d’une enzyme qui normalement permet à l’organisme de transformer un substrat A en un produit B. La symptomatologie qui en résulte peut-être due, soit à l’accumulation du substrat A ou de ses dérivées, ou à l’inverse, à un défaut de production du produit B ou de ses dérivées. D’autres MM sont liées à un déficit de transporteur spécifique qui entraîne également une accumulation en amont et un déficit des fonctions en aval de ce transporteur. Ces pathologies peuvent survenir à tout âge de la vie (de la période néonatale à l’âge adulte) en fonction de la sévérité du déficit en cause. Elles peuvent avoir une expression clinique très diverse et s’exprimer selon un mode aigu ou chronique (Wiedemann., 2023).

#### 4.3.2. Troubles Neurodéveloppementaux :

La notion de Troubles Neurodéveloppementaux (TND) a été introduite en 2013 dans le DSMV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), manuel de référence en psychiatrie, pour remplacer et clarifier les « troubles habituellement diagnostiqués pendant la première et la deuxième enfance, ou à l’adolescence » du DSM-IV. La présence d’un chromosome 21 surnuméraire chez les patients atteints de syndrome de Down9, qui va amener la génétique médicale à identifier la grande majorité des gènes impliqués en troubles du neurodéveloppement. En revanche, il est important de préciser que l’apport de nouvelles technologies, avec des résolutions toujours plus élevées, entraîne également l’apparition de nouvelles problématiques, liées à l’interprétation des variants notamment, mais également liées aux données incidentes/secondaires (sans lien avec la pathologie) qui peuvent être générées(Wallid., 2024).

### 5. Épidémiologie moléculaire :

#### 5.1. Définition du conseil génétique :

L’évaluation génétique vise à déterminer pour un couple les probabilités d’avoir un enfant touché par une maladie génétique ou de transmettre une anomalie génétique à sa descendance. (Bruce., 2009). Elle peut également servir à évaluer, pour un individu, le risque de développer

une maladie génétique (diagnostic pré-symptomatique), en présence d'antécédents familiaux identifiés. Il est nécessaire d'organiser une consultation individuelle pour discuter de la génétique. Elle a pour mission d'épauler les individus touchés par une affection génétique et leur entourage en les éclairant, de manière explicite, sur les options de prévention et de soins, si applicable. Une consultation de génétique est proposée aux apparentés qui sont à risque de transmettre une pathologie génétique ou de la développer eux-mêmes en respectant l'encadrement légal de la prescription des analyses génétiques. En cas de projet parental, un diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut être proposé si la pathologie relève de cette indication. Le séquençage à très haut débit permet de réduire sensiblement l'impasse diagnostique pour de nombreux patients et de porter des diagnostics plus précocement, offrant des possibilités de conseil génétique dans les familles et une amélioration de la prise en charge. L'étude du génome d'un patient permet également d'avoir accès à d'autres informations génétiques, telles que les données incidentes, et pose la question de savoir ce que le patient souhaite véritablement connaître ou non, et s'il a bien compris les conséquences potentielles de l'analyse génétique lors du recueil de son consentement. **(Guyon et al., 2025).**

### 5.2. Mutations fondatrices et leur fréquence locale :

Les mutations du latin, Mutare (changé), sont des altérations des séquences habituelles de l'ADN d'un organisme. Elles résultent de l'action d'agents physiques, chimiques ou d'erreurs de réplication. Les mutations sont à l'origine de maladies génétiques héréditaires et du cancer, elles peuvent affecter aussi bien l'ADN génomique que l'ADN mitochondrial. Les mutations se présentent sous deux formes. Selon l'étendue de la séquence touchée, il peut s'agir d'une mutation ponctuelle ou d'une de mutation de grande ampleur. Seules les mutations survenant dans les séquences codantes sont susceptibles d'avoir des répercussions sur le phénotype. **(Abdelali., 2006).**

Dans les populations ayant connu un effet fondateur, certaines maladies génétiques rares peuvent atteindre des prévalences plus élevées que ce qui est attendu. Par définition, les maladies rares sont des maladies qui touchent au maximum une personne sur 2 000 dans la population générale **(Takeda., 2022)**. Plus de 10 000 maladies rares sont décrites dans la base de données Orphanet et la majorité d'entre elles sont d'origine génétique. **(Orphadata., 2024)**. La majorité des maladies génétiques rares sont transmises selon les lois mendéliennes, signifiant qu'elles s'expliquent par une mutation sur un seul gène **(Chung et al., 2021)**. Selon le gène impliqué et la nature de la mutation, elles peuvent suivre différents modes de

transmission, tels que autosomique dominant, autosomique récessif ou lié au chromosome X **(Alberts et al., 2018)**. Dans ces deux premiers modes d'hérédité, la mutation se trouve sur un autosome. Pour les maladies à transmission autosomique dominante, une seule copie de l'allèle muté suffit à provoquer la maladie. Dans le cas des maladies à transmission autosomique récessive, deux allèles mutés sont nécessaires pour que la maladie s'exprime. **(Drayna., 2005)**.

### 5.3.Barrières au conseil génétique et au dépistage :

Depuis que le séquençage à très haut débit est devenu accessible, la médecine génétique a évolué vers l'ère de la médecine génomique. Ces avancées technologiques aident à surmonter l'impasse diagnostique et offrent la perspective de fournir un conseil génétique à un plus grand nombre de familles. **(James et al ., 2010)** L'intérêt pour les consultations de génétique ne cesse de croître, et il est fort probable que cette tendance se poursuive à l'avenir avec l'émergence de programmes de dépistage génétique destinés à la population générale. Le médecin jouera un rôle crucial en matière d'information, de guidance et de prévention concernant les sujets liés à la génétique auprès de ses patients. **(Guyon et al., 2025)**.

---

# **Chapitre II :**

## **Population et Méthodes**

---

### **1. Cadre et type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude transversale analytique, menée dans la région de Béni Boussaid, située dans la wilaya de Tlemcen (Algérie). Cette région est connue pour son taux élevé de mariages consanguins, ce qui en fait un site propice à l'examen des maladies associées à la consanguinité. Le recueil des informations a été réalisé sur une période de 3 mois. Les principales localités de la commune de Béni Boussaid incluses dans l'étude sont : Zouia (Béni Boussaid centre), Sidi Mebrek, Roubane et Rafil.

### **2. Population d'étude :**

L'enquête s'est déroulée au chef-lieu même de Béni Boussaid, à savoir Zouia (Béni Boussaid centre). La sélection de la population d'étude a été effectuée selon une stratégie combinant un recrutement communautaire et un recrutement en structure de soins.

Le recrutement communautaire a été réalisé par porte-à-porte dans la localité de Zouia. Les ménages ont été visités de manière aléatoire en parcourant les différents quartiers. Lors de chaque visite, les objectifs de l'étude étaient expliqués aux habitants et les personnes répondant aux critères d'inclusion étaient invitées à participer après avoir donné leur consentement éclairé.

Parallèlement, un recrutement a été effectué au centre de santé (polyclinique) de Beni Boussaid centre, parmi les personnes venues en consultation. Les participants répondant aux critères d'inclusion et acceptant de participer étaient intégrés à l'étude.

Afin de limiter le risque de recrutement multiple, chaque participant était interrogé sur une éventuelle participation antérieure et n'était inclus qu'une seule fois, il s'agissait soit des ascendants ou des descendants. Les données recueillies selon les deux modes de recrutement ont ensuite été regroupées pour constituer la population finale de l'étude.

### **3. Recueil des données :**

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire administré lors d'entretiens en face à face. Il permet de rassembler des informations dans le contexte d'une étude médicale et familiale et comporte de multiples sections destinées à collecter des informations socio-démographiques relatives aux patients et aux parents (âge, poids, taille, groupe sanguin, lieu de résidence ...), ainsi que des renseignements concernant la consanguinité avec ses différents

degrés. Il s'intéresse aussi aux phénotypes des parents et des enfants, y compris la présence de maladies ou de caractéristiques cliniques spécifiques (Voir annexe).

#### 4. Critères d'inclusion :

Le consentement des participants à cette enquête a été obtenu avant leur inclusion dans l'étude, à la condition que ces informations soient gardées confidentielles.

Etre résident et originaire de la commune de Beni Boussaid.

#### 5. Analyse statistique :

Les informations recueillies ont été enregistrées et codées à l'aide de Microsoft Excel puis transférées sur R afin d'effectuer l'analyse statistique. Le R présente l'avantage d'un temps de développement très court.

Les paramètres quantitatifs ont été exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type, lorsque la distribution était normale, tandis que les variables qui ne suivaient pas une distribution normale ont été présentées sous forme de médiane ainsi que d'écart interquartile (Q1-Q3).

La comparaison des paramètres quantitatifs entre deux groupes a été effectuée à l'aide du test de Student pour les distributions normales et du test de Mann-Whitney pour les distributions non Gaussienne.

Les paramètres qualitatifs ont été analysés à l'aide du test du khi-deux ( $\chi^2$ ) et présentés en pourcentage. Les faibles effectifs ont été comparés par le test de Fisher.

L'objectif de l'étude est de déterminer si les maladies dans la commune de Beni Boussaid présentent comme facteur de risque la consanguinité ainsi que ses différents degrés. A cette fin des modèles prédictifs ont été construits. Le premier modèle concerne la régression logistique binaire. Dans ce cas la variable dépendante est l'état de santé (malades vs non malades), et les prédicteurs sont la consanguinité, ses différents degrés, l'âge, le sexe, la localité. Le deuxième modèle concerne de déterminer quelle pathologie est le plus associée à la consanguinité. A cette fin une régression logistique multinomiale a été effectuée. Dans ce cas la variable dépendante est le type de maladie, et les prédicteurs sont les mêmes que dans le premier modèle. La signification statistique a été fixée à  $p < 0,05$ .

---

# **Chapitre III :**

## **Résultats et Interprétations**

---

### 1. Description de la population d'étude :

#### 1.1 Description des parents selon le sexe :

L'étude a porté sur 484 parents (242 mères et 242 pères) issus de 242 familles de la région de Béni Boussaid (Wilaya de Tlemcen, Algérie). Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 1. La population parentale présentait un profil sociodémographique et clinique marqué par plusieurs particularités.

L'âge médian des parents était de 48,0 ans [IQR : 41,0 – 57,0], avec une différence significative entre les sexes ( $p < 0,001$ ) : les mères étaient significativement plus jeunes (médiane : 44,0 ans) que les pères (médiane : 52,0 ans). La tranche d'âge la plus représentée était celle des 40-49 ans (33,5 %), suivie par les 50-59 ans (22,9 %). On notait une absence totale de pères dans la tranche 18-29 ans, alors que 8,3 % des mères appartenaient à cette tranche, reflétant la tendance traditionnelle aux unions où l'homme est plus âgé que la femme. La quasi-totalité des parents résidait à Zouia (92,2 %), les autres localités représentées étant Rafil (5,0 %), Sidi Mbark (1,7 %) et Rouben (1,2 %), sans différence significative entre mères et pères.

Sur le plan anthropométrique, l'IMC moyen était de  $27,2 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup>, classant l'ensemble de la population parentale en surpoids selon les critères de l'OMS. Les mères présentaient un IMC moyen significativement plus élevé ( $27,9 \pm 2,9$ ) que les pères ( $26,6 \pm 2,5$ ) ;  $P > 0,05$ . La répartition par catégories définies par l'OMS montrait une prédominance du surpoids (57,4 %), suivie de l'obésité (18,1 %) et du poids normal (24,5 %) ;  $p < 0,001$ . Notons une prévalence de l'obésité nettement plus élevée chez les mères (26,4 %) que chez les pères (9,7 %).

La distribution des groupes sanguins révélait une prédominance du groupe O+ (29,1 %), suivi du A+ (23,6 %), du B+ (15,3 %) et de l'AB+ (11,8 %). Les groupes à rhésus négatif représentaient 19,9 % de l'ensemble. Une différence significative était observée entre mères et pères ( $p = 0,02$ ), notamment pour le groupe A- (13,2 % chez les pères vs 4,5 % chez les mères).

Concernant l'état de santé, 62,6 % des parents étaient sains, tandis que 36,6 % présentaient au moins une pathologie et 0,8 % étaient décédés au moment de l'enquête. Les pères étaient significativement plus souvent atteints de pathologies (45,5 %) que les mères (27,7 %) ( $p < 0,001$ ). Les principales pathologies observées étaient les maladies métaboliques combinées (HTA + DT2) (26,4 %), le cancer (7,2 %), la myopie (7,2 %), le goitre (5,2 %, exclusivement féminin : 10,3 % chez les mères vs 0 % chez les pères ;  $p < 0,001$ ) et les allergies (3,1 %, plus

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

fréquentes chez les pères : 5,8 % vs 0,4 % ;  $p < 0,001$ ). Le diabète de type 1 était rare (0,8 %), avec trois cas isolés (chez les mères).

**Tableau 1 :** Caractéristiques sociodémographiques, anthropométriques et cliniques des ascendants selon le sexe.

| Variables                         | Total<br>(n = 484) | Mères<br>(n = 242) | Pères<br>(n = 242) | P-value |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Âge (ans), médiane [IQR]          | 48,0 [41,0 – 57,0] | 44,0 [39,0 – 54,0] | 52,0 [45,0 – 60,0] | < 0,001 |
| Tranches d'âge, n (%)             |                    |                    |                    | < 0,001 |
| 18-29 ans                         | 20 (4,1%)          | 20 (8,3%)          | 0 (0,0%)           |         |
| 30-39 ans                         | 98 (20,2%)         | 66 (27,3%)         | 32 (13,2%)         |         |
| 40-49 ans                         | 162 (33,5%)        | 85 (35,1%)         | 77 (31,8%)         |         |
| 50-59 ans                         | 111 (22,9%)        | 39 (16,1%)         | 72 (29,8%)         |         |
| 60-69 ans                         | 68 (14,0%)         | 29 (12,0%)         | 39 (16,1%)         |         |
| ≥ 70 ans                          | 20 (4,1%)          | 3 (1,2%)           | 17 (7,0%)          |         |
| Lieu de résidence, n (%)          |                    |                    |                    |         |
| Zouia                             | 446 (92,2%)        | 223 (92,1%)        | 223 (92,1%)        |         |
| Rafil                             | 24 (5,0%)          | 12 (5,0%)          | 12 (5,0%)          |         |
| Sidi Mbark                        | 8 (1,7%)           | 4 (1,7%)           | 4 (1,7%)           |         |
| Rouben                            | 6 (1,2%)           | 3 (1,2%)           | 3 (1,2%)           |         |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ), moyenne | 27,2 ± 2,8         | 27,9 ± 2,9         | 26,6 ± 2,5         |         |

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

|                                    |             |             |             |         |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| <b>± ET</b>                        |             |             |             |         |
| <b>Catégories IMC (OMS), n (%)</b> |             |             |             | < 0,001 |
| Normal                             | 61 (24,5%)  | 22 (17,6%)  | 39 (31,5%)  |         |
| Surpoids                           | 143 (57,4%) | 70 (56,0%)  | 73 (58,9%)  |         |
| Obésité                            | 45 (18,1%)  | 33 (26,4%)  | 12 (9,7%)   |         |
| <b>Groupes sanguins, n (%)</b>     |             |             |             | 0,02    |
| O+                                 | 141 (29,1%) | 65 (26,8%)  | 76 (31,4%)  |         |
| A+                                 | 114 (23,6%) | 61 (25,2%)  | 53 (21,9%)  |         |
| B+                                 | 74 (15,3%)  | 46 (19,0%)  | 28 (11,6%)  |         |
| AB+                                | 57 (11,8%)  | 32 (13,2%)  | 25 (10,3%)  |         |
| O-                                 | 41 (8,5%)   | 22 (9,1%)   | 19 (7,9%)   |         |
| A-                                 | 43 (8,9%)   | 11 (4,5%)   | 32 (13,2%)  |         |
| B- et AB-                          | 12 (2,5%)   | 4 (1,7%)    | 8 (3,3%)    |         |
| Données manquantes                 | 2 (0,4%)    | 1 (0,4%)    | 1 (0,4%)    |         |
| <b>État de santé, n (%)</b>        |             |             |             | < 0,001 |
| Sains                              | 303 (62,6%) | 175 (72,3%) | 128 (52,9%) |         |
| Pathologies                        | 177 (36,6%) | 67 (27,7%)  | 110 (45,5%) |         |

|                                    |             |            |            |          |
|------------------------------------|-------------|------------|------------|----------|
| Décédés                            | 4 (0,8%)    | 0 (0,0%)   | 4 (1,7%)   |          |
| <b>Types de pathologies, n (%)</b> |             |            |            | < 0,0001 |
| Maladies métaboliques (HTA + DT2)  | 128 (26,4%) | 42 (17,4%) | 86 (35,5%) |          |
| DT1                                | 4 (0,8%)    | 3 (1,2%)   | 1 (0,4%)   |          |
| Myopie                             | 35 (7,2%)   | 16 (6,6%)  | 19 (7,9%)  |          |
| Goitre                             | 25 (5,2%)   | 25 (10,3%) | 0 (0,0%)   |          |
| Cancer                             | 35 (7,2%)   | 12 (5,0%)  | 23 (9,5%)  |          |
| Allergies                          | 15 (3,1%)   | 1 (0,4%)   | 14 (5,8%)  |          |

### 1.2 Description des parents selon la consanguinité :

Les caractéristiques des ascendants qui ne comprenaient que les parents sont résumées dans le tableau 2. Sur les 484 parents, 294 (60,8 %) étaient consanguins et 190 (39,2 %) non-consanguins. Cette prévalence élevée de consanguinité est caractéristique des populations de la région de Béni Boussaid. Les parents consanguins étaient légèrement mais significativement plus jeunes (médiane : 47,0 ans) que les non-consanguins (médiane : 49,0 ans) ( $p = 0,042$ ). Cependant, la répartition par tranches d'âge ne montrait pas de différence significative ( $p = 0,519$ ), suggérant que cette différence d'âge, bien que statistiquement significative, était d'amplitude limitée sur le plan clinique.

Une association marquée existait entre consanguinité et localité : 100 % des parents non-consanguins résidaient à Zouia, alors que les parents consanguins étaient distribués entre Zouia (87,7 %), Rafil (7,8 %), Sidi Mbark (2,6 %) et Rouben (1,9 %). Cette distribution reflète probablement des différences de pratiques matrimoniales entre le centre urbain (Zouia) et les localités rurales périphériques, où les traditions endogames villageoises persistent. Sur le plan anthropométrique, aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes (IMC moyen :  $27,4 \pm 2,7$  vs  $27,1 \pm 3,0$  ;  $p = 0,400$ ), ni dans la répartition des catégories IMC ( $p = 0,751$ ). La distribution des groupes sanguins était également comparable

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

entre consanguins et non-consanguins ( $p = 0,495$ ), sans biais apparent lié au statut matrimonial.

Concernant l'état de santé, la prévalence globale des pathologies était similaire entre les deux groupes (36,7 % vs 36,3 % ;  $p = 0,360$ ). Cependant, l'examen des pathologies spécifiques révélait des différences significatives ( $p = 0,031$ ) : les parents consanguins présentaient une prévalence plus élevée de HTA + DT2 combinés (35,0 % vs 13,2 %) , suggérant une possible association entre consanguinité parentale et certaines pathologies cardiométaboliques. Le diabète de type 1 n'était observé que chez les parents consanguins (1,4 % vs 0 %).

**Tableau 2 :** Caractéristiques des ascendants selon le statut de consanguinité.

| Variables                      | Total<br>(n = 484) | Consanguins<br>(n = 294) | Non-consanguins<br>(n = 190) | P-value     |
|--------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------|-------------|
| n (%)                          | 484 (100%)         | 294 (60,8%)              | 190 (39,2%)                  |             |
| Âge (ans),<br>médiane<br>[IQR] | 48,0 [41,0 – 57,0] | 47,0 [40,0 – 56,0]       | 49,0 [42,0 – 59,0]           | 0,042       |
| Tranches<br>d'âge, n (%)       |                    |                          |                              |             |
| 18-29 ans                      | 20 (4,1%)          | 13 (4,2%)                | 7 (4,0%)                     | 0,519       |
| 30-39 ans                      | 98 (20,2%)         | 64 (20,8%)               | 34 (19,3%)                   |             |
| 40-49 ans                      | 162 (33,5%)        | 101 (32,8%)              | 61 (34,7%)                   |             |
| 50-59 ans                      | 111 (22,9%)        | 64 (20,8%)               | 47 (26,7%)                   |             |
| 60-69 ans                      | 68 (14,0%)         | 35 (11,4%)               | 33 (18,8%)                   |             |
| ≥ 70 ans                       | 20 (4,1%)          | 13 (4,2%)                | 7 (4,0%)                     |             |
| Lieu de<br>résidence, n<br>(%) |                    |                          |                              | $p < 0,001$ |

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

|                                                 |             |             |              |       |
|-------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------|
| Zouia                                           | 446 (92,2%) | 270 (87,7%) | 176 (100,0%) |       |
| Rafil                                           | 24 (5,0%)   | 24 (7,8%)   | 0 (0,0%)     |       |
| Sidi Mbark                                      | 8 (1,7%)    | 8 (2,6%)    | 0 (0,0%)     |       |
| Rouben                                          | 6 (1,2%)    | 6 (1,9%)    | 0 (0,0%)     |       |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>),<br/>moyenne ± ET</b> | 27,2 ± 2,8  | 27,4 ± 2,7  | 27,1 ± 3,0   | 0,400 |
| <b>Catégories<br/>IMC (OMS),<br/>n (%)</b>      |             |             |              | 0,751 |
| Normal                                          | 61 (12,6%)  | 33 (10,7%)  | 28 (15,9%)   |       |
| Surpoids                                        | 143 (29,5%) | 85 (27,6%)  | 58 (33,0%)   |       |
| Obésité                                         | 45 (9,3%)   | 27 (8,8%)   | 18 (10,2%)   |       |
| <b>Groupe<br/>sanguin, n<br/>(%)</b>            |             |             |              | 0,495 |
| O+                                              | 142 (29,3%) | 89 (30,3%)  | 53 (27,9%)   |       |
| A+                                              | 114 (23,6%) | 68 (23,1%)  | 46 (24,2%)   |       |
| B+                                              | 74 (15,3%)  | 51 (17,4%)  | 23 (12,1%)   |       |
| AB+                                             | 57 (11,8%)  | 32 (11,0%)  | 25 (13,2%)   |       |
| O-                                              | 41 (8,5%)   | 21 (7,2%)   | 20 (10,5%)   |       |
| A-                                              | 43 (8,9%)   | 24 (8,2%)   | 19 (10,0%)   |       |
| B- et AB-                                       | 11 (2,3%)   | 7 (2,4%)    | 4 (2,1%)     |       |
| Données<br>manquantes                           | 2 (0,4%)    | 2 (0,4%)    | 0 (0,0%)     |       |

|                                            |             |             |             |       |
|--------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| <b>État de santé,<br/>n (%)</b>            |             |             |             | 0,360 |
| Sains                                      | 303 (62,6%) | 182 (61,9%) | 121 (63,7%) |       |
| Pathologies                                | 177 (36,6%) | 108 (36,7%) | 69 (36,3%)  |       |
| Décédés                                    | 4 (0,8%)    | 4 (1,6%)    | 0 (0,0%)    |       |
| <b>Types de<br/>pathologies, n<br/>(%)</b> |             |             |             | 0,031 |
| ( HTA +<br>Diabète type 2)                 | 128 (26,4%) | 103 (35,0%) | 25 (13,2%)  |       |
| Diabète type 1                             | 4 (0,8%)    | 4 (1,4%)    | 0 (0,0%)    |       |
| Myopie                                     | 35 (7,2%)   | 20 (6,8%)   | 15 (7,9%)   |       |
| Goitre                                     | 25 (5,2%)   | 15 (5,1%)   | 10 (5,3%)   |       |
| Cancer                                     | 35 (7,2%)   | 21 (7,1%)   | 14 (7,4%)   |       |
| Allergies                                  | 14 (2,9%)   | 9 (3,1%)    | 5 (2,6%)    |       |

### 1.3. Description des descendants selon la consanguinité :

Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 3. L'étude a recensé 1 029 descendants . Parmi eux, 754 (73,3 %) étaient consanguins et 275 (26,7 %) non-consanguins. La répartition sexuelle était équilibrée : 47,5 % pour le sexe féminin et 51,5 % pour le sexe masculin, sans différence significative entre les groupes consanguin et non-consanguin ( $p = 0,353$ ). L'âge médian des descendants était de 18,0 ans [IQR : 11,0 – 26,0]. Les descendants de couples consanguins étaient significativement plus âgés (médiane : 19,0 ans) que ceux de couples non-consanguins (médiane : 16,0 ans) ( $p < 0,001$ ). Cette différence s'explique par la structure de l'échantillon : la tranche 41-50 ans n'était représentée que chez les descendants consanguins (7,6 % vs 0 %), tandis que les non-consanguins étaient sur-représentés dans la tranche 11-20 ans (43,3 % vs 32,0 %).

La distribution géographique des descendants était de 86,9 % à Zouia, 8,9 % à Rafil, 2,3 % à Sidi Mbark et 1,8 % à Rouben. Tous les descendants non-consanguins résidaient à Zouia, alors que les descendants consanguins étaient distribués dans l'ensemble des localités ( $p < 0,001$ ), confirmant le gradient géographique de la consanguinité. Sur le plan anthropométrique, l'IMC moyen des descendants était de  $21,38 \pm 3,15 \text{ kg/m}^2$ , se situant dans la normale. Cependant, une différence très significative existait entre les groupes : les descendants consanguins présentaient un IMC moyen plus élevé ( $22,88 \pm 3,08$ ) que les non-consanguins ( $20,03 \pm 2,55$ ) ( $p < 0,001$ ). Cette différence se traduisait dans la répartition des catégories OMS : 49,1 % des non-consanguins avaient un poids normal contre seulement 17,0 % des consanguins. À l'inverse, le surpoids et l'obésité étaient quasi-exclusivement observés chez les descendants consanguins (4,5 % et 0,4 % respectivement, vs 0,4 % et 0 % chez les non-consanguins), suggérant un effet de la consanguinité sur le métabolisme énergétique.

La distribution des groupes sanguins chez les descendants montrait des différences significatives entre consanguins et non-consanguins ( $p < 0,001$ ). Les descendants consanguins présentaient une prévalence plus élevée du groupe A+ (35,0 % vs 21,8 %) et de l'AB+ (7,2 % vs 1,8 %), alors que le groupe O+ était plus fréquent chez les non-consanguins (48,7 % vs 28,9 %). Les groupes à rhésus négatif étaient plus représentés chez les non-consanguins (17,8 % vs 15,1 %). Ces différences pourraient refléter un effet fondateur ou une dérive génétique liée à l'endogamie.

Concernant l'état de santé, la différence entre les groupes était très significative ( $p < 0,001$ ) : 90,2 % des descendants non-consanguins étaient sains contre seulement 47,7 % des descendants consanguins. Inversement, 48,4 % des descendants consanguins présentaient une pathologie contre 9,8 % chez les non-consanguins. Les décès n'étaient observés que chez les descendants de couples consanguins (2,5 % vs 0 %). Les principales catégories pathologiques révélaient une présentation massive des pathologies chez les descendants consanguins pour toutes les catégories étudiées ( $p = 0,014$ ). Les troubles neuro-développementaux constituaient la pathologie la plus fréquente, affectant près d'un tiers (23,9 %) des descendants consanguins contre 6,5 % chez les non-consanguins. Les troubles métaboliques (DT2 + HTA) touchaient 14,2 % des consanguins contre 0,7 % des non-consanguins. Le diabète de type 1 atteignait 14,6 % des consanguins contre 4,4 % des non-consanguins. La myopie n'était observée que chez les descendants consanguins (12,7 % vs 0 %), constituant un argument particulièrement fort en faveur d'un effet génétique majeur de la consanguinité. Le goitre touchait 6,4 % des consanguins contre 0,4 % des non-consanguins.

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

Parmi les 754 descendants consanguins, la répartition par degré de parenté était : 1er degré (cousins germains) : 451 descendants (59,8 % des consanguins), 2ème degré : 260 descendants (34,5 %) et 3ème degré : 43 descendants (5,7 %). Le mariage entre cousins germains constituait donc la forme prédominante de consanguinité dans cette population.

**Tableau 3 :** Caractéristiques sociodémographiques, anthropométriques et cliniques des descendants selon le statut consanguin (n = 1 029).

| <b>Variables</b>                    | <b>Total<br/>(n = 1 029)</b> | <b>Consanguins<br/>(n = 754)</b> | <b>Non-consanguins<br/>(n = 275)</b> | <b>P-value</b> |
|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| <b>Sexe, n (%)</b>                  |                              | 73,27%                           | 26,72%                               | 0,353          |
| Féminin                             | 489 (47,5%)                  | 366 (48,5%)                      | 123 (44,7%)                          |                |
| Masculin                            | 530 (51,5%)                  | 382 (50,7%)                      | 148 (53,8%)                          |                |
| <b>Âge (ans),<br/>médiane [IQR]</b> | 18,0 [11,0 – 26,0]           | 19,0 [11,0 – 27,0]               | 16,0 [10,0 – 22,0]                   | < 0,001        |
| Tranches d'âge, n (%)               |                              |                                  |                                      | < 0,001        |
| 0-10 ans                            | 248 (24,1%)                  | 174 (23,1%)                      | 74 (26,9%)                           |                |
| 11-20 ans                           | 360 (35,0%)                  | 241 (32,0%)                      | 119 (43,3%)                          |                |
| 21-30 ans                           | 228 (22,2%)                  | 171 (22,7%)                      | 57 (20,7%)                           |                |
| 31-40 ans                           | 109 (10,6%)                  | 84 (11,1%)                       | 25 (9,1%)                            |                |
| 41-50 ans                           | 57 (5,5%)                    | 57 (7,6%)                        | 0 (0,0%)                             |                |
| <b>Lieu de<br/>résidence, n (%)</b> |                              |                                  |                                      | < 0,001        |
| Zouia                               | 894 (86,9%)                  | 619 (82,1%)                      | 275 (100,0%)                         |                |
| Rafil                               | 92 (8,9%)                    | 92 (12,2%)                       | 0 (0,0%)                             |                |
| Sidi Mbark                          | 24 (2,3%)                    | 24 (3,2%)                        | 0 (0,0%)                             |                |

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

|                                        |              |              |              |         |
|----------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------|
| Rouben                                 | 19 (1,8%)    | 19 (2,5%)    | 0 (0,0%)     |         |
| <b>IMC (kg/m²),<br/>moyenne ± ET</b>   | 21,38 ± 3,15 | 22,88 ± 3,08 | 20,03 ± 2,55 | < 0,001 |
| <b>Catégories IMC<br/>(OMS), n (%)</b> |              |              |              | < 0,001 |
| Normal                                 | 263 (25,6%)  | 128 (17,0%)  | 135 (49,1%)  |         |
| Surpoids                               | 35 (3,4%)    | 34 (4,5%)    | 1 (0,4%)     |         |
| Obésité                                | 3 (0,3%)     | 3 (0,4%)     | 0 (0,0%)     |         |
| <b>Groupe sanguin,<br/>n (%)</b>       |              |              |              | < 0,001 |
| O+                                     | 352 (34,2%)  | 218 (28,9%)  | 134 (48,7%)  |         |
| A+                                     | 324 (31,5%)  | 264 (35,0%)  | 60 (21,8%)   |         |
| B+                                     | 124 (12,1%)  | 97 (12,9%)   | 27 (9,8%)    |         |
| AB+                                    | 59 (5,7%)    | 54 (7,2%)    | 5 (1,8%)     |         |
| O-                                     | 73 (7,1%)    | 57 (7,6%)    | 16 (5,8%)    |         |
| A-                                     | 78 (7,6%)    | 45 (6,0%)    | 33 (12,0%)   |         |
| B- et AB-                              | 18 (1,1%)    | 18 (1,5%)    | 0 (0,0%)     |         |
| <b>État de santé, n<br/>(%)</b>        |              |              |              | < 0,001 |
| Sains                                  | 608 (59,1%)  | 360 (47,7%)  | 248 (90,2%)  |         |
| Pathologie                             | 392 (38,1%)  | 365 (48,4%)  | 27 (9,8%)    |         |
| Décédé                                 | 19 (1,8%)    | 19 (2,5%)    | 0 (0,0%)     |         |
| Inconnu                                | 10 (1,0%)    | 10 (1,3%)    | 0 (0,0%)     |         |

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

|                                                     |             |             |           |       |
|-----------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------|-------|
| <b>Pathologies détaillées, n (%)</b>                |             |             |           | 0,014 |
| Goitre                                              | 49 (4,8%)   | 48 (6,4%)   | 1 (0,4%)  |       |
| Troubles neuro-développementaux (RM + HM + autisme) | 198 (19,2%) | 180 (23,9%) | 18 (6,5%) |       |
| Troubles métaboliques (DT2 + HTA)                   | 109 (10,6%) | 107 (14,2%) | 2 (0,7%)  |       |
| DT1                                                 | 122 (11,9%) | 110 (14,6%) | 12 (4,4%) |       |
| Troubles sensoriels (myopie)                        | 96 (9,3%)   | 96 (12,7%)  | 0 (0,0%)  |       |
| <b>Degré de consanguinité</b>                       |             |             |           |       |
| 1er degré (cousins germains)                        | 451 (43,8%) | 451 (59,8%) | 0         |       |
| 2ème degré                                          | 260 (25,3%) | 260 (34,5%) | 0         |       |
| 3ème degré                                          | 43 (4,2%)   | 43 (5,7%)   | 0         |       |

➤ *RM : retard mental ; HM : handicap mental ; DT1 : diabète de type 1 ; DT2 : diabète de type 2 ; HTA : hypertension artérielle*

### 2. Prédiction des pathologies associées à la consanguine :

#### 2.1. Premier modèle prédictif du risque du statut de la consanguinité associé aux maladies chez les descendants :

Une régression logistique binaire a été réalisée pour évaluer l'association entre le statut consanguin (variable dépendante binaire : malade vs sain) et différentes variables explicatives. L'analyse a porté sur 1 029 descendants (275 issus de parents non-consanguins et 754 issus de parents consanguins). L'analyse révèle un effet majeur et hautement significatif de la consanguinité sur le risque de développer une pathologie. Les descendants de couples consanguins présentaient un risque 10,4 fois plus élevé d'être malades par rapport aux non-consanguins (OR = 10,379 ; IC 95 % : 6,805 – 15,830 ;  $p < 0,0001$ ). Cette association est la plus forte observée dans l'ensemble du modèle. La prévalence des pathologies passait de 9,8 % chez les non-consanguins à 53,1 % chez les consanguins, soit une multiplication par plus de cinq de la morbidité. Concernant l'effet du sexe, le sexe masculin n'était pas associé de manière significative au risque de pathologie (OR = 0,973 ; IC 95 % : 0,757 – 1,251 ;  $p = 0,838$ , ns). La prévalence des pathologies était comparable entre sexe masculin (39,8 %) et féminin (40,9 %), suggérant l'absence d'un effet majeur du sexe sur la susceptibilité aux pathologies liées à la consanguinité dans cette population. L'âge constituait un facteur de risque significatif : chaque année supplémentaire augmentait le risque de pathologie de 2,1 % (OR = 1,021 ; IC 95 % : 1,009 – 1,034 ;  $p = 0,0006$ ). Les malades étaient significativement plus âgés ( $21,4 \pm 13,6$  ans) que les sujets sains ( $18,2 \pm 9,6$  ans). L'analyse par tranches d'âge (référence : 0-10 ans) montrait un effet protectif des tranches 11-20 ans (OR = 0,710 ;  $p = 0,045$ ) et une augmentation très significative du risque dans la tranche 41-50 ans (OR = 4,494 ; IC 95 % : 2,121 – 9,519 ;  $p < 0,0001$ ), où 82,5 % des individus étaient malades. Ce pic de morbidité chez les 41-50 ans s'explique probablement par l'accumulation des pathologies chroniques avec l'âge et/ou un biais de recrutement lié à la disponibilité des données dans cette tranche d'âge. Par rapport à Zouia (référence), les localités de Rafil et Sidi Mbark présentaient un risque significativement accru de pathologie. Rafil : OR = 2,196 (IC 95 % : 1,368 – 3,592 ;  $p = 0,0013$  \*\*), avec une prévalence des pathologies de 68,5 %. Sidi Mbark : OR = 4,834 (IC 95 % : 1,875 – 14,938 ;  $p = 0,0024$  \*\*), affichant la prévalence la plus élevée de pathologies (79,2 %). Rouben : OR = 1,334 (IC 95 % : 0,500 – 3,625 ;  $p = 0,562$ , ns), ne montrant pas de différence significative. Ces résultats confirment le gradient géographique observé dans la

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

description de la population : les localités périphériques, où la consanguinité est quasi-totale, présentent un excès de morbidité majeur par rapport au centre urbain de Zouia. L'analyse stratifiée par degré de parenté (référence : non-consanguins) révélait un effet significatif marqué pour les deux premiers degrés. Au 1er degré (cousins germains,  $F = 0,0625$ ) : OR = 11,631 (IC 95 % : 7,502 – 18,034 ;  $p < 0,0001$  \*\*\*), avec une prévalence des pathologies de 55,9 %. Au 2ème degré ( $F = 0,03125$ ) : OR = 11,949 (IC 95 % : 7,492 – 19,057 ;  $p < 0,0001$  \*\*\*), avec une prévalence de 56,5 %. Curieusement, le risque était légèrement plus élevé au 2ème degré qu'au 1er degré, ce qui pourrait refléter un biais de sélection ou une hétérogénéité phénotypique. Au 3ème degré ( $F = 0,015625$ ) : OR = 0,219 (IC 95 % : 0,029 – 1,653 ;  $p = 0,148$ , ns), ne montrant pas d'association significative, avec une très faible prévalence de pathologies (2,3 %). Ce résultat pourrait s'expliquer par la faible taille d'échantillon ( $n = 43$ ) et/ou un effet de seuil du coefficient de consanguinité en dessous duquel l'impact pathologique devient négligeable. En résumé, le Tableau 4 démontre que la consanguinité, particulièrement aux 1er et 2ème degrés, constitue le facteur de risque principal de pathologie chez les descendants, avec un OR global supérieur à 10 et une prévalence plus élevée par rapport aux non-consanguins.

**Tableau 4 :** Régression logistique binaire — Descendants consanguins vs non-consanguins

*Variable dépendante : Statut pathologique (malade vs non malade)*

| Variables                      | N   | Sains<br>n (%) | Malades<br>n (%) | OR [IC 95 %]            | P-value         |
|--------------------------------|-----|----------------|------------------|-------------------------|-----------------|
| Non-consanguins<br>(Référence) | 275 | 248 (90,2%)    | 27 (9,8%)        | 1,000                   |                 |
| Consanguins (Total)            | 754 | 354 (46,9%)    | 400 (53,1%)      | 10,379 [6,805 – 15,830] | < 0,0001<br>*** |
| <b>Sexe (Homme vs Femme)</b>   |     |                |                  |                         |                 |
| Femme (Référence)              | 489 | 289 (59,1%)    | 200 (40,9%)      | 1,000                   |                 |
| Homme                          | 530 | 319 (60,2%)    | 211 (39,8%)      | 0,973 [0,757 – 1,251]   | 0,838 ns        |

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

|                                                                      |     |             |             |                        |                    |
|----------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-------------|------------------------|--------------------|
|                                                                      |     |             |             |                        |                    |
| <b>Âge (années)</b>                                                  |     | 18,2 ± 9,6  | 21,4 ± 13,6 | 1,021 [1,009 – 1,034]  | 0,0006<br>***      |
| <b>Tranches d'âge<br/>(Référence : 0-10 ans)</b>                     |     |             |             |                        |                    |
| 0-10 ans                                                             | 248 | 143 (57,7%) | 105 (42,3%) | 1,000                  |                    |
| 11-20 ans                                                            | 356 | 234 (65,7%) | 122 (34,3%) | 0,710 [0,508 – 0,992]  | 0,045 *            |
| 21-30 ans                                                            | 226 | 146 (64,6%) | 80 (35,4%)  | 0,747 [0,516 – 1,082]  | 0,126 ns           |
| 31-40 ans                                                            | 108 | 61 (56,5%)  | 47 (43,5%)  | 1,049 [0,665 – 1,655]  | 0,823 ns           |
| 41-50 ans                                                            | 57  | 10 (17,5%)  | 47 (82,5%)  | 4,494 [2,121 – 9,519]  | <<br>0,0001<br>*** |
| <b>Localité (Référence :<br/>Zouia)</b>                              |     |             |             |                        |                    |
| Rafil                                                                | 92  | 29 (31,5%)  | 63 (68,5%)  | 2,196 [1,368 – 3,592]  | 0,0013<br>**       |
| Sidi Mbark                                                           | 24  | 5 (20,8%)   | 19 (79,2%)  | 4,834 [1,875 – 14,938] | 0,0024<br>**       |
| Rouben                                                               | 19  | 8 (42,1%)   | 11 (57,9%)  | 1,334 [0,500 – 3,625]  | 0,562 ns           |
| <b>Degré de consanguinité<br/>(Référence : Non-<br/>consanguins)</b> |     |             |             |                        |                    |

## Chapitre III : Résultats et Interprétations

|                           |     |             |             |                         |                 |
|---------------------------|-----|-------------|-------------|-------------------------|-----------------|
| 1er degré (F = 0,0625)    | 451 | 199 (44,1%) | 252 (55,9%) | 11,631 [7,502 – 18,034] | < 0,0001<br>*** |
| 2ème degré (F = 0,03125)  | 260 | 113 (43,5%) | 147 (56,5%) | 11,949 [7,492 – 19,057] | < 0,0001<br>*** |
| 3ème degré (F = 0,015625) | 43  | 42 (97,7%)  | 1 (2,3%)    | 0,219 [0,029 – 1,653]   | 0,148 ns        |

➤ OR : Odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; ns : non significatif ; \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$

### 2.2. Deuxième modèle prédictif de la pathologie la plus associée à la consanguinité parentale :

Une régression logistique multinomiale a été réalisée pour évaluer l'association entre les variables explicatives (âge, sexe, consanguinité, degré de parenté, localité) et cinq catégories de pathologies prises comme variables dépendantes distinctes : goitre (n = 49), troubles neuro-développementaux (TND : retard mental + handicap mental + autisme, n = 198), troubles métaboliques (DT2 + HTA, n = 94), diabète de type 1 (n = 122) et troubles sensoriels (myopie, n = 96) (tableau 5). L'analyse a porté sur les descendants ayant des données d'âge valides (exclusion des 29 morts-nés et nourrissons sans âge convertible). L'effet de l'âge variait considérablement selon le type de pathologie, révélant des profils épidémiologiques distincts. Pour le goitre, un fort effet dose-réponse avec l'âge était observé : les tranches 31-40 ans (OR = 7,58 ; IC 95 % : 2,58 – 22,3 ;  $p < 0,001$ ) et 41-50 ans (OR = 15,62 ; IC 95 % : 5,06 – 48,2 ;  $p < 0,001$ ) présentaient un risque massivement accru, suggérant une pathologie d'expression tardive, probablement liée à des facteurs environnementaux (carence iodée) s'ajoutant à une susceptibilité génétique. Pour les troubles neuro-développementaux (TND), un effet protecteur de l'âge était observé lorsque la référence était 41-50 ans : les tranches 11-20 ans (OR = 4,02 ;  $p = 0,001$ ) et 21-30 ans (OR = 4,12 ;  $p = 0,001$ ) montraient un excès de risque, ce qui est cohérent avec le caractère congénital ou précoce de ces pathologies. Pour les troubles métaboliques, un effet très marqué de l'âge avancé était observé : la tranche 41-50 ans présentait un risque extrêmement élevé (OR = 21,31 ; IC 95 % : 9,57 – 47,4 ;  $p < 0,001$ ), cohérent avec la nature acquise et progressive de ces pathologies. Pour le diabète de type 1, aucune association significative avec l'âge n'était

observée lorsque la référence était 41-50 ans, excepté la tranche 21-30 ans (OR = 2,94 ;  $p = 0,035$ ), suggérant une fenêtre d'âge spécifique. Pour la myopie, un effet significatif des tranches 31-40 ans (OR = 2,59 ;  $p = 0,018$ ) et 41-50 ans (OR = 10,28 ;  $p < 0,001$ ) était observé, cette augmentation avec l'âge pouvant refléter une dégradation progressive de l'acuité visuelle ou un effet de cohorte. Concernant l'effet du sexe, le sexe masculin n'était significativement associé qu'à un seul type de pathologie : la myopie (OR = 0,60 ; IC 95 % : 0,38 – 0,94 ;  $p = 0,026$ ), avec un effet protecteur (les hommes avaient 40 % moins de risque de myopie que les femmes). Pour les autres pathologies, aucune association significative n'était observée : goitre (OR = 0,75 ;  $p = 0,359$ ), TND (OR = 0,97 ;  $p = 0,883$ ), troubles métaboliques (OR = 1,09 ;  $p = 0,720$ ) et DT1 (OR = 0,99 ;  $p = 0,950$ ). La consanguinité globale (vs non-consanguinité) montrait des associations significatives avec quatre des cinq pathologies étudiées. Le goitre : OR = 10,41 (IC 95 % : 1,40 – 77,5 ;  $p = 0,022$ ), risque augmenté de plus de 10 fois. Les troubles neuro-développementaux : OR = 7,50 (IC 95 % : 4,30 – 12,39 ;  $p < 0,001$ ), association très forte et hautement significative. Les troubles métaboliques : OR = 11,20 (IC 95 % : 2,69 – 46,5 ;  $p < 0,001$ ), risque le plus élevé parmi toutes les pathologies. Le diabète de type 1 : OR = 6,10 (IC 95 % : 2,79 – 11,97 ;  $p < 0,001$ ), association modérée mais significative. Pour la myopie, l'OR était non estimable (NE) car cette pathologie n'était observée que chez les descendants consanguins (0 cas chez les non-consanguins), rendant le calcul de l'OR impossible. Cette absence totale de myopie chez les non-consanguins constitue un argument particulièrement fort en faveur d'un effet génétique majeur de la consanguinité sur cette pathologie. -L'analyse stratifiée par degré de parenté confirmait l'effet dose-réponse pour la plupart des pathologies. Pour le goitre, un effet majeur aux 1er et 2ème degrés : 1er degré OR = 13,27 ( $p = 0,012$ ), 2ème degré OR = 12,98 ( $p = 0,014$ ). Pour les TND, un effet très significatif aux 1er et 2ème degrés : 1er degré OR = 8,88 ( $p < 0,001$ ), 2ème degré OR = 7,65 ( $p < 0,001$ ), le 3ème degré présentant un effet protecteur non significatif (OR = 0,37 ;  $p = 0,484$ ). Pour les troubles métaboliques, un risque maximal au 2ème degré (OR = 17,19 ;  $p < 0,001$ ) suivi du 1er degré (OR = 12,04 ;  $p < 0,001$ ). Pour le DT1, une association significative aux 1er et 2ème degrés : 1er degré OR = 7,66 ( $p < 0,001$ ), 2ème degré OR = 8,30 ( $p < 0,001$ ). Pour la myopie, l'OR était non estimable à tous les degrés en raison de l'absence totale de cas chez les non-consanguins. Le 3ème degré ne montrait une association significative avec aucune pathologie, confirmant que le seuil d'effet pathologique se situe principalement aux 1er et 2ème degrés de consanguinité.

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

-L'effet de la localité variait selon le type de pathologie, avec des profils géographiques distincts. Pour le goitre, un risque significativement accru à Rafil (OR = 3,73 ;  $p = 0,001$ ) et une tendance à Sidi Mbark (OR = 4,44 ;  $p = 0,070$ ), ces localités rurales pouvant être exposées à des facteurs environnementaux spécifiques (carence iodée) amplifiant la susceptibilité génétique. Pour les TND, aucune association significative avec la localité n'était observée, suggérant que les TND sont principalement déterminés par la consanguinité plutôt que par des facteurs géographiques. Pour les troubles métaboliques et le DT1, aucune association significative avec la localité n'était non plus observée. Pour la myopie, un effet très marqué des localités périphériques était observé : Sidi Mbark présentait le risque le plus élevé (OR = 12,29 ;  $p < 0,001$ ), suivi de Rouben (OR = 5,19 ;  $p = 0,006$ ) et Rafil (OR = 2,88 ;  $p = 0,001$ ). Cette distribution géographique très spécifique de la myopie pourrait refléter un effet fondateur ou des interactions gène-environnement particulières à ces localités isolées.

-En résumé, le Tableau 5 démontre que la consanguinité exerce un effet pathologique différencié selon les types de pathologies, avec des OR allant de 6,1 (DT1) à plus de 11 (troubles métaboliques), et que l'âge, le sexe et la localité modulent spécifiquement chaque pathologie, révélant des mécanismes étiologiques distincts.

**Tableau 5** : Régression logistique multinomiale -Types de pathologies chez les descendants .

*Variable dépendante : Type de pathologie (référence : 0-10 ans ;41-50 ans pour l'âge )*

| Variables                                   | Goitre<br>(n = 49)                | Troubles<br>métaboliques<br>(DT2 +<br>HTA)<br>(n = 94) | Troubles<br>sensoriels<br>(Myopie)<br>(n = 96) | TND<br>(RM + HM<br>+ Autisme)<br>(n = 198) | DT1<br>(n = 122)                  |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Tranches<br/>d'âge<br/>(Référence) :</b> | (Réf : 0-10<br>ans)               | (Réf : 0-10<br>ans)                                    | (Réf : 0-10<br>ans)                            | (Réf : 41-50<br>ans)                       | (Réf : 41-50<br>ans)              |
| 11-20 ans                                   | 0,82 [0,25 –<br>2,64]<br>0,734 ns | 0,68 [0,33 –<br>1,42]<br>0,307 ns                      | 1,02 [0,53 –<br>1,97]<br>0,948 ns              | 4,02 [1,71 –<br>9,44]<br>0,001 **          | 1,56 [0,56 –<br>4,30]<br>0,393 ns |
| 21-30 ans                                   | 2,74 [0,95 –                      | 0,95 [0,45 –                                           | 1,59 [0,79 –                                   | 4,12 [1,76 –                               | 2,34 [0,87 –                      |

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

|                                                                  |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                  | 7,89]<br>0,062 ns                     | 2,00]<br>0,896 ns                     | 3,22]<br>0,190 ns                     | 9,63]<br>0,001 **                     | 6,29]<br>0,093 ns                     |
| 31-40 ans                                                        | 7,58 [2,58 –<br>22,3]<br>< 0,001 ***  | 2,05 [0,93 –<br>4,50]<br>0,073 ns     | 2,59 [1,18 –<br>5,70]<br>0,018 *      | 1,32 [0,53 –<br>3,27]<br>0,552 ns     | 2,94 [1,08 –<br>7,97]<br>0,035 *      |
| 41-50 ans                                                        | 15,62 [5,06<br>– 48,2]<br>< 0,001 *** | 21,31 [9,57 –<br>47,4]<br>< 0,001 *** | 10,28 [4,55<br>– 23,2]<br>< 0,001 *** | 1,80 [0,70 –<br>4,66]<br>0,225 ns     | 1,25 [0,40 –<br>3,87]<br>0,705 ns     |
| <b>Sexe<br/>masculin (vs<br/>Féminin)</b>                        | 0,75 [0,42 –<br>1,38]<br>0,359 ns     | 1,09 [0,65 –<br>1,83]<br>0,720 ns     | 0,60 [0,38 –<br>0,94]<br>0,026 *      | 0,97 [0,69 –<br>1,37]<br>0,883 ns     | 0,99 [0,66 –<br>1,47]<br>0,950 ns     |
| <b>Consanguin<br/>(vs Non-<br/>consanguin)</b>                   | 10,41 [1,40<br>– 77,5]<br>0,022 *     | 11,20 [2,69 –<br>46,5]<br>< 0,001 *** | NE <sup>1</sup>                       | 7,50 [4,30 –<br>12,39]<br>< 0,001 *** | 6,10 [2,79 –<br>11,97]<br>< 0,001 *** |
| <b>Degré de<br/>consanguinité<br/>(vs Non-<br/>consanguin) :</b> |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
| 1er degré                                                        | 13,27 [1,76<br>– 100,2]<br>0,012 *    | 12,04 [2,84 –<br>51,1]<br>< 0,001 *** | NE <sup>1</sup>                       | 8,88 [5,01 –<br>14,92]<br>< 0,001 *** | 7,66 [3,27 –<br>15,95]<br>< 0,001 *** |
| 2ème degré                                                       | 12,98 [1,67<br>– 100,8]<br>0,014 *    | 17,19 [4,03 –<br>73,3]<br>< 0,001 *** | NE <sup>1</sup>                       | 7,65 [4,15 –<br>13,44]<br>< 0,001 *** | 8,30 [3,42 –<br>18,11]<br>< 0,001 *** |
| 3ème degré                                                       | NE <sup>2</sup>                       | NE <sup>2</sup>                       | NE <sup>2</sup>                       | 0,37 [0,10 –<br>2,91]<br>0,484 ns     | NE [0,02 –<br>6,92]<br>0,599 ns       |
| <b>Localité (vs</b>                                              |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |

### Chapitre III : Résultats et Interprétations

| <b>Zouia) :</b> |                                |                                |                                    |                                |                                |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Rafil           | 3,73 [1,70 – 8,20]<br>0,001 ** | 1,26 [0,64 – 2,50]<br>0,489 ns | 2,88 [1,50 – 5,55]<br>0,001 **     | 1,20 [0,72 – 1,99]<br>0,477 ns | 1,17 [0,65 – 2,11]<br>0,603 ns |
| Sidi Mbark      | 4,44 [0,89 – 22,2]<br>0,070 ns | NE <sup>3</sup>                | 12,29 [4,82 – 31,3]<br>< 0,001 *** | 1,12 [0,47 – 2,69]<br>0,803 ns | 1,13 [0,37 – 3,48]<br>0,831 ns |
| Rouben          | NE <sup>4</sup>                | 1,91 [0,41 – 8,84]<br>0,405 ns | 5,19 [1,60 – 16,8]<br>0,006 **     | 0,59 [0,19 – 1,88]<br>0,373 ns | 1,39 [0,43 – 4,42]<br>0,581 ns |

- *NE<sup>1</sup> : Non estimable — aucun cas chez les non-consanguins*
- *NE<sup>2</sup> : Non estimable — effectif insuffisant*
- *NE<sup>3</sup> : Non estimable — aucun cas dans cette catégorie*
- *NE<sup>4</sup> : Non estimable — aucun cas dans cette catégorie*
- *OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; ns : non significatif ; \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$  ; RM : retard mental ; HM : handicap mental ; DT1 : diabète de type 1 ; DT2 : diabète de type 2 ; HTA : hypertension artérielle ; TND : troubles neuro-développementaux*

---

# Discussion générale

---

Ce travail s'inscrit dans une approche analytique visant à évaluer l'impact de la consanguinité sur la diversité des pathologies dans la région de bēni Boussaid, zone où la pratique des unions entre apparentés demeure particulièrement répandue, notamment dans les quatre localités de Zouia , Rafil, Sidi Mbark et Rouben. Au total, 242 couples ont été recrutés et 1 029 descendants ont fait l'objet d'une analyse approfondie. Les résultats obtenus confirment de manière significative l'association entre la consanguinité et l'accroissement considérable du risque pathologique chez la descendance, avec des implications majeures pour la santé publique et le conseil génétique dans cette région.

La fréquence des unions consanguines relevée dans notre échantillon (60,8 % chez les parents et 73,3 % chez les descendants) dépasse largement les estimations nationales algériennes, généralement situées entre 30 et 35 %. Ce constat n'est pas sans rappeler les observations faites dans d'autres pays du Maghreb et du Moyen-Orient, où ce type de mariage constitue une composante socioculturelle profondément ancrée. L'étude de, (**Chaabouni et al., 2013**) a rapporté une prévalence de 57,3 % chez les patients atteints de maladies génétiques en Tunisie, tandis qu'au Qatar, (**Bener et Mohammad., 2017**) ont estimé le taux de consanguinité à 43,5 % dans la population générale. Ces chiffres illustrent la persistance de cette pratique malgré les évolutions sociétales. Le gradient géographique a montré que toutes les localités sont touchées par la consanguinité. En Arabie Saoudite, (**El-Hazmi et al., 1995**) ont constaté que la prévalence des mariages consanguins était plus élevée en milieu rural qu'en milieu urbain. De même, au Qatar, (**Bener et Mohammad., 2017**) ont observé des différences significatives selon le niveau d'éducation, l'origine géographique et le statut socio-économique. Dans notre contexte, l'isolement géographique combiné aux traditions endogames villageoises explique probablement cette répartition inégale. Les communautés de Rafil, Sidi Mbark et Rouben, plus éloignées des flux migratoires et des influences urbaines, maintiennent des pratiques matrimoniales traditionnelles qui privilégient les unions intrafamiliales, perçues comme un moyen de préserver la cohésion familiale et les ressources patrimoniales.

L'impact pathologique de la consanguinité repose fondamentalement sur le mécanisme d'augmentation de l'homozygotie. Lorsque deux individus apparentés se reproduisent, la probabilité que leur descendance hérite de deux copies identiques par descendance d'un même allèle augmente considérablement. Si cet allèle porte une mutation délétère, l'enfant se retrouve en situation homozygote pour ce variant pathogène, ce qui peut entraîner l'expression d'une maladie autosomique récessive. Ce phénomène, bien documenté en génétique humaine

peut expliquer le lien observé entre la majorité des pathologies dans notre étude, particulièrement les troubles du neurodéveloppement et le DT1. Dans notre travail, l'OR global de 10,38 pour le risque de pathologie chez les descendants consanguins est particulièrement élevé. Une étude tunisienne portant sur 1 289 patients a rapporté un OR de 8,53 (IC 95 % : 6,70 – 10,86) pour le risque de maladies autosomiques récessives associé à la consanguinité (**Chaabouni et al., 2013**). Après ajustement pour les variables démographiques (sexe, âge, origine géographique), cet OR ajusté restait très significatif à 5,90 (IC 95 % : 4,22 – 8,25), confirmant que la consanguinité constitue bien un facteur de risque indépendant majeur. Nos résultats, avec un OR brut de 10,38, se situent dans la fourchette haute de ces estimations, ce qui pourrait refléter la forte endogamie géographique de notre population d'étude. L'analyse stratifiée par degré de parenté que nous avons conduite apporte des éléments supplémentaires de compréhension. Les OR observés au 1er degré (11,63) et au 2ème degré (11,95) sont remarquablement élevés et relativement proches, suggérant que le seuil d'effet pathologique se situe principalement à ces deux niveaux de parenté. En revanche, le 3ème degré ne montrait aucune association significative (OR = 0,22 ;  $p = 0,148$ ), avec une prévalence de pathologies de seulement 2,3 %. Ce constat rejoint les observations faites par d'autres auteurs selon lesquelles le coefficient de consanguinité ( $F$ ) au 3ème degré (0,015625) pourrait être insuffisant pour permettre l'expression homozygote systématique des allèles récessifs délétères, surtout lorsque la taille d'échantillon est limitée. Il est également possible que les unions au 3ème degré, souvent mal documentées dans les généalogies familiales, masquent en réalité des liens de parenté plus distants non enregistrés, un phénomène bien décrit dans les populations à forte endogamie (**Chaabouni et al., 2013**).

Notre étude a révélé que la consanguinité exerce un effet pathologique différencié selon les types de pathologies, avec des mécanismes étiologiques distincts modulés par l'âge, le sexe et la localité. Chaque catégorie de pathologie mérite une attention particulière. Les troubles neuro-développementaux (TND) constituaient la pathologie la plus fréquente chez les descendants consanguins (23,9 % vs 6,5 % chez les non-consanguins), avec un OR de 7,50 ( $p < 0,001$ ) dans la régression multinomiale. La prévalence de la consanguinité chez les enfants autistes atteint 59 % à Oman et où une méta-analyse a estimé la prévalence globale de la consanguinité parmi les patients TSA à 24 %, avec une prévalence plus élevée dans les pays du Golfe (38 %) comparée aux autres régions (16 %) (**Elhag., 2019**). En Inde, (**Mamidala et al., 2015**) ont rapporté un OR de 3,22 (IC 95 % : 2,07 – 4,62 ;  $p < 0,0001$ ) pour

le risque de TSA associé à la consanguinité, tandis qu'au Liban, (**Hamadé et al., 2013**) ont observé une prévalence plus élevée de TSA chez les enfants nés de parents consanguins. Cependant, il convient de noter que certaines études, notamment au Qatar et en Arabie Saoudite, n'ont pas trouvé d'association significative entre consanguinité et prévalence du TSA, suggérant que d'autres facteurs génétiques, environnementaux ou socioculturels pourraient jouer un rôle modulateur (**Alshaban et al., 2019 ; Elhag., 2019**). Dans notre étude, l'effet protecteur de l'âge avancé sur les TND (OR = 0,30 pour la tranche 21-30 ans dans le modèle de référence 0-10 ans) confirme le caractère précoce de ces pathologies et suggère une mortalité précoce des cas sévères, ce qui biaise la prévalence apparente chez les adultes. Les troubles métaboliques (DT2 + HTA) présentaient le risque le plus élevé associé à la consanguinité (OR = 11,20 ;  $p < 0,001$ ), avec un effet très marqué par degré de parenté (2ème degré OR = 17,19). Ces pathologies, de nature multifactorielle, sont influencées par des facteurs génétiques et environnementaux. L'effet massif de l'âge avancé (OR = 21,31 pour la tranche 41-50 ans) confirme la nature progressive et acquise de ces pathologies. L'association avec la consanguinité pourrait refléter une susceptibilité génétique accrue aux facteurs environnementaux (sédentarité, alimentation) dans les familles consanguines, peut-être liée à des variants génétiques affectant le métabolisme énergétique. Cette hypothèse est soutenue par l'observation d'un IMC moyen significativement plus élevé chez les descendants consanguins (22,88 vs 20,03 kg/m<sup>2</sup> ;  $p < 0,001$ ) et la quasi-absence de surpoids/obésité chez les non-consanguins. Des études ont montré que l'autozygoté influence les traits associés aux maladies cardiométaboliques en Afrique subsaharienne, avec des effets polygéniques impliquant de nombreux loci à petits effets (**Chikowore et al., 2020**). De plus, des mutations dans les gènes LEPR et POMC, impliqués dans la régulation de l'énergie, ont été identifiées dans des familles consanguines algériennes d'origine kabyle présentant une obésité sévère (**Saeed et al., 2018**), ce qui renforce l'hypothèse d'une composante génétique récessive dans la susceptibilité métabolique de notre population. Le diabète de type 1, pathologie auto-immune précoce, montrait une association significative avec la consanguinité (OR = 6,10 ;  $p < 0,001$ ), avec des OR de 7,66 au 1er degré et de 8,30 au 2ème degré. Contrairement aux troubles métaboliques, le DT1 ne montrait pas d'association significative avec l'âge dans le modèle de référence 0-10 ans, ce qui est cohérent avec le caractère auto-immun et précoce de cette pathologie. Le DT1 est une maladie multifactorielle où les facteurs génétiques, notamment les allèles HLA de classe II, contribuent fortement à la susceptibilité, tandis que des facteurs environnementaux (infections virales, microbiote intestinal) agissent comme déclencheurs (**Redondo et al., 2001**). En Arabie Saoudite,

(Aljasser et al., 2023) ont exploré les relations entre consanguinité, antécédents familiaux et survenue du DT1 chez les enfants, concluant que les mariages consanguins pourraient contribuer à une prédisposition génétique accrue en raison du partage de gènes de susceptibilité communs entre les deux parents. Nos résultats rejoignent cette observation et suggèrent que la consanguinité pourrait amplifier l'expression de variants HLA à risque dans notre population.

La myopie représentait un cas particulièrement remarquable : aucun cas n'était observé chez les 275 descendants non-consanguins, rendant l'OR non estimable. Cette absence totale de myopie chez les non-consanguins constitue un argument particulièrement fort en faveur d'un effet génétique majeur de la consanguinité sur cette pathologie. La distribution géographique très spécifique de la myopie — avec un risque massivement accru à Sidi Mbark (OR = 12,29) et Rouben (OR = 5,19) — pourrait refléter un effet fondateur ou des interactions gène-environnement particulières à ces localités isolées. L'effet fondateur, bien documenté en génétique des populations, se produit lorsqu'un petit groupe d'individus fonde une nouvelle population, entraînant une perte de diversité génétique et une augmentation de la fréquence de certains allèles, y compris ceux associés à des pathologies. Dans des populations isolées comme les communautés amish de Pennsylvanie, la fréquence du syndrome d'Ellis-van Creveld atteint 7 % contre 0,1 % dans la population générale, illustrant la puissance de cet effet. L'effet protecteur du sexe masculin (OR = 0,60 ;  $p = 0,026$ ) suggère une composante génétique liée au sexe ou des différences comportementales (**exposition aux écrans, activités scolaires**).

Le goitre montrait également une association significative avec la consanguinité (OR = 10,41 ;  $p = 0,022$ ), avec un effet dose-réponse massif de l'âge (OR = 15,62 pour la tranche 41-50 ans). Ce profil d'expression tardive suggère une interaction entre une susceptibilité génétique (amplifiée par la consanguinité) et des facteurs environnementaux, probablement la carence iodée, particulièrement prévalente dans les zones rurales isolées comme Rafil et Sidi Mbark. L'association géographique marquée du goitre (OR = 3,73 à Rafil ;  $p = 0,001$ ) soutient cette hypothèse d'une interaction gène-environnement où la consanguinité augmente la susceptibilité génétique à une carence iodée environnementale.

La comparaison de nos résultats avec ceux d'études similaires dans la région montre une cohérence remarquable. Dans une étude menée dans la région de Béni Boussaid (Algérie), tous les types de pathologies étudiés montraient une prévalence significativement plus élevée chez les familles consanguines, avec des OR très élevés : retard mental OR = 7,07, myopie

OR = 13,82, autisme OR = 10,75. Ces valeurs sont très proches de celles observées dans notre étude, confirmant la robustesse de l'association entre consanguinité et pathologies dans le contexte algérien. Cette convergence des résultats entre différentes régions du Maghreb renforce la validité externe de nos observations et suggère que les mécanismes sous-jacents sont partagés au-delà des spécificités locales.

---

# **Conclusion et perspectives**

---

Au terme de ce travail, il apparaît clairement que la consanguinité constitue bien plus qu'une simple tradition matrimoniale dans la région de Beni Boussaid : elle représente un déterminant majeur de la santé publique, avec des conséquences mesurables et parfois dramatiques sur la descendance. Notre enquête, menée auprès de 242 couples et 1 029 descendants répartis entre Zouia, Rafil, Sidi Mbarek et Rouben, a révélé que près de trois parents sur cinq (60,8 %) et plus de sept descendants sur dix (73,3 %) sont issus d'unions consanguines. Ces proportions, bien supérieures à la moyenne nationale, traduisent la force d'ancrage des pratiques endogames dans cette région, particulièrement dans les zones rurales périphériques où l'isolement géographique préserve les coutumes ancestrales. Le constat le plus frappant réside dans l'écart de morbidité entre les deux groupes. Alors que moins d'un descendant non-consanguin sur dix (9,8 %) présentait une pathologie, cette proportion grimpeait à près de la moitié (48,4 %) chez les descendants consanguins. Ce n'est pas une simple coïncidence statistique : c'est la traduction concrète, à l'échelle d'une population, du mécanisme génétique de l'homozygotie des allèles récessifs délétères. Les troubles neuro-développementaux, avec leur prévalence de 23,9 % chez les consanguins, rappellent que le développement cérébral est particulièrement vulnérable aux perturbations génétiques. Les troubles métaboliques, affichant l'odds ratio le plus élevé (OR = 11,20), suggèrent l'implication de variants récessifs dans la régulation énergétique hypothèse renforcée par l'IMC significativement plus élevé et la quasi-absence de surpoids chez les non-consanguins. Le diabète de type 1, pathologie auto-immune précoce, et le goitre, probablement sous influence d'une carence iodée environnementale amplifiée par la susceptibilité génétique, illustrent la complexité des interactions gène-environnement. Quant à la myopie, absente chez tous les 275 descendants non-consanguins et pourtant présente chez 12,7 % des consanguins, elle constitue un argument particulièrement éloquent en faveur d'un effet fondateur ou d'une dérive génétique liée à l'endogamie. L'analyse par degré de parenté apporte un éclairage supplémentaire. Le premier et le deuxième degré de consanguinité affichent des odds ratios comparables et très élevés (11,63 et 11,95 respectivement), tandis que le troisième degré ne montre aucune association significative. Cette observation suggère l'existence d'un seuil critique au-delà duquel le risque pathologique s'accélère considérablement une information précieuse pour le conseil génétique. Ces résultats, bien que robustes, appellent certaines précautions. Le caractère transversal de l'étude ne permet pas d'établir formellement la causalité temporelle, et l'absence de données

moléculaires limite notre capacité à identifier les variants causaux spécifiques. La faible taille de certains sous-groupes, notamment le troisième degré de consanguinité, réduit la puissance statistique pour ces analyses stratifiées. Enfin, le recueil par questionnaire et entretien familial, peut introduire des biais de mémoire ou de désirabilité sociale. Malgré ces limites, notre étude apporte une contribution significative à la compréhension de la situation sanitaire de Beni Boussaid. Elle confirme que la consanguinité n'est pas une fatalité culturelle, mais un facteur de risque modifiable qui mérite une attention soutenue des pouvoirs publics.

Le développement de programmes de conseil génétique accessibles et adaptés aux spécificités culturelles locales constitue une priorité absolue. L'intégration des technologies de santé mobile (mHealth), conçues selon un modèle de confidentialité renforcée et de respect des coutumes, pourrait faciliter l'accès à l'information génétique dans une population où la stigmatisation demeure un obstacle majeur. Enfin, la sensibilisation des jeunes générations, notamment à travers les écoles et les centres de santé, représente un levier essentiel pour accompagner une évolution progressive des mentalités sans heurter les valeurs communautaires.

---

# Références bibliographique

---

### A

- Abdelali M.** (2006). Génétique humaine. Ed. Office de publication universitaires, 201p.
- Agoulmam I.** (2025). L'impact des applications mobiles de santé mHealth sur les comportements des patients : Un perspectif marketing. ISSN: 2960-2823, page 1056-1059. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16903334>
- Al Dahdah M.** (2025). MHealth : l'information de santé ubiqué ? Pages 52 à 65.
- Alan H.** (2001). Consanguinity and its relevance to clinical genetics. Revue : Clinical Genetics Volume : 60(2) Pages : 89-98.
- Alan R.** (2019). Human Population Genetics and Genomics. Page 1-29.
- Alberts B, Karen H, Johnson A, David M, Martin R, Keith R, et al.** (2018). Essential Cell Biology: Fifth International Student Edition. W.W. Norton & Company; 2018. 23 p.
- Ali F.** (2020). The impact of mobile health applications on patient satisfaction: A systematic review. International Journal of Medical Informatics, 134, 104-117.
- Aljasser L.A., Alshaban E.A., Al-Mutairi A.A.** (2023). Relationships among consanguinity, family history, and the onset of type 1 diabetes in children from Saudi Arabia. Diabetes Research and Clinical Practice, 194, 110-118.
- Alkhuzaimi F, Rainey D, Brown Wilson C.** (2025). The impact of mobile health interventions on service users' health outcomes and the role of health professions: a systematic review of systematic reviews. BMC Digit Health 3, 3.

**Alshaban F., Aldosari M., Al-Shammari H., et al.** (2019). Prevalence and correlates of autism spectrum disorder in Qatar: a national study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 60(11), 1254-1268.

**Amagai S, Pila S, Kaat A J, Nowinski C J, Gershon RC.** (2022). Challenges in participant engagement and retention using mobile health apps: Literature review. *Journal of Medical Internet Research*, 24(4), e35120.

### **B**

**Bener A., Mohammad R.R.** (2017). Global distribution of consanguinity and their impact on complex diseases: Genetic disorders from an endogamous population. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 18(4), 315-320.

**Bittles A.** (2001). Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet.* 2001;60(2):89-98.

**Bittles A.H.** (2008). A community genetics perspective on consanguineous marriage. *Community Genetics*, 11(6), 324-330.

**Bou-Assy F, Dumont S, Saillant F.**(2003). Représentations sociales du mariage endogame et de ses conséquences biologiques sur la santé des descendants chez des fiancés apparentés : cas de deux villages chiites au Liban. *Service social*, 50(1), 174-198. <https://doi.org/10.7202/006994ar>.

**Boutelala A, Merouani H Kh.** (2022). Exploitation des techniques de Machine Learning (apprentissage automatique) pour la prédiction de la maladie de l'anémie falciforme à partir des séquences d'ADN ; mémoire page 01.

**Bruce R.** (2009). Introduction to Human Genetics – Genetic Counseling. Clinical and Translational Science (Science Direct Topics).

**Burchard EG, Elad Z, Natasha C, Scarlett LG, Hua T, Andrew J.K, Joanna L, Mountain, Eliseo J, Dean Sh, Neil R.** (2003). The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. Mass Medical Soc.

### C

**Caselli G, Jacques V, Guillaume J.** (2002). Démographie: analyse et synthèse. Les déterminants de la fécondité. Vol. 2. Ined.

**Chaabouni H.B., Baccouche D., Kassab R., et al.** (2013). Consanguinity and genetic diseases in Tunisia. Journal of Biosocial Science, 45(2), 241-253.

**Chakroun R.** (2022). Impact of digital health tools on patient satisfaction: A case study in Moroccan hospitals. Journal of Health Communication, 27(1), 1-10.

**Chikowore T., Kamiza A.B., Oduor M.I., et al.** (2020). Autozygosity influences cardiometabolic disease-associated traits in the AWI-Gen sub-Saharan African study. Nature Communications, 11, 5824.

**Chung BHY, Chau JFT, Wong GKS.** (2021). Rare versus common diseases: a false dichotomy in precision medicine. Npj Genomic Med. 2021 Feb 24;6(1):1-5.

### D

**Drayna D.** (2005). Founder Mutations. Sci Am. 2005;293(4):78-85.

### E

**El-Hazmi M.A., Al-Swailem A.R., Warsy A.S., et al.** (1995). Consanguinity among the Saudi Arabian population. Journal of Medical Genetics, 32(8), 623-626.

**Elhag S.** (2019). Consanguinity among Autistic individuals: Prevalence and Associations with Intellectual Disability and Epilepsy. Master Thesis, Qatar University, College of Health Science.

### G

**Gauthier S.** (2005). LES MALADIES AUTOSOMALES RÉCESSIVES AU SAGUENAY LAC-ST-JEAN: ÉTUDE DE LA CONSANGUINITÉ ET DE LA PARENTÉ. Page 10-11.

**Goundali KE, Bouab C, Rifqi L, Chebabe M, Hilali A.** (2022). Les mariages consanguins et leurs effets sur les maladies non transmissibles dans la population marocaine: étude transversale [Consanguineous marriages and their effects on non-communicable diseases in the Moroccan population: a cross-sectional study]. Pan Afr Med J. 2022 Mar 16;41:221. French. doi: 10.11604/pamj.2022.41.221.31273. PMID: 35721643; PMCID: PMC9167468.

**Gouvernement du Québec.** (2025). À propos des maladies héréditaires autosomiques récessives. Site Web officiel.

**Guyon L, Yvard A, Mercier S.** (2025). Conseil génétique : actualités et perspectives. Article en ligne. (sans pagination)

### H

**Habibeddine L.** (2021). Etude Anthropogénétique de la population du nord du Maroc. Thèse de doctorat page 35.

**Hamadé A., Karam B., Maalouf F., et al.** (2013). Correlates of autism in Lebanon: A case-control study. Autism Research, 6(5), 372-380.

**Hamamy H, Antonarakis SE, Cavalli-Sforza LL, Temtamy S, Romeo G, Kate LP.**

(2011). Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International

Consanguinity Workshop Report. Genet Med. 2011;13(9):841-7.

**Hamamy H.** (2012). Consanguineous marriages. Preconception consultation in primary health care settings. Journal of Community Genetics 3(3): 185-192.

doi:10.1007/s12687-011-0072-y.

**Hamine S, Gerth-Guyette E, Faulx D, Green BB, Ginsburg A S.** (2015). Impact of mHealth chronic disease management on treatment adherence and patient outcomes: A systematic review. Journal of Medical Internet Research, 17(2), e52.

## I

**IconScout.** (2025). Medical App illustration. Article en ligne. (sans pagination).

## J

**James R, Lupski Richard A, David A.** (2010). Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. The New England Journal of Medicine, 362, 1181-1191.

## M

**Mamidala M.P., Polinedi A., Kumar P.T.V., et al.** (2015). Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: A comprehensive epidemiological assessment from India. Research in Developmental Disabilities, 43-44, 1-7.

**Merabet I.** (2023). « Du système matrimonial en Algérie : Structure et logiques de l'endogamie familiale », Aleph, 10 (1) | 2023, 545-562.

**Mezzi N, Abassi N, Fatnassi F, Abdelhak S, Romdhane L.** (2024). Consanguinity and its impact on health and genome dynamic: An example from Tunisia. *Tunis Med.* 2024 May 5;102(5):256-265. French. doi: 10.62438/tunismed.v102i5.4787. PMID: 38801282; PMCID: PMC11358831.

### N

**Naseri A, Zhi D, Zhang S.** (2024). Discovery of runs-of-homozygosity diplotype clusters and their associations with diseases in UK Biobank. *Elife.* 2024 Jun 21;13:e81698. doi: 10.7554/eLife.81698. PMID: 38905121; PMCID: PMC11249732.

### O

**Orphadata.** (2024). Orphanet datasets. [cited 2024 Dec 15]. Available from: <https://www.orphadata.com/>

**Ovoclinic.** (2025). Clinique de procréation Assistée et Fertilité. Article en ligne. (sans pagination).

### P

**Pellen N.** (2015). « L'endogamie et la répartition de la maladie ». La mucoviscidose en héritage, Ined Éditions, <https://doi.org/10.4000/books.ined.1738>.

**Philip N.** (2011). Génétique des populations. Page 14.

### Q

**Quasar S, Glenn D.** (2025). Anomalies monogéniques. Page 01-02.

### R

**Redondo M.J., Fain P.R., Eisenbarth G.S.** (2001). Genetics of Type 1A Diabetes. *Recent Progress in Hormone Research*, 56, 69-89.

### S

**Saeed S., Arslan M., Froguel P.** (2018). Genetics of Obesity in Consanguineous Populations: Toward Precision Medicine and the Discovery of Novel Obesity Genes. *Obesity*, 26(3), 474-484.

**Shawky RM, El-Awady My, Elsayed SM, Hamadan GE.** (2011). Consanguineous matings among Egyptian population. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 12, 157-163.

**Sumiti V.** (2010). « Origine et évolution du Plasmodium falciparum résistant à la sulfadoxine », *Public Library of Science Pathogens* 6, n° 3 (2010) : e1000830, doi:10.1371/journal.ppat.1000830.

**Szmatola T, Gurgul A, Jasielczuk I, Zabek T, Ropka-Molik K, Litwinczuk Z.** (2019). A Comprehensive Analysis of Runs of Homozygosity of Eleven Cattle Breeds Representing Different Production Types. *Animals (Basel)*. 2019;9(12).

### T

**Takeda A.** (2022). Définition des maladies rares au Canada : Leçons tirées des pays membres du G20. 2022 Oct [cited 2024 Dec 15] p. 20. Available from: <https://assetsdam.takeda.com/raw/upload/v1666352762/legacy>

**Talbi J, Khadmaoui A E, Soulaymani AEM, Chafik AE.A.** (2007). Etude de la consanguinité dans la population marocaine. Impact sur le profil de la santé, *Antropo*, 15, 1-11. [www.didac.ehu.es/antropo](http://www.didac.ehu.es/antropo)

**Trend J.** (2025). Quels sont les 7 types de mariage ? Article en ligne. (sans pagination).

### W

**Wallid Deb.** (2024). Pathologies neurodéveloppementales liées à une dysfonction du système Ubiquitine-Protéasome: approches exploratoires appliquées à des cellules de patients porteurs de variants dans les gènes PSMD11, CUL4B et USP7. Médecine humaine et pathologie. Nantes Université, 2024. Français. ⟨NNT: 2024NANU1005⟩. ⟨tel-04739425⟩

**Wiedemann A.** (2023). Maladies héréditaires du métabolisme : les urgences que le pédiatre doit connaître. Article en ligne. (sans pagination).

### Y

**Younis M, Sasikala K, Anand AV, Iqbal J, Kailash S, Hura MU.** (2018). Genetic Analysis, Health Issues and Consanguineous Marriage in Muslim Community. International Journal of Scientific Research in Science & Technology, vol. 4, no. 2, pp. 129.

**Yunis K, Mumtaz G, Bitar F, Chamseddine F, Kassar M, Rashkidi J.** (2006). La fréquence des unions consanguines dans la région de Tlemcen (ouest de l'Algérie). Sante: 12 (3) : 289-295.

### Z

**Zeller A.** (2003). Affectuum hereditariorum thori apruis demetz gzro. Page 11.

---

# **Annexe**

---

Questionnaire

Date de recueil de donné :

I)- Variables socio démographiques :

Nom et Prénoms :

Age :

Groupe sanguin :

Poids (kg) : Kg

Taille (cm) : cm

Code de patiente :

Epouse :

Age :

Groupe sanguin :

Poids (kg) : Kg

Taille (cm) : cm

Code du patient :

Origine :

Résidence :

Code de la famille :

II)- Famille :

Consanguinité (lien de parenté du couple) :

Phénotypes du couple (pathologies ou trait remarquables) :

La mère :

Le père :

Phénotypes des enfants (pathologies ou trait remarquables) :

| Code | Prénom | L'âge | Sexe | Taille | Poids | GS | Phénotypes cliniques |
|------|--------|-------|------|--------|-------|----|----------------------|
|      |        |       |      |        |       |    |                      |
|      |        |       |      |        |       |    |                      |
|      |        |       |      |        |       |    |                      |
|      |        |       |      |        |       |    |                      |

Section pour l'enfant malade :

Présente-t-il :

- ☒ Un retard mental      Leger      Modérer      Profond      sévère  
☒ Autisme  
☒ Troubles sensoriels :      Vue      Audition

✓ D'autre complication :

Développement psychomoteur :

✓ Age des premiers sourires :

Age de tenue assise :

✓ Age de marche :

A quel âge le diagnostic d'autisme / Retard mental a t-il été posé ?

✓ Dès la naissance

✓ Acquis

✓ Par qui : Médecins Enseignants Parents

Des complications lors de sa naissance ? Oui Non

Maman au cours de la grossesse : présente t'elle

✓ Le diabète gestationnel oui non

✓ Hyper Tension artérielle oui non

✓ D'autre complication :

La naissance prématurée oui non

Retard de l'accouchement oui non

Au cours de la grossesse la maman a pris des comprimés ? Oui non

Si oui ; lequel :

Prise des photos si c'est possible.

### **III)- Arrière grand parents :**

Phénotypes des parents du couple (pathologies ou trait remarquables) : consanguinité oui / non

Parents de la mère :

Père :

Mère :

Parents du père :

Père :

Mère :

Antécédents Familiaux :