

L'effet cumulatif de la consanguinité, de l'hypertension et du court intervalle protogénésique sur la mortalité prénatale et le nombre d'enfants survivants, dans la province Tétouan (Maroc)

The cumulative effect of consanguinity, hypertension and a short protogenesic interval on prenatal mortality and the number of surviving children, in the province of Tetouan (Morocco)

Mohamed Hajjaji, AbdErrazzak Khadmaoui, Mohamed El Bakkali

Laboratory of Genetics and Biometry, Department of Biology, Faculty of Sciences, IbnTofail University, Kenitra, Morocco.

Corresponding author: Mohamed Hajjaji, mohamed.hajjaji4@uit.ac.ma

Mots-clés: Consanguinité ; hypertension; intervalle protogénésique; mortalité prénatale; Maroc.

Keywords: Consanguinity, Hypertension, Protogenesic interval, Prenatal mortality, Morocco.

Résumé

L'objectif de ce travail est de modéliser l'effet cumulé de la consanguinité des grands-parents maternels et paternels, à travers celle des parents ajustés pour des indicateurs socio-démographiques, sur la mortalité prénatale et sur le nombre d'enfants survivants.

Des données sur 882 couples de la génération des parents et celle des grands-parents ont été collectées en 2017. Nous avons utilisé la procédure de modélisation logistique multivariée.

Les résultats ont montré que les grands-parents maternels cousins germains, l'hypertension chez la mère ou sa fratrie et l'intervalle protogénésique compris entre 18 et 24 mois de la mère de l'étudiante sont significativement associés à la survenue de la mortalité prénatale. Cependant, ce risque (aOR) est 10,47 et 12,43 fois plus élevé lorsque l'effet des grands-parents maternels cousins germains est ajusté pour l'intervalle protogénésique de la mère (18-24 mois) ou pour l'hypertension chez la mère ou sa fratrie respectivement, et 15,84 fois plus élevé une fois l'effet des grands-parents maternels cousins germains est ajustés pour l'hypertension chez la mère ou sa fratrie et l'intervalle protogénésique de la mère (18-24). Mais l'effet cumulé des grands-parents maternels cousins germains et l'hypertension chez la mère ou sa fratrie et l'intervalle protogénésique de la mère (30-120 mois) n'était que de 8,93 fois plus élevée.

Par contre, l'effet combiné de l'hypertension chez la mère ou sa fratrie et l'intervalle protogénésique (18-24 mois) ne s'est montré que de 5,95 fois plus élevé que celui des grands-parents maternels cousins germains sur la mortalité prénatale. Par ailleurs, quand l'intervalle protogénésique de la mère, entre 18 et 24 mois, est ajusté pour l'effet des grands-parents maternels cousins germains, le risque d'avoir un nombre d'enfants survivants entre 1 et 3 était 8,75 fois plus élevé.

L'effet des grands-parents maternels cousins germains pourrait accentuer le risque de mortalité prénatale ou diminuer la fertilité quand la mère ou sa fratrie sont hypertendue et l'intervalle protogénésique de la mère est court.

Abstract

The objective of this work is to model the cumulative effect of maternal and paternal grandparents' consanguinity, through that of parents adjusted for socio-demographic indicators, on prenatal mortality and number of surviving children.

Data on 882 couples of the parents and grandparents generation were collected in 2017. We used the multivariate logistic modeling procedure.

The results has shown that first cousin maternal grandparents, hypertension in the mother or her siblings and the protogenesic interval between 18 and 24 months are significantly associated with prenatal mortality among student's mother. However, this risk (aOR) is 10.47 and 12.43 times higher when the effect of first cousin maternal grandparents was adjusted for the mother's protogenesic interval (18-24 months) or for hypertension in the mother or her siblings respectively, and 15.84 times higher when the effect of first cousins maternal grandparents adjusted for hypertension in the mother or her siblings and the protogenesic interval of the mother (18-24 months). But the cumulative effect of first cousin maternal grandparents and hypertension in the mother or siblings and the mother's protogenesic interval (30-120 months) was only 8.93 times higher. On the other hand, the combined effect of hypertension in the mother or her siblings and the protogenesic interval (18-24 months) was only shown to be 5.95 times higher than that of the first cousins maternal grandparents on prenatal mortality. On the other hand, when the mother's protogenesic interval, between 18 and 24 months, was adjusted for the effect of first cousin maternal grandparents, the risk of having a number of surviving children between 1 and 3 was 8.75 times higher.

The effect of first cousin maternal grandparents could increase the risk of prenatal mortality or decrease fertility when combined to hypertension among mother or her siblings and a short protogenesic interval.

Introduction

A l'instar des pays arabo-musulmanes, le taux de consanguinité au Maroc reste élevé et varie d'une région à l'autre, il est compris entre 19,81% dans la Région Gharb-Chrarda-Béni Hssen et 23,7% dans le nord du pays, et la prévalence de ce comportement augmente d'une génération à l'autre (Hami *et al.*, 2005; Hajjaji *et al.*, 2020). D'autres pays non arabes sont également touchés par ces pratiques matrimoniales, à savoir la Turquie 33,9% (Alper *et al.*, 2004), l'Iran 38,6% (Saadat *et al.*, 2004), le Pakistan 62% (Jabeen et Malik, 2014) et le Brésil 20,5% (Lima *et al.*, 2019).

Dans de nombreuses communautés, où la consanguinité est une tradition pratiquée depuis de nombreuses années, l'effet du mariage entre cousins au cours des générations successives aurait entraîné des coefficients cumulatifs de consanguinité beaucoup plus élevés que ceux prédits sur la base du mariage consanguin au cours d'une génération parentale (Bittles, 2011). Par conséquent, ce comportement va contribuer à l'appauvrissement de la variabilité génétique et offre une possibilité de manifestation de gènes délétères ou nocifs dans le génotype de la population, et donc un effet néfaste sur le profil de santé (Fareed *et al.*, 2017). De plus, la plupart des auteurs qui ont examiné la mortalité prénatale confirment l'augmentation du taux de mortalité prénatale chez les femmes consanguines (Bittles, 2001; Bener et Hussain, 2006). Les pertes de grossesses (avortement et mortinaissances) sont plus élevées chez les couples consanguins et particulièrement les cousins germains (Bener et Hussain, 2006; Fareed *et al.*, 2017).

Outre ce qui a été rapporté sur les effets négatifs de la consanguinité sur la santé humaine, des études récentes confirment que les couples consanguins ont une fécondité (nombre moyen de grossesses) plus élevée par rapport aux non-consanguins (Hosseini-Chavoshi *et al.*, 2014; Riaz *et al.*, 2016). La prévalence des enfants nés vivants est très élevée parmi les couples consanguins, cette augmentation est accentuée lorsque le couple est entre cousins germain (Hussain et Bittles, 2004; Bener et Hussain, 2006).

À notre connaissance, aucune étude ne prend en compte l'effet cumulatif de la consanguinité ajusté pour des caractéristiques sociodémographiques sur la vie reproductive des femmes (le devenir reproductif de la femme). C'est dans ce contexte que nous avons proposé de modéliser l'effet cumulé de la consanguinité des grands-parents maternels et paternels à travers celle des parents ajustés pour des indicateurs socio-démographiques sur la mortalité prénatale et sur le nombre d'enfants survivants.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective transversale réalisée en 2017 sur un échantillon de 1500 couples issus de la génération des parents et des grands-parents de 500 étudiantes, tirés au sort parmi celles inscrites à l'Université Abdelmalek Essaadi de Tétouan (Maroc). Les données ont été recueillies par entretien, via un questionnaire préétabli, après avoir clarifié l'objectif de l'étude à chaque étudiante interrogée et obtenu son consentement. Après avoir exclu celles qui ont refusé de poursuivre l'entretien et les questionnaires incomplets, nous avons collecté un nombre d'informations généalogique, démographiques et socioculturelles pour un total de 882 couples de la génération des parents et celle des grands-parents.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Stata version 16.0. Les analyses univariées étaient basées sur un modèle de régression logistique simple et des analyses multivariées ont été effectuées à l'aide d'un modèle de régression logistique pas à pas. En analyse univariée, l'association des variables expliquées (mortalité prénatale ou nombre d'enfants survivants) avec la variable explicative a été évaluée à l'aide du test du Chi² au seuil de 5 %. Toutes les variables avec un degré de signification statistique inférieur à 0,20 en analyse univariée ont été incluses dans un modèle multivarié, selon une sélection ascendante par étapes. Le test d'ajustement de Hosmer-Lemeshow a été appliqué pour vérifier l'ajustement des modèles finaux. À partir du modèle final, des rapports de cotes ajustés ont été dérivés ainsi que leur intervalle de confiance à 95 %. Le test exact de Fisher a été effectué pour les variables avec une fréquence inférieure à 5 dans chaque cellule du tableau 2 × 2. Nous avons utilisé intensivement des commandes logit dans Stata pour le calcul de rapport des cotes bruts (OR_b) et ajustés (OR_a) et lincom pour le calcul de rapport des cotes ajustés des effets combinés entre facteurs sur le phénomène étudié.

Résultats

L'analyse multivariée a montré que le nombre de grossesses et l'intervalle protogénésique (intervalle entre le mariage et la première naissance vivante) compris entre 18 et 24 mois de la mère de l'étudiante étaient significativement associés à la survenue des mortalités prénatales (aOR=1,44 ; IC : 1,26-1,65 ; aOR=2,24 ; CI:1.04-4.78, respectivement) (Tableau 1). De même, le rapport de cotes en faveur des mortalités prénatales était 4,67 (aOR = 4,67 ; IC : 1,10-19,67) fois plus élevé quand les grands-parents maternels sont des cousins germains par rapport au groupe de référence (plus éloigné) et 2,65 (aOR = 2,65 ; IC : 1,40-5,03) fois plus élevé quand la mère ou sa fratrie sont hypertendues par rapport au groupe de référence (mère ou sa fratrie non hypertendue). Pour les grands-parents maternels cousins germains, le rapport de cotes en faveur de la mortalité prénatale chez la mère était de 10,47 (aOR = 10,47 ; IC : 1,91 à 57,38) après ajustement pour l'intervalle protogénésique de la mère entre 18 et 24 mois, 12,43 (aOR = 12,43 ; IC : 2,40 à 64,37) pour l'hypertension chez la mère ou sa fratrie, 8,93 (aOR = 8,93 ; IC : 1,21-65,85) pour une mère ou sa fratrie hypertendues et un intervalle protogénésique de la mère entre 30 et 120 mois, et 15,84 (aOR = 15,84 ; IC : 3,64-68,81) pour une mère ou sa fratrie hypertendue et un intervalle protogénésique de la mère entre 18 et 24 mois.

Variables	Mortalité prénatale		Analyse bivariée	Analyse multivariée
	Oui %	Non %	^c OR (95% IC)	Mortalité prénatale ^a OR (95% IC) (n=113)
NGME	6,71±2,62	5,29±2,40	1,24 (1,13- 1,37) ***	1,44 (1,26-1,65) ***
Hypertension chez la mère ou sa fratrie (Hmf)				
Non	61,1	72,4	Réf	Réf
Oui	38,9	27,6	1,67 (1,01- 2,75) *	2,65 (1,40-5,03) **
Hmf ^e				5,95 (2,23-15,86)
Consanguinité des parents				
Couples plus éloignés	85,8	84,4	Réf	Réf
Cousins germains	14,2	15,6	0,89 (0,46-1,72)	1,35 (0,52-3,50)
Consanguinité des grands-parents paternels				
Couples plus éloignés	93,5	93,5	Réf	Réf
cousins germains	6,5	6,5	1,009 (0,38-2,64)	0,95 (0,181-5,01)
Profession du grand-père paternel				
Libérale	24,0	31,6	Réf	Réf
Publique	15,4	10,2	1,99 (0,87-4,53)	1,72 (0,59-4,98)
Agriculture	60,6	58,2	1,37 (0,77-2,41)	1,31 (0,62-2,84)
Intervalle protogénésique				
12 Mois	61,9	66,1	Réf	Réf
18-24 Mois	26,5	18,8	1,50 (0,85-2,66)	2,24 (1,04-4,78) *
30-120 Mois	11,5	15,1	0,81 (0,39-1,67)	0,71 (0,26-1,97)
Provenance du grand-père paternel				
Urbain	16,7	17,6	Réf	Réf
Rural	83,3	82,4	1,06 (0,55-2,04)	0,58 (0,25-1,38)
Consanguinité des grands-parents maternels				
Couples plus éloignés	90,8	93,3	Réf	Réf
Cousins germains	9,2	6,7	1,40 (0,58-3,37)	4,67 (1,10-19,78) *
Consanguinité des parents x Consanguinité des grands-parents paternels				
Couples plus éloignés x Couples plus éloignés				Réf
Cousins germains x Cousins germains				0,057 (0,01-2,07)
Consanguinité des parents x Consanguinité des grands-parents maternels				
Couples plus éloignés x Couples plus éloignés				Réf
Cousins germains x Cousins germains				1,76 (0,085-36,34)
grands-parents maternels Cousins germains ^a				10,47 (1,91-57,38) **
grands-parents maternels Cousins germains ^b				12,43 (2,40-64,37) **
grands-parents maternels Cousins germains ^c				8,93 (1,21-65,85) *
grands-parents maternels Cousins germains ^d				15,84 (3,64-68,81) ***

Tableau 1. Analyse des facteurs de risque pour la mortalité prénatale Odds ratio brut cOR et Odds ratio ajusté aOR avec IC à 95 %. Les facteurs dont la p value < 0,10 dans l'analyse bivariée ont été inclus dans l'analyse de régression multivariée. NGME : Nombre de grossesses de la mère de l'étudiante ; a grands-parents maternels cousins germains ajustés pour l'intervalle protogénésique de la mère 18-24 mois; b grands-parents maternels cousins germains ajustés pour l'hypertension chez la mère ou sa fratrie ; c grands-parents maternels cousins germains ajustés pour l'hypertension chez la mère ou sa fratrie et l'intervalle protogénésique de la mère (30-120 mois) ; d grands-parents maternels cousins germains ajustés pour l'hypertension chez la mère ou sa fratrie et l'intervalle protogénésique de la mère (18-24) ; e mère ou sa fratrie hypertendue ajustée pour intervalle protogénésique (18-24 mois) ; cOR : rapport de cotes brut ; aOR : rapport de cotes ajusté. * p-value <0,05 ; ** p-value <0,01 ; ***p-value <0,001.

Table 1. Risk factors analysis for prenatal mortality Crude Odds ratio ^cOR and Adjusted Odds ratio ^aOR with 95% CI. Factors showed p value <0.10 in bivariate analysis were included in the multivariate regression analysis. NGME: Number of pregnancies of the student's mother; a first cousins maternal grandparents adjusted for mother's protogenesic interval 18-24 months; b first cousins maternal grandparents adjusted for hypertension in the mother or her sibling; c maternal grandparents first cousins adjusted for hypertensive mother or her sibling and protogenesic interval (30-120 months); d maternal grandparents first cousins adjusted for hypertensive mother or her sibling and protogenesic interval (18-24) ; e hypertensive mother or her sibling adjusted for protogenesic interval (18-24 months); ^cOR: Crude Odds ratio; ^aOR : Adjusted Odds ratio. * p-value <0.05 ; ** p-value <0.01 ; ***p-value <0.001.

Dans un autre modèle mieux ajusté, analysant la relation entre la variable dépendante « nombre d'enfants survivants chez la mère de l'étudiante (NES) », avec deux niveaux $1 \leq NES \leq 3$ et $4 \leq NES \leq 12$, et des facteurs sociodémographiques, de santé et culturels présenté dans le tableau 2. L'analyse multivariée a révélé que le rapport de cotes pour être dans la catégorie du NES entre 4 et 12 versus NES entre 1 et 3 quand les grands-parents maternels sont des cousins germains et l'intervalle protogénésique de la mère est entre 18 et 24 mois étaient de 3,52 (aOR=3,52 ; IC : 1,03-12,06) et 2,48 (aOR=2,48 ; IC : 1,05-5,89), respectivement. De plus, le risque d'être dans la catégorie $1 \leq NES \leq 3$ par rapport à la catégorie de base ($4 \leq NES \leq 12$), en ajustant pour les autres prédicteurs, a augmenté

de 1,07 (aOR=1,07 ; IC : 1,014-1,14) pour une unité d'augmentation du facteur prédictif « Âge du père au mariage ». De plus, lors de l'ajustement de l'intervalle protogénésique de la mère entre 18 et 24 mois pour l'effet des grands-parents maternels cousins germains, la probabilité d'avoir un nombre d'enfants survivants entre 1 et 3 était de 8,75 (aOR=8,75; IC :1,83-41,81) fois supérieur au groupe de référence (grands-parents paternels plus éloignés ajustés pour l'intervalle protogénésique de la mère inférieur à 18 mois).

variables	NES		Analyse bivariée	Analyse multivariée
	1-3	4-12	^c OR (95% CI)	^a OR (95% CI) (n=80)
Age du père au mariage	29±6,58	26±6,17	1,08 (1,03-1,14) **	1,07 (1,014-1,14) *
Consanguinité des parents				
Non-consanguins	91,3%	82,7%	Réf	Réf
Cousins germains	8,8%	17,3%	0,45 (0,19-1,07)	0,36 (0,09-1,38)
Consanguinité des grands-parents maternels				
Non-consanguins	90,9%	92,5%	Réf	Réf
Cousins germains	9,1%	7,5%	1,22 (0,48-3,10)	3,52 (1,03-12,06) *
Intervalle protogénésique de la mère				
12 mois	56,3%	67,7%	Réf	Réf
18-24 mois	31,3%	18,2%	2,06 (1,13-3,77) *	2,48 (1,05-5,89) *
30-120 mois	12,5%	14,1%	1,06 (0,48-2,34)	1,01 (0,28-3,59)
Consanguinité des grands-parents paternels				
Non-consanguins	93,6%	93,5%	Réf	Réf
Cousins germains	6,4%	6,5%	0,98 (0,34-2,82)	0,49 (0,079-3,03)
Profession de la grande mère paternelle				
Libérale	1,3%	0,9%	Réf	Réf
Agriculture	2,7%	3,7%	0,5 (0,03-8,70)	0,65 (0,12-3,66)
Femme au foyer	94,7%	94,7%	0,69 (0,06-7,79)	
Consanguinité des grands-parents maternels ^a				8,75 (1,83- 41,81) **
Consanguinité des grands-parents maternels ^b				3,52 (0,60-20,37)

Tableau 2. Analyse des facteurs de risque liés au nombre d'enfants survivants (NES) chez la mère de l'étudiante COR et AOR avec IC à 95 %. Les facteurs dont la p value <0.10 dans l'analyse bivariée ont été inclus dans l'analyse de régression multivariée. a grands-parents maternels cousins germains ajustés pour l'intervalle protogénésique de la mère entre 18-24 mois; b grands-parents maternels cousins germains ajusté pour l'intervalle protogénésique de la mère entre 30-120 mois. ^cOR : rapport de cotes brut ; ^aOR : rapport de cotes ajusté. ; * p-value <0,05 ; ** p-value <0,01.

Table 2. Risk factors analysis for number of surviving children (NES) of student's mother COR and AOR with 95% CI. Factors showed p value <0.10 in bivariate analysis were included in the multivariate regression analysis. a maternal grandparents first cousins adjusted for parents protogenesic interval between 18-24 months; b first cousins maternal grandparents adjusted for parents protogenesic interval 30-120 months. ^cOR: Crude Odds ratio; ^aOR : Adjusted Odds ratio. ; * p-value <0.05 ; ** p-value <0.01.

Discussion

Sur la base de l'analyse de la régression logistique multiple, les résultats de cette étude ont révélé que la mortalité prénatale chez la mère de l'étudiante était associée à l'intervalle protogénésique de celle-ci. Lorsque cet intervalle est court, entre 18 et 24 mois, les mères connaissent plus de mortalités prénatales. L'explication peut être dû aux capacités insuffisantes des mères à accueillir le fœtus et à faciliter son processus normal de croissance. Différentes études ont montré que l'âge précoce à la première naissance est associé à un risque élevé de pertes prénatales (Chari *et al.*, 2017; Efevbera *et al.*, 2017; Paul, 2018; Al-Shahethi *et al.*, 2019). Parce que une maternité précoce est associée à des risques accrus d'accouchement prématuré et de faible poids d'enfant à la naissance (Chen *et al.*, 2007). Une autre explication à cela peut être qu'un court intervalle protogénésique est associé au faible niveau d'éducation de la femme, en raison des difficultés souvent liées à la fréquentation de l'école et au fait d'avoir des enfants simultanément (Singh *et al.*, 2012; Gausman *et al.*, 2019; James et Vujić, 2019). Ce faible niveau d'éducation augmente considérablement la mortalité prénatale grâce à l'accès limité à l'information médicale, aux connaissances limités en matière de santé et aux obstacles liés à l'accès au marché du travail pour ces femmes (Le et Nguyen, 2020). De plus, notre analyse a montré que l'hypertension chez la mère ou sa fratrie peut entraîner une augmentation de la mortalité prénatale, ce qui est cohérent avec d'autres études confirmant que l'hypertension préexistante chez les femmes pourrait être un facteur de risque des pertes prénatales (Gordon *et al.*, 2013; Shahbazian *et al.*, 2016; Magee *et al.*, 2020).

D'après les résultats de cette étude, le nombre de grossesses était également associé à la mortalité prénatale. Cela peut être expliqué par le court intervalle entre les grossesses que connaît une femme avec un nombre élevé de grossesses. Plusieurs études ont montrés que la mortalité prénatale est associée aux intervalles courts entre les grossesses (Whitworth et Stephenson, 2002; Grisaru-Granovsky *et al.*, 2009). La mortalité prénatale dû au court intervalle entre les grossesses peut être attribué aux naissances prématurées, au faible poids d'enfant à la naissance, à la petite taille de fœtus par rapport à l'âge gestationnel et aux malformations congénitales (Norton, 2005; De Weger *et al.*, 2011; Kannaujiya *et al.*, 2020). De plus, l'intervalle entre les grossesses est également associée à un risque accru de mortalité et de morbidité maternelles ; les femmes avec des intervalle entre les grossesses très courts et courts ont tendance à avoir plus de comorbidités maternelles pendant la grossesse, notamment l'obésité, un indice de masse corporelle plus élevé et le diabète pré-gestationnel (McKinney *et al.*, 2017), la pré-éclampsie et l'hypertension artérielle (Norton, 2005). De même, en raison de l'intervalle court entre les naissances, les réserves de nutriments de la mère s'épuisent, ce qui entraîne un risque accru de retard de croissance intra-utérine, qui affecte négativement les réserves nutritionnels du fœtus (Afeworki *et al.*, 2015).

Des études antérieures ont révélé une association positive entre la consanguinité et le nombre moyen de grossesses au Pakistan (Riaz *et al.*, 2016), au Maroc (Baali, 1994) et en Iran (Hosseini-Chavoshi *et al.*, 2014). Cela suggérerait que le mariage consanguin peut aboutir à une augmentation des naissances, mais cette différence diminuera après des pertes de grossesses chez les femmes consanguines (Bener et Alali, 2006). Nous avons trouvé dans cette étude que, lorsque les grands-parents maternels sont des cousins germains, les mortalités prénatales étaient plus élevées parmi les mères des étudiantes. Ceci est cohérent avec la littérature qui a montré que la consanguinité est un facteur déterminant de la mortalité prénatale (Shawky et Sadik, 2011; Kuntla *et al.*, 2013; Ben Halim *et al.*, 2016; Moussouni *et al.*, 2017). Parce que la consanguinité augmente le taux des troubles multifactoriels tels que le diabète, les maladies cardiaques, l'asthme et l'hypertension (Bener *et al.*, 2007; Bener et Mohammad, 2017; Wells, 2020), et cela peut à son tour contribuer indirectement à des résultats négatifs en matière de reproduction (Oniya *et al.*, 2019). Des études basées sur l'ADN ont également suggéré que la sélection pourrait agir sur les embryons homozygotes au début du développement des loci et augmenter la mortalité prénatale chez les descendants consanguins (Wang *et al.*, 2000; Bittles et Black, 2010). L'effet d'un court intervalle protogénésique de la mère de l'étudiante, entre 18 et 24 mois, et l'hypertension chez la mère ou sa fratrie deviennent plus forts lorsqu'ils sont combinés avec l'effet des grands-parents maternels cousins germains. Ainsi, la probabilité prédite d'avoir une mortalité prénatale chez la progéniture du groupe dont les grands-parents maternels sont des cousins germains, la mère ou sa fratrie hypertendue et l'intervalle protogénésique de la mère est entre 18 et 24 mois, est presque 4 fois plus supérieure à celle du groupe dont les grands-parents maternels sont plus éloignés. Parce que les gènes de haute susceptibilité pourraient jouer un rôle important dans l'expression d'une maladie complexe telle que l'hypertension, et si ces gènes sont rares et transmis de manière autosomique récessive, alors la consanguinité pourrait être un facteur déterminant (Hamamy *et al.*, 2011).

La probabilité pour qu'un couple ait un nombre d'enfants survivants entre 1 et 3 plutôt qu'un nombre entre 4 et 12, était positivement associée à l'âge du père au mariage. Il existe de plus en plus de littérature montrant que l'augmentation de l'âge paternel est problématique d'un point de vue reproductif, il est associée à des problèmes de fertilité, aux naissances prématurées et à la mortalité fœtale (Sartorius et Nieschlag, 2010). D'autres effets indésirables étaient associées à un âge paternel tardif au mariage, telles que la mortinatalité, les syndromes musculo-squelettiques, la fente palatine, la leucémie lymphoblastique aiguë et le rétinoblastome (Andersen et Urhoj, 2017). Généralement, la quantité de spermatozoïdes produite ainsi que leur motilité diminuent avec l'âge, à mesure que l'architecture histologique testiculaire se détériore (Zitzmann, 2013).

Malgré le nombre plus élevé de naissances vivantes par femme, enregistré parmi les couples consanguins par rapport aux couples non consanguins (Hussain et Bittles, 2004; Bittles et Black, 2010; Weller et Santos, 2013; Riaz *et al.*, 2016; Fareed *et al.*, 2017), nos résultats suggèrent que la consanguinité chez les grands-parents maternels diminue le nombre d'enfants survivants (enfants de plus de 5 ans). Ainsi, lorsque les grands-parents paternels étaient cousins germains, la chance pour les parents d'avoir un nombre d'enfants survivants entre 1 et 3 était plus élevée par rapport au groupe plus éloigné. Cela peut être dû aux taux élevés des mortalités postnatales chez les descendants

consanguins (Tadmouri *et al.*, 2009; Fareed *et al.*, 2017; Wells, 2020). Il est intéressant de noter que les nouveau-nés consanguins sont plus susceptibles d'avoir une sous nutrition (Govind *et al.*, 2020), un faible poids à la naissance (Bener *et al.*, 2013; Charafeddine *et al.*, 2012; Poorolajal *et al.*, 2017), des déficits immunitaires primaires (Hadizadeh *et al.*, 2017) et des naissances prématurées (Obeidat *et al.*, 2010; Abbas et Yunis, 2014).

De même, la chance qu'un couple ait un nombre d'enfants survivants entre 1 et 3 était positivement associée à l'intervalle protogénésique entre 18 et 24 mois. Cela trouve son explication dans le fait que le nombre réduit d'enfants, chez les mères qui ont un intervalle protogénésique court, peut être le résultat des mortalités prénatales causées par l'âge précoce à la première naissance. (Paul, 2018; Al-Shahethi *et al.*, 2019). Aussi, l'effet cumulé d'un intervalle protogénésique de la mère entre 18 et 24 mois et des grands-parents maternels cousins germains augmente la probabilité d'avoir un nombre d'enfants survivants entre 1 et 3 de 8,75. Malheureusement, plusieurs études ont montré que le taux de malformations congénitales chez les descendants de mariages consanguins est plus élevé que celui des parents éloignés (Tadmouri *et al.*, 2009; Obeidat *et al.*, 2010; Oniya *et al.*, 2019). Et ces anomalies congénitales sont devenues l'une des principales causes de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans (Cui *et al.*, 2016; Womack *et al.*, 2019). D'autres études ont révélé que la mortalité postnatale est plus élevée chez les descendants de parents consanguins et que le pourcentage de décès est plus élevé chez les cousins germains (Fareed et Afzal, 2017). Car la consanguinité entraîne une augmentation de l'homozygotie par expression de certains gènes récessifs délétères (Jaouad *et al.*, 2009; Tadmouri *et al.*, 2009; Ahmad *et al.*, 2013; Ben Halim *et al.*, 2016). Et l'expression de ces gènes s'accélère avec l'augmentation du degré de consanguinité des parents (Bener et Hussain, 2006; Halim *et al.*, 2013; Becker *et al.*, 2015).

Conclusion

Des études antérieures examinant la relation entre les liens de parenté et la mortalité prénatale chez l'homme évaluaient rarement l'effet cumulatif de la consanguinité ajusté pour des facteurs sociodémographiques, sur la mortalité prénatale et sur le nombre d'enfants survivants. Cependant, la mortalité prénatale chez la mère de l'étudiante est associée à un intervalle protogénésique court et à l'hypertension chez la mère ou sa fratrie. L'effet de ces deux facteurs devient plus important lorsque les grands-parents maternels sont des cousins germains. De même, la chance qu'un couple ait un nombre d'enfants survivants entre 1 et 3 plutôt qu'un nombre entre 4 et 12, était positivement associée à un intervalle protogénésique court, entre 18 et 24 mois, mais lorsqu'elle est combinée aux grands-parents maternels cousins germains, cette probabilité augmente jusqu'à 8,75 fois. En effet, la consanguinité en elle-même peut ne pas être responsable de la mortalité prénatale et du nombre d'enfants survivants. Cependant, des allèles autosomiques récessifs délétères sont parfois cachés au sein de la famille hétérozygote pendant de nombreuses générations, et les unions entre porteurs de ces mutations vont les faire remonter à la surface, et provoquer une mortalité prénatale.

Références bibliographiques

- Abbas, H. A., Yunis, K., 2014. The effect of consanguinity on neonatal outcomes and health. *Human Heredity*, 77(1-4), 87-92.
- Afeworki, R., Smits, J., Tolboom, J., van der Ven, A., 2015. Positive effect of large birth intervals on early childhood hemoglobin levels in Africa is limited to girls: cross-sectional DHS study. *PLoS One*, 10(6), e0131897.
- Ahmad, S. F., Hameed, A., Jehangir, M., Khttak, J. Z. K., 2013. Molecular study of a consanguineous family with autosomal recessive mental retardation and speech disorder. *Molecular Biology Research Communications*, 1(2), 83-93.
- Al-Shahethi, A. H., Zaki, R. A., Al-Serouri, A. W. A., Bulgiba, A., 2019. Maternal, prenatal and traditional practice factors associated with perinatal mortality in Yemen. *Women and Birth*, 32(2), e204-e215.
- Alper, Ö. M., Erengin, H., Manguoğlu, A. E., Bilgen, T., Cetin, Z., Dedeoğlu, N., Lüleci, G., 2004. Consanguineous marriages in the province of Antalya, Turkey. *Annales de Génétique*, 47(2), 129-138.

- Andersen, A.-M. N., Urhoj, S. K., 2017. Is advanced paternal age a health risk for the offspring? *Fertility and Sterility*, 107(2), 312–318.
- Baali, A., 1994. Effet de la consanguinité sur la fertilité, la fécondité et la mortalité des enfants dans une population berbère Guedmiwa (Vallée d’Azgour, cercle d’Amizmiz, Marrakech, Maroc). *Bulletins et Mémoires de La Société d’Anthropologie de Paris*, 6(3), 155–162.
- Becker, R., Keller, T., Wegner, R., Neitzel, H., Stumm, M., Knoll, U., Stärk, M., Fangerau, H., Bittles, A., 2015. Consanguinity and pregnancy outcomes in a multi-ethnic, metropolitan European population. *Prenatal Diagnosis*, 35(1), 81–89.
- Ben Halim, N., Hsouna, S., Lasram, K., Rejeb, I., Walha, A., Talmoudi, F., Messai, H., Sabrine Ben Brick, A., Ouragini, H., Cherif, W., 2016. Differential impact of consanguineous marriages on autosomal recessive diseases in Tunisia. *American Journal of Human Biology*, 28(2), 171–180.
- Bener, A., Alali, K. A., 2006. Consanguineous marriage in a newly developed country: the Qatari population. *Journal of Biosocial Science*, 38(2), 239–246.
- Bener, A., Hussain, R., 2006. Consanguineous unions and child health in the State of Qatar. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 20(5), 372–378.
- Bener, A., Hussain, R., Teebi, A. S., 2007. Consanguineous marriages and their effects on common adult diseases: studies from an endogamous population. *Medical Principles and Practice*, 16(4), 262–267.
- 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.
- Bener, A., Saleh, N. M., Salameh, K. M., Basha, B., Joseph, S., Al Buz, R., 2013. Socio-demographic and consanguinity risk factors associated with low birthweight. *J Pak Med Assoc*, 63(5), 598–603.
- Bittles, A. H., 2001. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clinical Genetics*, 60(2), 89–98.
- Bittles, A. H., 2011. Assessing the influence of consanguinity on congenital heart disease. *Annals of Pediatric Cardiology*, 4(2), 111.
- Bittles, A. H., Black, M. L., 2010. Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(suppl 1), 1779–1786.
- Charafeddine, L., Ammous, F., Kobeissi, L., De Ver Dye, T., Matar, M., Faddous Khalife, M., Yunis, K., 2012. In-hospital Neonatal Mortality and the Role of Consanguinity. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 26(5), 398–407.
- Chari, A. V., Heath, R., Maertens, A., Fatima, F., 2017. The causal effect of maternal age at marriage on child wellbeing: Evidence from India. *Journal of Development Economics*, 127, 42–55.
- Chen, X.-K., Wen, S. W., Fleming, N., Demissie, K., Rhoads, G. G., Walker, M., 2007. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 36(2), 368–373.
- Cui, H., He, C., Kang, L., Li, Q., Miao, L., Shen, L., 2016. Under-5-Years Child Mortality Due to Congenital Anomalies. 50(5), 663–671. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.12.013>
- De Weger, F. J., Hukkelhoven, C. W. P. M., Serroyen, J., te Velde, E. R., Smits, L. J. M., 2011. Advanced maternal age, short interpregnancy interval, and perinatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 204(5), 421-e1.
- Efevbera, Y., Bhabha, J., Farmer, P. E., Fink, G., 2017. Girl child marriage as a risk factor for early childhood development and stunting. *Social Science et Medicine*, 185, 91–101.
- Fareed, M., Afzal, M., 2017. Genetics of consanguinity and inbreeding in health and disease. *Annals of Human Biology*, 44(2), 99–107.
- Fareed, M., Ahmad, M. K., Anwar, M. A., Afzal, M., 2017. Impact of consanguineous marriages and degrees of inbreeding on fertility, child mortality, secondary sex ratio, selection intensity, and genetic load: a cross-sectional study from Northern India. *Pediatric Research*, 81(1), 18–26.
- Gausman, J., Langer, A., Austin, S. B., Subramanian, S. V., 2019. Contextual variation in early adolescent childbearing: a multilevel study from 33,822 communities in 44 low-and middle-income countries. *Journal of Adolescent Health*, 64(6), 737–745.
- Gordon, A., Raynes-Greenow, C., McGeechan, K., Morris, J., Jeffery, H., 2013. Risk factors for antepartum stillbirth and the influence of maternal age in New South Wales Australia: a

- population based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 13(1), 12.
- Govind, B., Yadav, D., Jungari, S., 2020. Association between consanguineous marriage and child nutritional outcomes among currently married women in Pakistan. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 8(1), 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.04.003>
- Grisaru-Granovsky, S., Gordon, E.-S., Haklai, Z., Samueloff, A., Schimmel, M. M., 2009. Effect of interpregnancy interval on adverse perinatal outcomes—a national study. *Contraception*, 80(6), 512–518.
- Hadizadeh, H., Salehi, M., Khoramnejad, S., Vosoughi, K., Rezaei, N., 2017. The association between parental consanguinity and primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 28(3), 280–287.
- Hajjaji, M., Khadmaoui, A., El Bakkali, M., 2020. Facteurs socioculturels influençant la transmission du mariage consanguin, en tant que rituel hérité, dans la province Tétouan (Maroc). *Antropo*, 44, 13–24.
- Halim, N. Ben, Bouafif, N. B. A., Romdhane, L., Atig, R. K. Ben, Chouchane, I., Bouyacoub, Y., Arfa, I., Cherif, W., Nouira, S., Talmoudi, F., 2013. Consanguinity, endogamy, and genetic disorders in Tunisia. *Journal of Community Genetics*, 4(2), 273–284.
- Hamamy, H., Antonarakis, S. E., Cavalli-Sforza, L. L., Temtamy, S., Romeo, G., Ten Kate, L. P., Bennett, R. L., Shaw, A., Megarbane, A., van Duijn, C., 2011. Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva international consanguinity workshop report. *Genetics in Medicine*, 13(9), 841–847.
- Hami, H., Attazagharti, N., Soulaymani, A., Mokhtari, A., 2005. Homogamie dans la Région du Gharb-Chrarda-Béni Hssen (MAROC). Une enquête prospective (Juin 2003-Février 2004). *Antropo*, 9, 51–60.
- Hosseini-Chavoshi, M., Abbasi-Shavazi, M. J., Bittles, A. H., 2014. Consanguineous marriage, reproductive behaviour and postnatal mortality in contemporary Iran. *Human Heredity*, 77(1–4), 16–25.
- Hussain, R., Bittles, A. H., 2004. Assessment of association between consanguinity and fertility in Asian populations. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 1–12.
- Jabeen, N., Malik, S., 2014. Consanguinity and its sociodemographic differentials in Bhimber district, Azad Jammu and Kashmir, Pakistan. *Journal of Health, Population, and Nutrition*, 32(2), 301.
- James, J., Vujić, S., 2019. From high school to the high chair: Education and fertility timing. *Economics of Education Review*, 69, 1–24.
- Jaouad, I. C., Elalaoui, S. C., Sbiti, A., Elkerh, F., Belmahi, L., Sefiani, A., 2009. Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders. *Journal of Biosocial Science*, 41(5), 575–581.
- Kannaujiya, A. K., Kumar, K., Upadhyay, A. K., McDougal, L., Raj, A., Singh, A., 2020. Short interpregnancy interval and low birth weight births in India: Evidence from National Family Health Survey 2015-16. *SSM-Population Health*, 12, 100700.
- Kuntla, S., Goli, S., Sekher, T. V., Doshi, R., 2013. Consanguineous marriages and their effects on pregnancy outcomes in India. *International Journal of Sociology and Social Policy*.
- Le, K., Nguyen, M., 2020. Shedding light on maternal education and child health in developing countries. *World Development*, 133, 105005.
- Lima, S. O. A., Farias, A. A., Albino, V. A., Marques-Alves, Y. K., Olinda, R., Santos-Silva, T. A., Alves, L. U., Zatz, M., Santos, S., 2019. A population-based study of inter-generational attitudes towards consanguineous marriages in north-eastern Brazil. *Journal of Biosocial Science*, 51(5), 683–697.
- Magee, L. A., Singer, J., Lee, T., McManus, R. J., Lay-Flurrie, S., Rey, E., Chappell, L. C., Myers, J., Logan, A. G., von Dadelszen, P., 2020. Are blood pressure level and variability related to pregnancy outcome? Analysis of control of hypertension in pregnancy study data. *Pregnancy Hypertension*, 19, 87–93.
- McKinney, D., House, M., Chen, A., Muglia, L., DeFranco, E., 2017. The influence of interpregnancy interval on infant mortality. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(3), 316-e1.
- Moussouni, A., Aouar, A., Otmani, S., Chabni, N., Sidiyekhlef, A., 2017. Etude de l'impact de la consanguinité sur l'avortement et la mortalité dans la population de Sabra (ouest algérien). *Antropo*, 37, 149–160.

- Norton, M., 2005. New evidence on birth spacing: promising findings for improving newborn, infant, child, and maternal health. Wiley Online Library.
- Obeidat, B. R., Khader, Y. S., Amarin, Z. O., Kassawneh, M., Al Omari, M., 2010. Consanguinity and adverse pregnancy outcomes: the north of Jordan experience. *Maternal and Child Health Journal*, 14(2), 283–289.
- Oniya, O., Neves, K., Ahmed, B., Konje, J. C., 2019. A review of the reproductive consequences of consanguinity. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 232, 87–96.
- Paul, P., 2018. Maternal age at marriage and adverse pregnancy outcomes: findings from the India human development survey, 2011-2012. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 31(6), 620–624.
- Poorolajal, J., Ameri, P., Soltanian, A., Bahrami, M., 2017. Effect of Consanguinity on Low Birth Weight: A Meta-Analysis. *Archives of Iranian Medicine (AIM)*, 20(3).
- Riaz, H. F., Mannan, S., Malik, S., 2016. Consanguinity and its socio-biological parameters in Rahim yar Khan district, Southern Punjab, Pakistan. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 35(1), 14.
- Saadat, M., Ansari-Lari, M., Farhud, D. D., 2004. Short report consanguineous marriage in Iran. *Annals of Human Biology*, 31(2), 263–269.
- Sartorius, G. A., Nieschlag, E., 2010. Paternal age and reproduction. *Human Reproduction Update*, 16(1), 65–79.
- Shahbazian, H., Nouhjah, S., Shahbazian, N., Jahanfar, S., Latifi, S. M., Aleali, A., Shahbazian, N., Saadati, N., 2016. Gestational diabetes mellitus in an Iranian pregnant population using IADPSG criteria: incidence, contributing factors and outcomes. *Diabetes Metabolic Syndrome: Clinical Research Reviews*, 10(4), 242–246.
- Shawky, R. M., Sadik, D. I., 2011. Congenital malformations prevalent among Egyptian children and associated risk factors. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 12(1).
- Singh, R., Tripathi, V., Kalaivani, M., Singh, K., Dwivedi, S. N., 2012. Determinants of birth intervals in Tamil Nadu in India: developing Cox hazard models with validations and predictions. *Revista Colombiana de Estadística*, 35(SPE2), 289–307.
- Tadmouri, G. O., Nair, P., Obeid, T., Al Ali, M. T., Al Khaja, N., Hamamy, H. A., 2009. Consanguinity and reproductive health among Arabs. *Reproductive Health*, 6(1), 17.
- Wang, W., Sullivan, S. G., Ahmed, S., Chandler, D., Zhivotovsky, L. A., Bittles, A. H., 2000. A genome-based study of consanguinity in three co-resident endogamous Pakistan communities. *Annals of Human Genetics*, 64(1), 41–49.
- Weller, M., Santos, S., 2013. A positive association between consanguinity and fertility in communities of Paraíba, Northeast Brazil. *Annals of Human Biology*, 40(6), 527–530.
- Wells, J. C. K., 2020. Could consanguineous marriage provide a cultural alleviation for the obstetric dilemma? *Medical Hypotheses*, 134, 109424.
- Whitworth, A., Stephenson, R., 2002. Birth spacing, sibling rivalry and child mortality in India. *Social Science Medicine*, 55(12), 2107–2119.
- Womack, L. S., Rossen, L. M., Hirai, A. H., 2019. Urban–Rural Infant Mortality Disparities by Race and Ethnicity and Cause of Death. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.09.010>
- Zitzmann, M., 2013. Effects of age on male fertility. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism*, 27(4), 617–628.