

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI

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

PAR

DENIS OUELLET

**ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ASTHME : CARACTÉRISATION
DE DEUX POPULATIONS RÉGIONALES DU QUÉBEC**

DÉCEMBRE 2000



Mise en garde/Advice

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

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

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

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

RÉSUMÉ

L'asthme est un syndrome clinique caractérisé par une augmentation de la réponse de la trachée et des bronches à un ensemble de stimuli. Cette maladie est reconnue comme étant un trait complexe et sa prévalence se situe entre 6 et 12% dans la population générale. Ce mémoire s'inscrit dans un vaste projet de recherche sur l'asthme qui vise à identifier certains gènes de prédisposition à l'asthme. Son objectif est de quantifier l'impact de divers facteurs environnementaux dans l'expression clinique de l'asthme ainsi que de vérifier si les effets de ces facteurs sont les mêmes au sein de deux populations provenant de différentes régions du Québec, soit la région métropolitaine de Québec et le Saguenay-Lac-St-Jean (SLSJ). Certaines différences ont été observées entre les cohortes au niveau de la sensibilisation aux animaux domestiques dont la fréquence est plus élevée chez les individus asthmatiques du SLSJ que chez ceux de la région de Québec (respectivement 81% (n = 172) et 52% (n = 94), $p < 0,001$). D'après une régression logistique effectuée sur les données, la présence de l'asthme au sein des deux cohortes semble liée à une histoire personnelle d'infections respiratoires. De plus, au SLSJ, l'asthme est principalement associé à la sensibilisation aux allergènes extérieurs et aux antécédents personnels d'eczéma tandis que pour la cohorte de Québec, l'exposition aux allergènes intérieurs et les antécédents personnels d'urticaire seraient les facteurs déterminants. Les résultats d'une analyse de variance ont également démontré que la sensibilisation aux allergènes extérieurs, les antécédents personnels d'infections respiratoires et la région d'origine des individus avaient un effet significatif sur le phénotype.



AVANT-PROPOS

Je désire avant tout remercier ma directrice de recherche, Hélène Vézina et ma co-directrice Catherine Laprise pour avoir supervisé mes travaux et m'avoir fait profiter de leurs judicieux conseils tout au long de ce projet. Je remercie également Louis Houde pour son aide précieuse lors de l'analyse statistique.

Merci à tout le personnel du Projet BALSAC et de l'institut interuniversitaire de recherches sur les population (IREP). Un merci spécial à Sophie Claveau et à Rudy Bouchard du service de l'informatique pour avoir fait preuve de patience et de gentillesse lors de mes nombreux problèmes techniques.

Je tiens finalement à remercier ma famille et mes amis qui m'ont soutenu durant la réalisation de ce mémoire.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
AVANT-PROPOS	II
TABLE DES MATIÈRES	III
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES TABLEAUX	VIII
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I DÉFINITION DE LA MALADIE ET ÉTAT DES RECHERCHES	4
1.1 Définition et physiopathologie de l'asthme	4
1.1.1 Morbidité et mortalité	4
1.1.2 Hyperréactivité bronchique	5
1.1.3 Inflammation des bronches	6
1.1.4 Éosinophiles	7
1.2 Les facteurs environnementaux	8
1.2.1 Allergie et atopie	9
1.3 Asthme et génétique	10
1.3.1 Études de jumeaux	10
1.3.2 Études familiales	10
1.3.3 Études d'association	11
1.3.4 Études de liaison (<i>linkage</i>)	12

CHAPITRE II	MATÉRIEL ET MÉTHODES	14
2.1	Mise en contexte de l'étude	14
2.2	Populations à l'étude	15
2.3	Définition des variables	18
2.4	Méthodologie	22
2.4.1	Description des données	23
2.4.2	Analyse exploratoire	24
2.4.2.1	Variables phénotypiques	24
2.4.2.2	Variables environnementales	24
2.4.2.3	Analyse en composantes principales	25
2.4.2.4	Régression logistique	25
2.4.3	Modélisation	26
CHAPITRE III	RÉSULTATS	28
3.1	Description des données	28
3.2	Analyse exploratoire	33
3.2.1	Résultats de l'analyse en composantes principales (ACP)	33
3.2.1.1	ACP sur les variables phénotypiques	34
3.2.1.2	ACP sur les variables environnementales	36
3.2.2	Résultats de la régression logistique	37
3.2.2.1	Régression logistique sur les variables phénotypiques	38
3.2.2.2	Régression logistique sur les variables environnementales	40

3.2.3	Sous-groupes de variables environnementales	42
3.2.3.1	Variables d'exposition environnementale	42
3.2.3.2	Variables d'antécédents personnels	43
3.2.3.3	Variables d'antécédents familiaux	45
3.3	Modélisation	46
3.3.1	Score atopique	47
3.3.2	Index atopique	48
3.3.3	IgE sériques	49
3.3.4	CP ₂₀	50
CHAPITRE IV DISCUSSION		51
4.1	Description des données	51
4.1.1	Proportion d'asthmatiques	51
4.1.2	Allergie aux animaux	52
4.1.3	Moyennes de CP ₂₀	53
4.1.4	Moyennes d'IgE sériques	54
4.1.5	Moyennes de score atopique	54
4.1.6	Moyennes d'index atopique	55
4.2	Résultats de l'analyse exploratoire	56
4.2.1	ACP sur les variables phénotypiques	56
4.2.2	ACP sur les variables environnementales	56
4.2.3	Régression logistique sur les variables phénotypiques	57
4.2.4	Variables d'exposition environnementale	57
4.2.5	Variables d'antécédents personnels	59

4.3	Modélisation	60
4.3.1	Sensibilisation aux allergènes extérieurs	60
4.3.2	Antécédents personnels d'infections respiratoires	61
4.3.3	Région d'origine	61
4.2.4	Interaction entre les variables	62
CONCLUSION		63
BIBLIOGRAPHIE		66
ANNEXES		
1.	Matrice des composantes principales pour l'ACP réalisée sur l'ensemble des individus	
a)	Région métropolitaine de Québec	72
b)	Saguenay-Lac-St-Jean	73
2.	Matrice des composantes principales pour l'ACP réalisée sur les individus asthmatiques	
a)	Région métropolitaine de Québec	74
b)	Saguenay-Lac-St-Jean	75
3.	ANOVA : tableau des moyennes	
a)	Score atopique	76
b)	Index atopique	77
c)	IgE	78
d)	CP ₂₀	79

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Comparaison entre une bronche normale et une bronche enflammée.	7
Figure 2.1	Distribution des individus de la cohorte du SLSJ par sexe et par groupe d'âges.	16
Figure 2.2	Distribution des individus de la cohorte de Québec par sexe et par groupe d'âges.	17
Figure 2.3	Distribution des asthmatiques et des non-asthmatiques de chaque région selon le sexe.	17
Figure 3.1	Répartition des individus de chaque région selon leur diagnostic d'asthme.	30
Figure 3.2	Répartition des individus de chaque région selon la présence d'allergies aux animaux domestiques.	30
Figure 3.3	Répartition des individus de chaque région selon le diagnostic d'asthme et la présence ou l'absence d'allergies aux animaux.	31
Figure 3.4	Composantes principales pour les variables phénotypiques en incluant tous les individus.	35
Figure 3.5	Composantes principales pour les variables phénotypiques en incluant seulement les individus asthmatiques.	36

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1	Principales études de couverture génomique complète (<i>genome-wide</i>) réalisées sur l'asthme.	13
Tableau 1.2	Principaux gènes liés à l'asthme avec la région chromosomique et le phénotype associé.	13
Tableau 2.1	Caractéristiques phénotypiques des cohortes .	23
Tableau 3.1	Répartition des réponses obtenues pour la variable présence d'animaux domestiques selon la région d'origine.	31
Tableau 3.2	Comparaison de la réactivité bronchique et des paramètres immunologiques au sein des individus asthmatiques originaires du Québec et du Saguenay-Lac-St-Jean.	32
Tableau 3.3	Comparaison de la réactivité bronchique et des paramètres immunologiques au sein des individus non asthmatiques originaires du Québec et du Saguenay-Lac-St-Jean.	32
Tableau 3.4	Regroupements effectués dans le cadre de l'analyse en composantes principales.	33
Tableau 3.5	Contribution des 3 premières valeurs propres pour les variables phénotypiques.	36
Tableau 3.6	Contribution des 3 premières valeurs propres pour les variables environnementales.	37
Tableau 3.7	Poids des variables pour la régression logistique sur les variables phénotypiques.	39
Tableau 3.8	Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables phénotypiques pour la cohorte de Québec.	39
Tableau 3.9	Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables phénotypiques pour la cohorte du SLSJ.	39

Tableau 3.10	Poids des variables pour la régression logistique sur les variables environnementales.	40
Tableau 3.11	Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables environnementales pour la cohorte de Québec.	41
Tableau 3.12	Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables environnementales pour la cohorte du SLSJ.	41
Tableau 3.13	Poids des variables pour la régression logistique sur les variables d'exposition environnementales.	42
Tableau 3.14	Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'exposition environnementales pour la cohorte de Québec.	43
Tableau 3.15	Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'exposition environnementales pour la cohorte du SLSJ.	43
Tableau 3.16	Poids des variables pour la régression logistique sur les variables d'antécédent personnels.	44
Tableau 3.17	Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'antécédents personnels pour la cohorte de Québec.	44
Tableau 3.18	Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'antécédents personnels pour la cohorte du SLSJ.	45
Tableau 3.19	Poids des variables pour la régression logistique sur les variables d'antécédents familiaux.	45
Tableau 3.20	Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'antécédents familiaux pour la cohorte de Québec.	45
Tableau 3.21	Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'antécédents familiaux pour la cohorte du SLSJ.	46

Tableau 3.22	Tableau d'analyse de la variance avec la variable dépendante score atopique.	48
Tableau 3.23	Tableau d'analyse de la variance avec la variable dépendante index atopique.	49
Tableau 3.24	Tableau d'analyse de la variance avec la variable dépendante IgE.	50
Tableau 3.25	Tableau d'analyse de la variance avec la variable dépendante CP ₂₀ .	50

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie respiratoire chronique qui se caractérise par une réponse accrue de l'arbre trachéobronchique face à divers stimuli, comme la métacholine et qui est également associée à plusieurs symptômes respiratoires (dyspnée, toux, sifflements, etc.) (ATS, 1987). Cette affection est reconnue comme étant un trait complexe et sa prévalence se situe entre 6 et 12% chez l'enfant et entre 6 et 8% chez l'adulte (Taytard et Tournon, 1992). La prévalence de l'asthme n'a cessé d'augmenter depuis la fin des années 1970 (Demoly *et al.*, 1996). D'après certains chercheurs, cette soudaine augmentation serait associée au mode de vie adopté dans la plupart des pays occidentaux où, en plus de la présence dans l'air ambiant de polluants industriels, les individus passent de plus en plus de temps à l'intérieur des édifices (Demoly *et al.*, 1996). Le principal facteur de prédisposition à l'asthme demeure cependant la présence d'antécédents familiaux de cette maladie (Demoly *et al.*, 1996).

L'asthme est considéré comme une maladie multifactorielle puisqu'elle dépend à la fois de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux. Les facteurs génétiques dont il est question correspondent à des gènes de susceptibilité à développer l'asthme en présence de certains éléments de l'environnement (poussière, acariens, squames d'animaux, moisissures, pollen, etc.). À ce jour, les gènes de susceptibilité à l'asthme n'ont pas encore été clairement identifiés. Cette affection est également associée à l'hyperréactivité bronchique ainsi qu'à l'allergie (Dizier et Lockhart, 1991). L'obstruction bronchique constitue la principale manifestation clinique de l'asthme, ce phénomène est cependant réversible dans la plupart des cas suite à la prise de certains médicaments (bronchodilatateurs, corticostéroïdes, etc.). On appelle hyperréactivité bronchique (HRB) cette tendance à présenter une obstruction réversible des voies aériennes (Boulet *et al.*, 1997). Le terme atopie est utilisé pour désigner des allergies à caractère héréditaire qui entraînent une sensibilisation par voie muqueuse face à certains allergènes environnementaux (Demoly *et al.*, 1996).

La présente étude s'insère dans un vaste projet en cours au Saguenay-Lac-St-Jean et dont l'objectif principal est d'identifier certains gènes impliqués dans la prédisposition à l'asthme. À l'intérieur de ce projet qui s'intéresse plus particulièrement à l'aspect génétique de la maladie, notre étude vise à vérifier si le diagnostic d'asthme est fondé sur les mêmes variables phénotypiques dans les deux régions et s'il existe des différences interrégionales quant au rôle de l'environnement dans l'apparition des phénotypes associés à l'asthme. De manière plus spécifique, l'objectif de l'étude est de quantifier l'impact de divers facteurs environnementaux dans l'expression clinique de l'asthme au sein de deux populations provenant de différentes régions du Québec et ce à l'aide des données recueillies dans le cadre du projet sur la génétique de l'asthme au SLSJ ainsi que de données obtenues dans la région métropolitaine de Québec lors d'une étude antérieure (Laprise, 1994). La réalisation de cet objectif permettra une meilleure compréhension des interactions entre l'environnement et le phénotype de cette maladie multifactorielle.

Le premier chapitre de ce mémoire présente une définition de l'asthme et un aperçu de l'état des recherches dans le domaine. Les différents mécanismes impliqués dans cette maladie y sont expliqués afin d'aider à comprendre la signification des variables utilisées lors de l'étude ainsi que la nature des résultats obtenus. Les facteurs environnementaux sont également abordés dans ce chapitre puisqu'ils sont partiellement responsables de la maladie et que l'objectif de l'étude est de quantifier leur impact sur le phénotype.

Le deuxième chapitre situe l'étude par rapport au projet de recherche sur la génétique de l'asthme et décrit davantage les populations étudiées. Il présente également une définition des différentes variables qui composent la base de données à partir de laquelle l'analyse statistique a été réalisée. La méthodologie est également décrite dans ce chapitre et les différentes étapes de l'analyse statistique y sont expliquées.

Les résultats font l'objet du troisième chapitre de cet ouvrage. Ce chapitre se divise en trois parties : la description des données, l'analyse exploratoire et la modélisation. L'analyse exploratoire fait appel à l'analyse en composantes principales et à la régression logistique.

Finalement, à l'aide de l'analyse de variance (ANOVA), la modélisation permet de quantifier l'effet de certaines variables environnementales mises en relief lors des analyses précédentes sur le phénotype des individus asthmatiques et de déterminer l'effet des régions.

La discussion constitue le dernier chapitre de ce mémoire. On y retrouve une synthèse des résultats obtenus ainsi qu'une interprétation de leur signification. Finalement, une conclusion effectue un retour sur l'ensemble de l'étude et sur les principaux résultats.

CHAPITRE I

DÉFINITION DE LA MALADIE ET ÉTAT DES RECHERCHES

1.1 Définition et physiopathologie de l'asthme

L'asthme est actuellement la maladie respiratoire chronique la plus fréquente à travers le monde et sa prévalence continue d'augmenter (Litonjua *et al.*, 1998). Parmi les différentes définitions de cette maladie, la plus utilisée est celle de l'American Thoracic Society selon laquelle l'asthme est un syndrome clinique caractérisé par une augmentation de la réponse de la trachée et des bronches à un ensemble de stimuli et dont les principaux symptômes sont des épisodes de dyspnée (ou essoufflements), avec sifflements et toux pouvant être de très légers et intermittents à graves et continus (American Thoracic Society, 1987). L'obstruction bronchique constitue la principale manifestation clinique de l'asthme, ce phénomène est cependant réversible dans la plupart des cas suite à la prise de certains médicaments (bronchodilatateurs, corticostéroïdes, etc.). On appelle hyperréactivité bronchique (HRB) cette tendance à présenter une obstruction réversible des voies aériennes (Boulet *et al.*, 1997).

1.1.1 Morbidité et mortalité

La prévalence de l'asthme peut varier légèrement selon les populations mais elle se situe habituellement entre 6 et 12%¹ (Taytard et Touron, 1992). L'asthme entraîne une morbidité

¹ Enquête épidémiologique réalisée en France.

qui est surtout remarquée chez les jeunes enfants. Il s'agit entre autres de retards de poids et de croissance, de déformations thoraciques et même de troubles de comportement chez ceux qui souffrent d'asthme sévère et chronique² (Taytard et Touron, 1992). Ces symptômes ont pour effet d'augmenter de façon significative l'absentéisme à l'école ainsi que la consommation de soins de santé. Chez les adultes, l'asthme est aussi l'une des principales causes d'absence au travail (Taytard et Touron, 1992). Cette maladie a donc des répercussions socio-économiques de plus en plus importantes.

Bien que la mortalité causée par l'asthme soit plutôt rare (~2/100 000), il faut être conscient du fait que cette maladie puisse être mortelle pour le sujet (Boulet *et al.*, 1997). On croit cependant que dans plusieurs cas la mort aurait pu être évitée si les victimes avaient eu une meilleure connaissance de la maladie et si elles avaient su comment réagir face à une crise aussi intense. C'est une des raisons qui poussent à éduquer et à renseigner davantage les asthmatiques sur le sujet (Boulet *et al.*, 1997).

1.1.2 Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique se mesure habituellement par la réponse à l'inhalation de concentrations croissantes d'une substance bronchoconstrictive comme la métacholine ou l'histamine (Juniper *et al.*, 1991). La CP₂₀ est une variable utilisée pour mesurer le degré d'HRB, elle représente la concentration de métacholine (en mg/ml) nécessaire pour provoquer une chute de 20% du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) (Boulet *et al.*, 1997). Plus la concentration de substance bronchoconstrictive nécessaire est faible, plus les bronches réagissent facilement. La CP₂₀ est considérée comme normale lorsqu'elle est supérieure à 16 mg/ml, les individus qui obtiennent une CP₂₀ inférieure à 8 mg/ml sont considérés comme hyperréactifs. Il existe une zone grise entre 8 et 16 mg/ml (Boulet *et al.*, 1997).

² Enquête épidémiologique réalisée en France.

L'HRB est la principale caractéristique servant à diagnostiquer l'asthme. Cependant, tous les hyperréactifs ne sont pas asthmatiques. Près de 50% des sujets avec une hyperréactivité bronchique n'éprouvent aucun symptôme respiratoire (Woolcock, 1993; Laprise et Boulet, 1996). On ne connaît pas encore la raison pour laquelle l'HRB est parfois dissociée de l'asthme mais certains chercheurs suggèrent qu'il pourrait s'agir d'une phase intermédiaire entre l'état normal et l'asthme symptomatique (Laprise et Boulet, 1996).

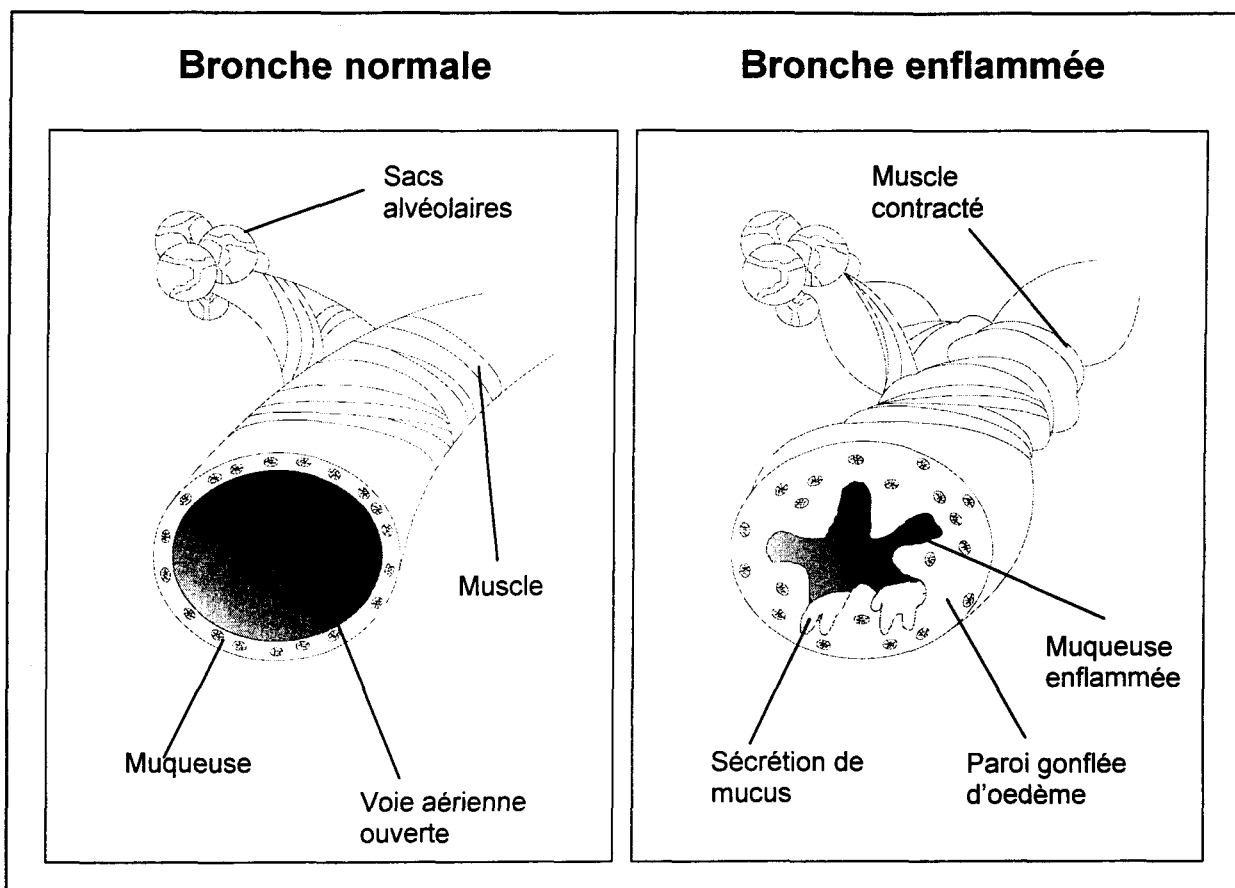
1.1.3 Inflammation des bronches

L'inflammation des bronches serait à la base des symptômes associés à l'asthme. Les principales caractéristiques physiologiques d'une bronche enflammée, si on la compare à une bronche normale, sont facilement identifiables : desquamation de l'épithélium bronchique, infiltration cellulaire de la muqueuse par des éosinophiles et des lymphocytes activés, œdème de la muqueuse, déposition de collagène au niveau de la membrane basale, hyperplasie des myofibroblastes et des fibroblastes et dans certains cas sévères, une hypertrophie des glandes à mucus et des fibres musculaires (Boulet *et al.*, 1997) (voir figure 1.1).

Cette inflammation est généralement déclenchée par une réaction exagérée des bronches à certains éléments de l'environnement. Il s'agit souvent de substances auxquelles l'organisme est allergique. Lorsqu'un de ces allergènes est inhalé, l'organisme peut réagir de différentes manières mais les deux principaux types de réactions bronchiques sont la réaction immédiate et la réaction tardive (Boulet *et al.*, 1997). Comme son nom l'indique, la réaction immédiate fait référence aux symptômes que l'on observe quelques minutes seulement après l'inhalation de la substance allergène. Ces symptômes sont une diminution des débits respiratoires, des essoufflements, une oppression thoracique ainsi que des sifflements et de la toux. Une des caractéristiques qui différencie l'asthme des autres maladies respiratoires chroniques est sa réversibilité, la réaction immédiate s'atténue d'elle-même en moins d'une heure. En ce qui concerne la réaction tardive, elle peut apparaître jusqu'à huit heures après le

contact avec l'allergène et s'étendre sur quelques jours. Elle se caractérise principalement par une inflammation des bronches et une HRB. Une augmentation du nombre de lymphocytes et d'éosinophiles accompagne généralement l'inflammation bronchique (Boulet *et al.*, 1997).

Figure 1.1 Comparaison entre une bronche normale et une bronche enflammée (d'après Boulet *et al.*, 1997).



1.1.4 Éosinophiles

Les éosinophiles sont des globules blancs de type granulocyte (Bourbeau et Quirion, 1996). Ils ont une très grande capacité pro-inflammatoire et sont reconnus pour jouer un rôle dans la physiopathologie de l'asthme. Selon certaines études, le nombre d'éosinophiles serait en corrélation avec l'intensité de l'HRB. Plus la proportion d'éosinophiles dans le sang sera élevée, plus l'hyperréactivité bronchique sera intense (Bousquet *et al.*, 1990). Ils sont

également responsables, entre autres, de la desquamation de l'épithélium bronchique ainsi que de la sécrétion d'un excédent de mucus. C'est pourquoi le décompte sanguin des éosinophiles est pris en compte dans certaines études épidémiologiques sur l'asthme (Ulrik, 1996; Laprise et Boulet, 1996).

1.2 Les facteurs environnementaux

Comme il a été mentionné précédemment, le développement de l'asthme est partiellement influencé par l'environnement. La présence dans l'air ambiant de polluants et d'allergènes est un facteur prédisposant au développement de cette maladie (Duffy *et al.*, 1998). C'est l'industrialisation et le développement des sociétés occidentales qui, selon certains, expliquerait l'augmentation significative de la prévalence, de la morbidité et de la mortalité liées à l'asthme depuis la fin des années 1970 (Demoly *et al.*, 1996). Le mode de vie occidental adopté par une grande partie de la population mondiale a modifié l'environnement et par conséquent, l'exposition aux facteurs environnementaux (Demoly *et al.*, 1996). En plus des polluants industriels, l'environnement « intérieur » dans lequel les Occidentaux passent 90% de leur temps favorise l'exposition à certains allergènes domestiques (Taytard et Touron, 1992).

Plusieurs de ces facteurs d'exposition environnementale sont observés dans le cadre d'études épidémiologiques sur l'asthme (Duffy *et al.*, 1998; Laprise et Boulet, 1996, 1997; Boulet *et al.*, 1996; Hayashi *et al.*, 1995). L'exposition aux allergènes intérieurs est mesurée à l'aide de questionnaires détaillés qui renseignent sur la présence dans l'environnement immédiat de tapis (poussière, acariens, moisissures) et d'animaux domestiques (squames de chiens et de chats). L'exposition à la fumée secondaire fait également partie des variables d'exposition environnementale observées dans plusieurs études, le tabagisme passif étant un facteur lié à l'augmentation de la prévalence d'HRB chez l'enfant (Forastiere *et al.*, 1994). Il est cependant beaucoup plus difficile d'obtenir des informations précises sur l'exposition aux

allergènes extérieurs (graminées, pollen d'arbres et moisissures), ces informations sont très variables, difficiles à mesurer et nécessitent des investissements beaucoup plus importants.

1.2.1 Allergie et atopie

Dans de nombreuses études sur l'asthme, des tests cutanés d'allergies sont effectués sur les patients afin de déterminer à quels types d'allergènes ils sont sensibilisés (Tariq *et al.*, 1998; Duffy *et al.*, 1998; Litonjua *et al.*, 1998; Kesten *et al.*, 1997; Schäfer et Ring, 1997; Sunyer *et al.*, 1997; Laprise et Boulet, 1996; Toelle *et al.*, 1992). La sensibilisation à différents allergènes et l'exposition environnementale à ces allergènes étant étroitement reliées, ces deux types de variables sont parfois regroupés ensemble lorsqu'elles font partie d'une étude.

De façon générale, l'*allergie* se définit comme un mécanisme physiopathologique qui entraîne un état de sensibilité accrue à diverses substances ou particules (Bourbeau et Quirion, 1996). Au contact de ces substances, l'organisme réagit de façon excessive. L'*atopie* est plus spécifique et désigne des allergies à caractère héréditaire correspondant à une tendance à produire des anticorps de type IgE (immunoglobuline E) contre des allergènes inhalés communs (Pepys, 1986). L'atopie est depuis longtemps associée à l'asthme. L'âge de l'individu lors de son apparition a également de l'importance. Plus l'allergie se manifeste en bas âge, plus les chances sont grandes de voir l'asthme se développer (Blair, 1977). Ce sont les fortes concentrations familiales d'atopie qui suggèrent une transmission génétiques de ce type d'allergies. L'incidence d'atopie chez des familles d'allergiques varie entre 40 et 65% tandis que chez des groupes témoins non allergiques, elle se situe entre 7 et 27% (Demoly *et al.*, 1996).

1.3 Asthme et génétique

1.3.1 Études de jumeaux

Les études de jumeaux sont très efficaces dans les projets qui visent à mesurer la composante génétique d'une maladie. On compare habituellement des couples de jumeaux monozygotes à des couples de jumeaux dizygotes. Les jumeaux monozygotes sont génétiquement identiques tandis que les jumeaux dizygotes se ressemblent comme frère et sœur, c'est-à-dire qu'ils partagent environ 50% de leur génome (Seielstad *et al.*, 1998). Dans le cas d'une étude portant sur une maladie multifactorielle comme l'asthme, lorsqu'une différence dans le diagnostic est observée chez une paire de jumeaux monozygotes, l'exposition environnementale peut tout de suite être mise en cause. Cependant, lorsqu'on observe la même différence chez un couple de jumeaux dizygotes, la génétique et l'environnement peuvent tous deux en être responsables étant donné que le patrimoine génétique de l'individu et l'exposition environnementale varient. Une étude effectuée en Finlande au début des années 1970 auprès de 7000 couples de jumeaux a démontré que la concordance clinique de l'asthme chez les jumeaux monozygotes (19%) était supérieure à celle des jumeaux dizygotes (4,8%) (Edfors-Lubs, 1971). Cette forte concordance chez les jumeaux monozygotes met en relief l'influence de la génétique sur le phénotype associé à l'asthme. Plusieurs autres études de jumeaux ont été réalisées depuis cette époque et un grand nombre d'entre-elles ont permis de confirmer que cette maladie dépendait à la fois de la génétique et de l'environnement (Hopper *et al.*, 1990; Duffy *et al.*, 1990, 1998).

1.3.2 Études familiales

Les études familiales sont utilisées notamment afin de déterminer s'il y a concentration familiale d'une maladie. Il est ainsi possible de comparer la prévalence de cette maladie chez les apparentés d'individus atteints à la prévalence observée chez un groupe témoin composé

d'individus non atteints. Ce genre d'étude peut suggérer une composante génétique de la maladie mais également l'effet d'un environnement commun puisque les membres d'une même famille sont généralement exposés aux mêmes substances (Dizier et Lockhart, 1991). Même si la concentration familiale de l'asthme a été remarquée depuis très longtemps, les premières études qui se sont vraiment intéressées à son caractère génétique remontent au début du siècle. En 1916, Cooke et Van der Veer ont réalisé une étude familiale à partir de 504 familles. Ils sont arrivés à la conclusion que la transmission de la sensibilisation à l'asthme se faisait selon un mode autosomique dominant (Demoly *et al.*, 1996). C'est seulement à partir des années 1950 que la théorie monogénique a été mise de côté au profit d'une théorie polygénique. Ainsi, en 1954, Tips fut parmi les premiers à suggérer que non pas un seul mais plusieurs gènes étaient responsables de l'asthme (Demoly *et al.*, 1996).

Pour ce qui est du mode de transmission de l'asthme (analyse de ségrégation), ce sujet demeure toujours controversé. Certains chercheurs ont observé des résultats contradictoires à ce propos, quelques-uns parlent d'une transmission autosomique dominante de l'atopie et de la réponse faible IgE tandis que d'autres ont observé l'influence de plusieurs gènes (Demoly *et al.*, 1996). À ce jour, les facteurs génétiques responsables de l'asthme n'ont pas encore été clairement identifiés, la complexité de la maladie en serait probablement la cause.

1.3.3 Études d'association

Les études d'association peuvent être utilisées afin d'estimer l'importance d'un gène dans l'apparition d'une maladie (Sandford *et al.*, 1996). Elles tentent d'établir un lien entre la présence du gène et le phénotype. Leur objectif est de comparer la fréquence d'une maladie chez des individus qui possèdent différents génotypes afin d'obtenir certaines mesures comme la fraction attribuable, le risque relatif et le risque absolu (Khoury *et al.*, 1993). D'après Hall (1999), plusieurs problèmes ont été rencontrés dans des études d'association entre l'asthme et certains gènes candidats. Il y aurait, selon lui, un biais de publication dans la littérature

puisqu'il affirme qu'en général, les chercheurs ont tendance à publier des résultats faisant état d'associations positives au détriment des résultats négatifs. Il souligne également que certaines études démontrant des associations positives présentent un niveau de signification très faible puisque lorsqu'on étudie différents phénotypes et différents allèles d'un gène candidat, le risque d'erreur de type 1 (association par chance) augmente. Il y a aussi, d'après lui, des problèmes en ce qui concerne l'hétérogénéité des populations étudiées. Lors d'études cas-témoins, les groupes témoins utilisés sont parfois moins bien caractérisés que les sujets atteints et souvent, ils ne sont pas appariés par sexe, âge et groupe ethnique. Malgré ces problèmes, plusieurs études sont considérées comme valides et certains gènes candidats ont été retenus comme étant potentiellement associés à la maladie.

Reihsaus et ses collaborateurs (1993) ont découvert une association entre l'asthme bronchique et une mutation du récepteur β_2 -adrénergique. Cette mutation pourrait contribuer à moduler les symptômes d'asthme chez les individus atteints (Sandford *et al.*, 1996). Au milieu des années 1970, une association entre certaines variantes du gène α_1 -Antitrypsine (α_1 -AT) et la sévérité de l'asthme a été observée par Katz *et al.*, elle fut ensuite confirmée par les travaux de Hyde et ses collaborateurs (1979). Certaines études parlent d'une association entre l'asthme, l'atopie, l'HRB et la présence à l'état hétérozygote d'une mutation responsable de la fibrose kystique, tandis que d'autres prétendent que cette mutation ($\Delta F508$) pourrait protéger contre l'asthme (Sandford *et al.*, 1996). Enfin, Tang et ses collaborateurs (1994) ont mis en évidence l'implication du gène de l'interféron- γ (INF- γ) dans l'apparition de l'atopie.

1.3.4 Études de liaison (*linkage*)

Les études de liaison ou *linkage* ont comme objectif d'analyser la ségrégation à la méiose d'allèles situés à des loci différents sur le génome à l'intérieur de familles porteuses de la maladie dans le but de mettre en évidence le locus morbide inconnu qui ségrégue avec un marqueur connu (Demoly *et al.*, 1996). Les données familiales sont utilisées afin de suivre la transmission des gènes entre les générations (Sandford *et al.*, 1996). La distance génétique

entre deux loci est mesurée en centimorgans qui est le pourcentage de recombinaison entre deux allèles. Plus les allèles recombinent souvent, plus ils sont éloignés l'un de l'autre sur le génome. Les recherches sur la génétique de l'asthme ont mis en relief plusieurs pistes intéressantes comme, entre autres, un lien statistique entre la chaîne bêta du récepteur de forte affinité aux IgE (FcεRI-β) et l'atopie (Demoly *et al.*, 1996) ainsi qu'une association entre le gène de l'IL-4Rα, l'HRB et des IgE sériques élevés (Hall, 1999). Le tableau 1.1 présente les principales études de couverture génomique complète réalisées sur l'asthme avec leurs caractéristiques et le tableau 1.2 une synthèse des principaux gènes liés à l'asthme avec le phénotype qui les accompagne et la région chromosomique où ils sont situés.

Population	Phénotype	Région	Auteurs
Australie (caucasienne)	IgE, atopie, eczéma	11q13	Daniels, 1996
Australie (caucasienne)	Atopie	11q13	Hill, 1995
Barbade (Noirs, Afro-Caraïbe)	Asthme, rhinite	12q13-q23	Barnes, 1999
États-Unis (Hutterites)	Asthme	5q23-31, 12q15-24.1, 19q13, 21q21	Ober, 1998
Allemagne	Asthme	Chrom.2-6-9-12	Wjst, 1999

Tableau 1.1 Principales études de couverture génomique complète (*genome-wide*) réalisées sur l'asthme.

Région	Gène	Phénotype	Auteurs
5q31-q33	IL4, 5, 9, 13	Asthme, atopie, ↑ IgE	Reihnsaus, 1993 Hall, 1995 Ramsay, 1999 Graves, 2000
	β2-adrénergique		
	LTC4 synthase	HRB	
6p21-p25	HLA	Asthme, atopie, IgE spécifiques	Blumenthal, 1992 Hsieh, 1991 Hayden, 1998
	TNFα		
11q13	FcεRI-β	Asthme, atopie, ↑ IgE, HRB	Ishizawa, 1999 Sandford, 2000
	CD20		
12q13-q24	NNOS	Asthme	Grasemann, 1998 Gao, 2000
	STAT6		
13q22.2	ET-RB	Asthme	Gao, 1999
14q11	MCC	IgE Spécifiques	Mao, 1998 Townley, 1990
	Pi	Inflammation des bronches	

Tableau 1.2 Principaux gènes liés à l'asthme avec la région chromosomique, le phénotype associé.

CHAPITRE II

MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Mise en contexte de l'étude

Cette étude s'insère dans un projet multicentrique (Institut interuniversitaire de recherches sur les populations (IREP), MIT, Université McGill) réalisé à l'Unité de recherche clinique du Complexe hospitalier de la Sagamie (CHS) sous la responsabilité des docteurs Catherine Laprise et Thomas J. Hudson. L'objectif ultime du projet est d'identifier certains gènes impliqués dans la prédisposition à l'asthme et ce grâce au recrutement de nombreuses familles d'asthmatiques dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean. La population de cette région possède des caractéristiques démographiques et historiques qui favorisent ce type de recherche (Bouchard et De Braekeleer, 1990). Il s'agit de la première étude du genre effectuée sur l'asthme dans la province de Québec.

À l'intérieur de ce projet, cette étude vise à quantifier l'impact de divers facteurs environnementaux dans l'expression clinique de l'asthme au sein de deux populations provenant de différentes régions du Québec soit la région métropolitaine de Québec et le Saguenay-Lac-St-Jean. Il s'agit de comparer les données environnementales, physiologiques et immunologiques de ces deux cohortes. Les résultats permettront une meilleure compréhension de l'effet de l'environnement sur cette maladie ainsi que des différences interrégionales dans son expression clinique. L'étude apportera des éléments complémentaires au projet d'épidémiologie génétique de Laprise et Hudson.

2.2 Populations à l'étude

Les données relatives aux sujets originaires de la région du Saguenay-Lac-St-Jean (SLSJ) proviennent de l'étude épidémiologique réalisée au CHS (1998-1999). Les données relatives aux sujets de la région de Québec, proviennent d'une étude effectuée par Catherine Laprise à l'Université Laval (Laprise, 1994). Les renseignements sur les sujets ont été obtenus à l'aide d'un questionnaire détaillé sur l'état de santé général et respiratoire, de tests cutanés d'allergie, d'un test de provocation bronchique à la métacholine et de différents tests sanguins. Les individus choisis pour faire partie de l'étude sont des personnes qui ont été diagnostiquées comme asthmatiques ainsi que leurs parents et certains membres de leur famille. Ils ont tous participé à l'étude sur une base volontaire. Chaque individu devait être né dans la région en question (SLSJ ou Québec). Les familles sont composées au minimum d'un individu atteint et de ses deux parents.

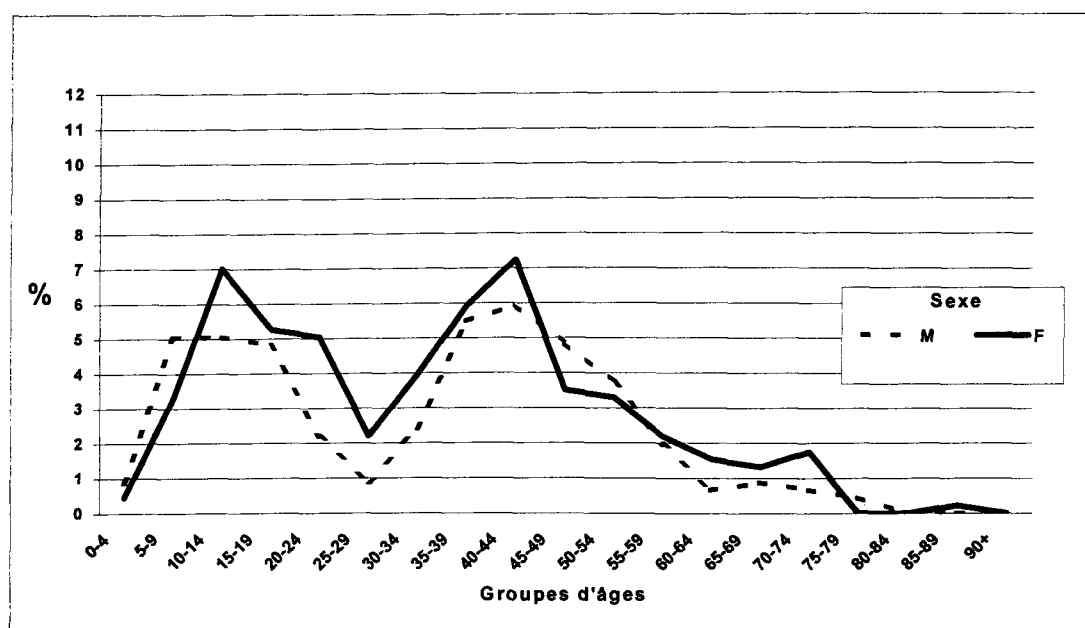
Au SLSJ, nous possédons des données relatives à 380 individus répartis dans 117 familles ce qui donne un nombre moyen de près de 4 individus par familles. L'âge moyen des individus de cette cohorte est de 33 ans (asthmatiques 28,7 ans ($n = 218$) et non-asthmatiques 40 ans ($n = 162$), ($p < 0,0001^3$)). Le graphique de la distribution des individus par sexe et par groupes d'âges dans cette cohorte indique clairement qu'il semble y avoir deux concentrations distinctes (figure 2.1). Un premier regroupement comprend des individus qui sont âgés entre 5 et 24 ans et un deuxième regroupement comprend ceux âgés entre 30 et 54 ans. La forte concentration d'individus dans ces deux groupes d'âge peut s'expliquer par le fait que la cohorte est principalement composée d'enfants asthmatiques, de leur frères et sœurs (premier regroupement) et de leurs parents (deuxième regroupement).

L'échantillon de Québec contient des informations sur 245 individus répartis dans 56 familles. Ce qui représente un nombre moyen de 4,5 individus par famille. L'âge moyen des individus de cette cohorte est de 31,6 ans (26,8 ans pour les asthmatiques ($n = 94$) et 34,5 ans

³ La valeur p réfère à un test de t de Student réalisé pour comparer les moyennes.

pour les non-asthmatiques ($n = 151$)). Le graphique de la distribution des individus par sexe et par groupes d'âges, comme c'est le cas dans la cohorte du SLSJ, indique également qu'il y a deux principales concentrations d'âges (figure 2.2), une première entre 10 et 30 ans (enfants) et une deuxième entre 40 et 54 ans (parents). Il est également possible de remarquer que tous les individus sont âgés de moins de 64 ans.

Figure 2.1 Distribution des individus de la cohorte du SLSJ par sexe et par groupe d'âges.



Le graphique de la distribution des asthmatiques et des non-asthmatiques de chaque région selon le sexe (figure 2.3) permet d'observer que dans les deux cohortes, la majorité des individus asthmatiques sont de sexe féminin (58% au SLSJ et 57% à Québec). La différence est beaucoup moins importante chez les non-asthmatiques où les individus de sexe masculin sont légèrement majoritaires. Une étude récente réalisée à travers 16 pays Européens sur la prévalence de l'asthme selon l'âge et le sexe apporte certains éléments d'explication à ces observations (de Marco *et al.*, 2000). Durant l'enfance, la prévalence de la maladie est plus élevée chez les jeunes garçons que chez les jeunes filles. Cette tendance s'inverse cependant à l'adolescence et, une fois à l'âge adulte, ce sont les femmes qui sont atteintes d'asthme dans

une plus forte proportion. D'après ces résultats, l'âge moyen de nos cohortes d'asthmatiques (29 ans et 27 ans) peut vraisemblablement expliquer le fait que les femmes y soient plus nombreuses que les hommes.

Figure 2.2 Distribution des individus de la cohorte de Québec par sexe et par groupe d'âges.

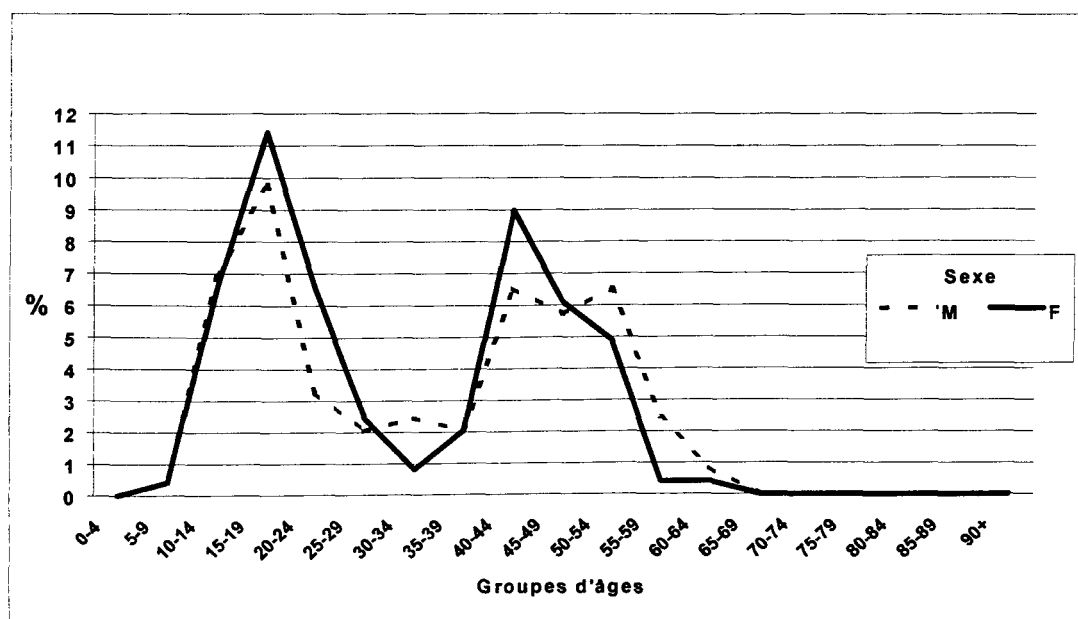
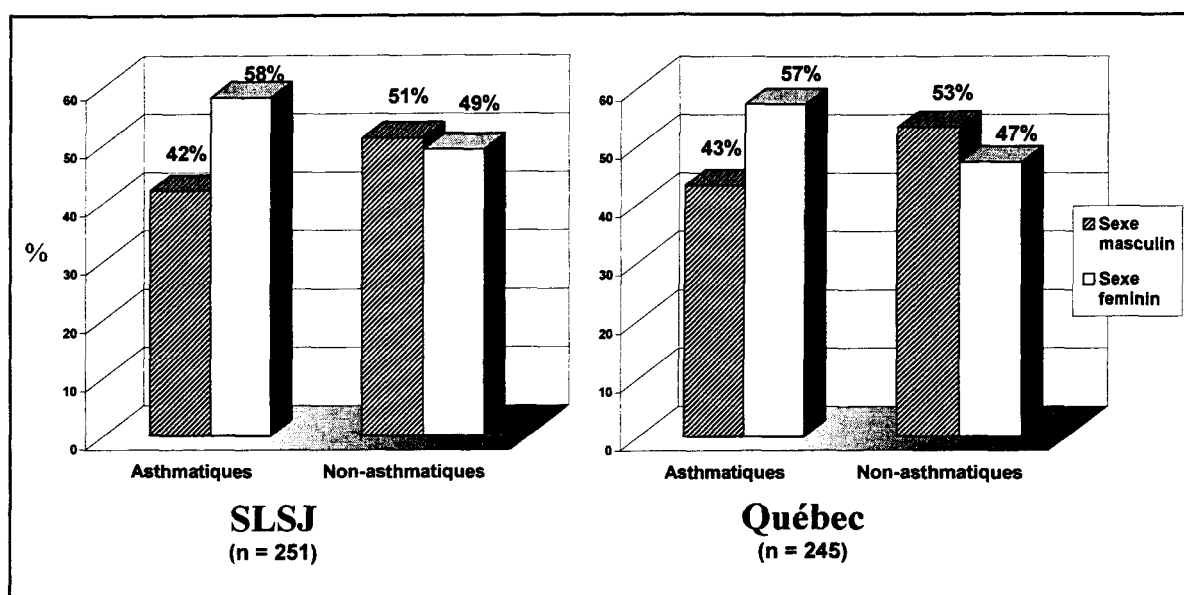


Figure 2.3 Distribution des asthmatiques et des non-asthmatiques de chaque région selon le sexe.



2.3 Définition des variables

Cette section contient la liste des variables utilisée lors de cette étude. Chaque variable est accompagnée d'une brève définition.

Âge : Âge de l'individu au moment de sa participation à l'étude.

Sexe : Sexe de l'individu.

Asthme : Est-ce que l'individu a été diagnostiqué comme asthmatique? Oui ou non.

Années d'asthme : Nombre d'années depuis le diagnostic d'asthme ou durée de la maladie dans le cas d'un asthme en rémission.

Symptômes d'asthme généraux : Cette variable a été obtenue à l'aide du questionnaire et représente la somme des symptômes d'asthme généraux présents chez l'individu sur un total de 7 (toux, expectorations, essoufflements, sillements, asthme causé par des infections respiratoires, asthme provoqué par une exposition environnementale, asthme lors d'un exercice physique et asthme causé par une exposition à l'air froid).

Symptômes d'asthme détaillés : Une liste de 20 symptômes d'asthme détaillés est présentée à l'individu dans le questionnaire. L'individu doit répondre si oui ou non il ressent chacun de ces symptômes après un effort ou une exposition à un irritant ou à un allergène. Dans la base de données, chaque unité correspond à trois réponses positives. Par exemple, 6 réponses positives dans le questionnaire correspondraient à un score de 2 dans la base de données (basé sur une étude portant sur la symptomatologie relative à l'asthme (Laprise et Boulet, 1997)).

Tests cutanés d'allergie : Les tests d'allergie ont servi à déterminer si l'individu était sensibilisé à un ou plusieurs allergènes communs. Six catégories d'allergènes ont été testées :

les squames animaux, la poussière domestique, les acariens, les graminées, le pollen d'arbres et les moisissures. Chaque catégorie d'allergène correspond à une variable indépendante dans la base de données. Les résultats indiquent si oui ou non l'individu a réagi à l'allergène.

Sensibilisation aux allergènes intérieurs : Tous les allergènes intérieurs ont été rassemblés dans une variable distincte. La sensibilisation à un ou plusieurs de ces allergènes correspondait à une réponse positive : animaux, acariens, poussière domestique et moisissures⁴.

Sensibilisation aux allergènes extérieurs : Comme pour les allergènes intérieurs, tous les allergènes extérieurs ont été rassemblés dans une variable distincte. La sensibilisation à un ou plusieurs de ces allergènes correspondait à une réponse positive : graminées, pollen d'arbres et moisissures⁴.

Symptômes d'atopie : Somme des symptômes d'atopie présents chez l'individu (yeux qui piquent ou qui coulent, essoufflement, toux, nez qui coule, éternuements, sillements ou sifflements, oppression thoracique, autres). Les symptômes d'atopie apparaissent dans la base de données selon une échelle de 0 à 8.

Index atopique : L'index atopique représente le nombre de catégories d'allergènes auxquelles le sujet est sensibilisé (de 0 à 6).

Score atopique : Lors d'un test cutané d'allergie à la piqûre (*prick test*), des extraits d'allergènes sont appliqués sur la peau du sujet avant qu'une piqûre superficielle ne soit effectuée sur chaque échantillon afin de permettre à la substance d'entrer en contact avec l'épiderme. Lorsque le sujet réagit positivement à une substance, une vésicule de 3mm et plus peut être observée après quelques minutes. Le score atopique représente la somme des réactions positives mesurées en millimètres.

⁴ Les moisissures sont des allergènes intérieurs et extérieurs.

Statut de fumeur : Il y a trois statuts de fumeur : fumeur, non-fumeur et ex-fumeur.

Animaux domestiques : Présence ou non d'animaux domestiques à la maison.

Tapis dans la maison : Présence ou non de tapis dans le domicile de l'individu.

Tapis dans la chambre à coucher : Présence ou non de tapis dans la chambre à coucher de l'individu.

Antécédents familiaux : Dans le questionnaire, il était demandé si un ou plusieurs apparentés de premier degré (père, mère, frère, sœur ou enfant) était ou avait déjà été atteint de l'une ou l'autre des affections suivantes : asthme, allergie, rhinite, eczéma, urticaire, bronchite, emphysème et tuberculose. Réponse binaire.

Antécédents personnels : Une autre section du questionnaire demandait si le sujet lui-même était ou avait déjà été atteint de l'une ou l'autre des affections suivantes : rhinite, eczéma, urticaire, bronchite, emphysème, tuberculose et infections respiratoires (type d'infections et année du diagnostic). Comme dans le cas des antécédents familiaux, chaque maladie faisait l'objet d'une question indépendante à réponse binaire.

VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde. Cette variable a été mesurée à l'aide d'un spiromètre (Morgan Spiro232, P.K. Morgan LTD, England) et elle permet d'objectiver le degré d'obstruction des voies respiratoires. On a demandé à l'individu de remplir ses poumons au maximum et de les vider le plus rapidement possible sur une courte période (environ six secondes). Le VEMS représente le volume d'air expiré durant la première seconde, il diminue en fonction du degré d'obstruction bronchique. Il est mesuré en pourcentage de la valeur prédite pour un individu en bonne santé en tenant compte de l'âge, du sexe et de la taille.

Débit expiratoire de pointe (DEP) : Cette variable a été obtenue à l'aide d'un débitmètre portatif (Armstrong Medical, Scarborough, ONT). Le débit expiratoire de pointe donne une mesure du débit instantané maximal pendant une expiration forcée. Le débitmètre a l'avantage de permettre la prise de plusieurs mesures à chaque jour et ainsi assurer un suivi sur une longue période. Il est généralement en corrélation avec le VEMS. Dans le cadre de cette étude, le DEP a été mesuré de façon bi-quotidienne pour une période de 2 semaines.

CP₂₀ : Concentration de métacholine (en mg/ml) nécessaire pour provoquer une chute de 20% du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) (Ryan *et al.*, 1981). Cette variable a été mesurée lors d'un test de provocation bronchique à la métacholine. On a commencé par mesurer le VEMS de base et on a ensuite mesuré le VEMS après l'inhalation d'une solution saline nébulisée à l'air comprimé, c'est cette dernière mesure qui devait servir de référence durant le test. Une solution de métacholine a ensuite été inhalée. La concentration de cette solution a été augmentée progressivement et le VEMS a été mesuré après chaque inhalation jusqu'à ce qu'il ait chuté de 20% par rapport à la valeur de référence. Plus la concentration de métacholine nécessaire est faible, plus les bronches réagissent facilement. La CP₂₀ est considérée comme normale lorsqu'elle est supérieure à 16 mg/ml. Les individus qui obtiennent une CP₂₀ inférieure à 8 mg/ml sont considérés comme hyperréactifs. Il existe une zone grise entre 8 et 16 mg/ml. La CP₂₀ ayant une distribution fortement asymétrique, une transformation logarithmique de cette variable a été effectuée avant de débiter l'analyse statistique. Après transformation, la variable est unimodale et distribuée normalement (Sandford *et al.*, 1996).

Borg : Perception du bronchospasme sur une échelle de 0 à 10 (échelle de Borg) selon laquelle 0 signifie une absence de symptôme et 10 un bronchospasme maximal. Cette mesure est relative et peut différer d'un individu à l'autre puisqu'elle n'est pas mesurée directement mais fait référence à la perception de l'individu face à son propre bronchospasme.

Décompte sanguin des éosinophiles : Cette variable a été mesurée à l'aide d'un échantillon sanguin (Coulter (Hialeah, FL) STKS). C'est le nombre d'éosinophiles ($\times 10^9$) par litre de sang pour chaque individu qui apparaît dans la base de données.

Niveau sérique total d'IgE : Cette variable a été mesurée à l'aide d'un échantillon sanguin par un immunofluorimètre (Total IgE Kit #839, Kallestad, MN). Le niveau sérique d'IgE est indiqué en microgrammes par litre ($\mu\text{g/L}$) de sang. Comme dans le cas de la CP₂₀, une transformation logarithmique de la variable IgE a été réalisée avant que l'analyse statistique ne soit effectuée. Chez les individus normaux, le niveau sérique total d'IgE est inférieur à 280 $\mu\text{g/L}$.

Réversibilité au bronchodilatateur (PPBD) : Cette variable indique la différence entre le VEMS avant et après la prise d'un bronchodilatateur. Une première mesure du VEMS est prise, puis un bronchodilatateur est administré à l'individu. Dix minutes plus tard, une seconde mesure du VEMS est enregistrée, on peut ainsi mesurer la différence entre les deux mesures. Une différence de 15% ou moins est considérée comme normale.

2.4 Méthodologie

Dans cette étude, l'analyse statistique se divise en trois parties : la description des données, l'analyse exploratoire et la modélisation. Le logiciel SPSS[®] a été utilisé pour effectuer l'analyse statistique des données et ainsi comparer les cohortes. Les deux bases de données dont nous disposons ont été jumelées ensemble. Une variable supplémentaire a été ajoutée afin d'indiquer la région d'origine de chaque individu. Deux autres variables ont également été insérées afin de regrouper la sensibilisation aux allergènes en deux grandes catégories « allergènes intérieurs » et « allergènes extérieurs ».

2.4.1 Description des données

Le but de la description des données était de procéder à une vérification des données ainsi que de repérer les principales caractéristiques des variables dont nous disposions et d'établir des comparaisons simples entre régions. L'observation de tableaux de fréquences pour chacune des 42 variables a constitué la première étape de la description des données. La fréquence des réponses ainsi que le pourcentage qu'elles représentent par rapport à l'ensemble ont été examinés. Certaines erreurs d'entrée de données ont ainsi pu être détectées et corrigées. Le nombre de données manquantes (*missing values*) pour chaque variable a aussi été pris en considération. Pour les données quantitatives (ex : volume expiratoire maximal en une seconde), les valeurs limites, la moyenne et l'écart-type ont été calculés. Le tableau 2.1 présente les principales caractéristiques phénotypiques des deux cohortes à l'étude.

Caractéristiques	Cohorte	
	SLSJ	Québec
Nombre (sexe F/M)	380 (207/173)	245 (125/120)
Age moyen	32,98	31,55
VEMS moyen	95,71	100,20
Moyenne de CP ₂₀ (mg/ml)	9,17	15,15
Score atopique moyen	21,06	29,88
Index atopique moyen	2,09	2,27
IgE sériques moyens (µg/ml)	128,26	89,89
Moyenne du décompte sanguin des éosinophiles (x 10 ⁹)	0,24	0,20

Tableau 2.1 Caractéristiques phénotypiques des cohortes .

La deuxième étape de la description des données a consisté à construire des tableaux croisés pour chacune des variables en fonction de la région d'origine des individus. Cette partie de l'analyse a permis de faire ressortir des différences significatives entre les deux cohortes pour certaines variables à l'aide du test de t de Student et du test du χ^2 .

2.4.2 Analyse exploratoire

L'objectif de l'analyse exploratoire était de mettre en relief des différences de structure entre les deux cohortes ainsi que de voir quelles étaient les variables qui expliquaient le mieux le phénotype au sein des cohortes en se servant de deux méthodes d'analyse multivariées : l'analyse en composantes principales et la régression logistique. Pour les fins de l'analyse statistique, les variables ont été divisées en deux grandes catégories : les variables phénotypiques et les variables environnementales.

2.4.2.1 Variables phénotypiques

Les variables phénotypiques sont des données observables directement soit à l'aide de différents tests médicaux qu'on a fait passer à chaque individu, soit à l'aide d'un questionnaire sur les symptômes d'asthme et d'allergie. Les variables phénotypiques sont : volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), concentration de métacholine qui provoque une chute de 20% du VEMS (CP_{20}), débit expiratoire de pointe (DEP), réversibilité au bronchodilatateur (PPBD), IgE sériques, décompte sanguin des éosinophiles, symptômes généraux d'asthme, symptômes d'asthme détaillés, index atopique, score atopique, symptômes d'atopie et perception du bronchospasme (BORG).

2.4.2.2 Variables environnementales

Les variables environnementales sont des facteurs qui, d'après des recherches antérieures, seraient susceptibles d'expliquer le développement de la symptomatologie de l'asthme chez un individu. Les variables environnementales sont : réponse positive aux allergènes intérieurs/extérieurs, statut de fumeur, présence de tapis dans la maison, présence de

tapis dans la chambre à coucher et présence d'animaux domestiques. Les antécédents familiaux et personnels de certaines affections, bien que n'ayant pas de lien direct avec l'environnement, ont été regroupés dans cette grande catégorie. On y retrouve les antécédents familiaux (rhinite, eczéma, urticaire, bronchite chronique, emphysème et tuberculose) et les antécédents personnels (rhinite, eczéma, urticaire, bronchite chronique, emphysème et infections respiratoires). Ces données ont été obtenues à l'aide du questionnaire d'évaluation de la condition respiratoire ainsi que des tests cutanés d'allergie.

2.4.2.3 Analyse en composantes principales

L'analyse en composantes principales (ACP) est une technique utilisée afin de réduire le nombre de variables par le remplacement des variables originales par de nouvelles variables qui sont des combinaisons linéaires de celles-ci. Il est ainsi possible de faire la synthèse de l'information contenue dans un grand nombre de variables. Cette méthode crée de nouvelles variables qu'on appelle « composantes principales » (Falissard, 1996). La première composante principale est celle qui explique la plus forte proportion de la variance dans un échantillon, la deuxième composante principale en explique un peu moins et ainsi de suite. L'ACP permet de réduire au mieux le nombre de dimensions afin de pouvoir disposer tout de même d'une représentation graphique (Falissard, 1996).

2.4.2.4 Régression logistique

La régression logistique est la méthode qui a été utilisée pour tenter d'expliquer le phénotype « asthme » à l'aide des variables phénotypiques et des variables environnementales. Posons π la probabilité qu'un individu quelconque développe l'asthme, la régression logistique exprime cette probabilité en fonction des variables

$$\pi_i = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} \dots)}{1 - \exp(\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} \dots)}$$

où $x_1, x_2 \dots$ sont les variables susceptibles d'expliquer cette probabilité.

L'interprétation d'une régression logistique se fait par les tableaux de classification dans lesquels il est possible d'observer le nombre d'individus qui ont été prédits comme asthmatiques ou non-asthmatiques par le modèle de régression construit à partir des variables sélectionnées. Il est ainsi possible de comparer les résultats prédits aux résultats observés. Plus le pourcentage global d'individus classés correctement par le modèle de régression est grand, plus la fiabilité du modèle est élevée. Le niveau de signification (valeur de p) obtenu pour chacune des variables suite à la régression logistique est également présenté sous forme de tableau. Les variables dont le niveau de signification se retrouve sous le seuil de 5% sont significativement associées à la présence de l'asthme. Dans cette section de l'analyse statistique, les variables phénotypiques et les variables environnementales ont été étudiées séparément.

2.4.3 Modélisation

L'objectif principal de cette troisième partie de l'analyse statistique était la construction d'un modèle permettant de mesurer l'effet de certaines variables environnementales sur la moyenne des variables phénotypiques chez les asthmatiques. La variable région a été ajoutée aux variables environnementales afin de permettre l'observation de différences interrégionales dans le phénotype. On considère un modèle d'analyse de variance (ANOVA) réalisée à partir de certaines variables qui ont été mises en relief lors de l'analyse exploratoire. À l'aide de cette technique, il est possible d'évaluer l'effet de chacun des facteurs individuellement ainsi que l'effet de l'interaction entre deux facteurs ou plus sur la réponse moyenne de certains phénotypes. Comme la modélisation vise à mesurer l'effet des

variables environnementales sur le phénotype des individus asthmatiques, les individus non asthmatiques n'ont pas été retenus.

CHAPITRE III

RÉSULTATS

3.1 Description des données

La description des données avait pour objectif de visualiser certaines caractéristiques des données afin de détecter des anomalies et des erreurs dans la saisie des informations. Elle a également servi à comparer certaines variables les unes aux autres afin d'orienter les analyses ultérieures vers des pistes intéressantes.

Dans un premier temps, des tableaux de fréquences ont été créés pour chacune des variables. D'autres tableaux permettant d'observer le nombre de réponses valides par rapport au nombre de réponses manquantes (*missing values*) ont également été construits. Dans la présente étude, les réponses manquantes sont de trois types : -7 (données non-disponibles), -8 (ne s'applique pas) et -9 (données en attente). On ne retrouve les codes -7 et -9 uniquement dans la cohorte du SLSJ parce que certaines données n'étaient pas disponibles au moment de débiter l'analyse. C'est pourquoi la taille de l'échantillon du SLSJ varie selon les variables qui sont observées. Les tableaux de fréquence ont permis de corriger certaines erreurs survenues principalement lors de la saisie des données du questionnaire vers le logiciel.

Les analyses ont été faites par région afin de permettre une première comparaison. Elles consistent principalement au calcul de la moyenne pour les variables quantitatives et à des tableaux croisés pour les variables binaires. D'autres tableaux croisés ont également été réalisés avec les mêmes variables mais en tenant compte cette fois du diagnostic d'asthme afin de comparer les atteints aux non-atteints.

Un des premiers éléments ayant attiré l'attention lors de l'observation des tableaux de fréquence est le fait qu'au SLSJ, 57,4% ($n = 380$) des individus présentaient un diagnostic d'asthme contre seulement 38,4% ($n = 245$) pour la région de Québec ($p < 0,001^5$) (figure 3.1). La question qui concerne la réponse positive au test d'allergie aux animaux présente aussi des résultats différents dans chacune des cohortes : au SLSJ, 73,4% ($n = 267$) des individus interrogés étaient allergiques aux animaux contre seulement 33,5% ($n = 245$) à Québec ($p < 0,001$) (figure 3.2). La figure 3.3 présente la même distribution mais en tenant compte cette fois de la présence ou non d'asthme. Dans la cohorte du SLSJ, 55,8% ($n = 251$) des individus sont à la fois asthmatiques et allergiques aux animaux tandis que dans la cohorte de Québec la catégorie d'individus qui représente la plus forte proportion est celle des non-asthmatiques qui ne sont pas allergiques aux animaux (48,2%, $n = 245$). Les résultats obtenus pour la question ayant trait à la présence de tapis dans la maison comporte des différences significatives. En effet, 63,7% ($n = 377$) des individus du SLSJ sont exposés à du tapis à la maison contre 53,1% ($n = 245$) chez ceux de Québec ($p = 0,009$).

Les résultats du tableau croisé entre l'allergie aux animaux et la région d'origine ont soulevé une hypothèse : est-ce que le pourcentage d'individus allergiques aux animaux dans la cohorte du SLSJ (73,4%, $n = 267$), qui est significativement plus élevé que celui de la région de Québec (33,5%, $n = 245$) ($p < 0,001$), pourrait s'expliquer par une différence dans l'exposition aux animaux? Afin de vérifier cette hypothèse, un nouveau tableau croisé a été réalisé à l'aide des variables région d'origine et présence d'animaux domestiques (tableau 3.1). Ce tableau montre que l'exposition aux animaux est similaire dans les deux régions si on se réfère au pourcentage d'individus exposés dans chacune des cohortes. Un test du χ^2 effectué à partir des mêmes variables indique que les deux populations sont effectivement homogènes ($p = 0,668$). L'hypothèse d'une différence dans l'exposition aux animaux pour expliquer la présence d'allergie n'est pas confirmée par les observations.

⁵ La valeur p réfère à un test du χ^2 de Pearson réalisé pour comparer les proportions.

Figure 3.1 Répartition des individus de chaque région selon leur diagnostic d'asthme.

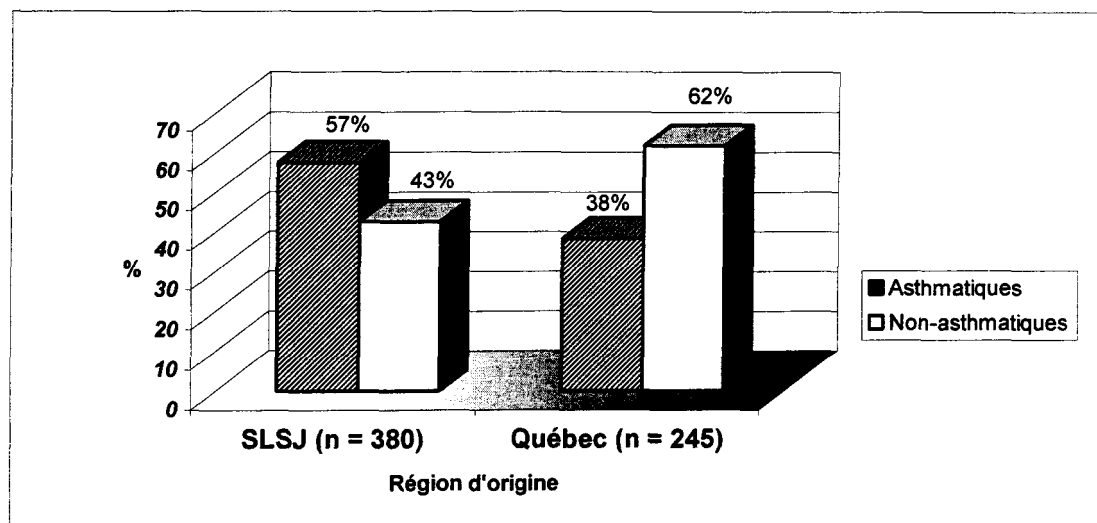


Figure 3.2 Répartition des individus de chaque région selon la présence d'allergies aux animaux domestiques.

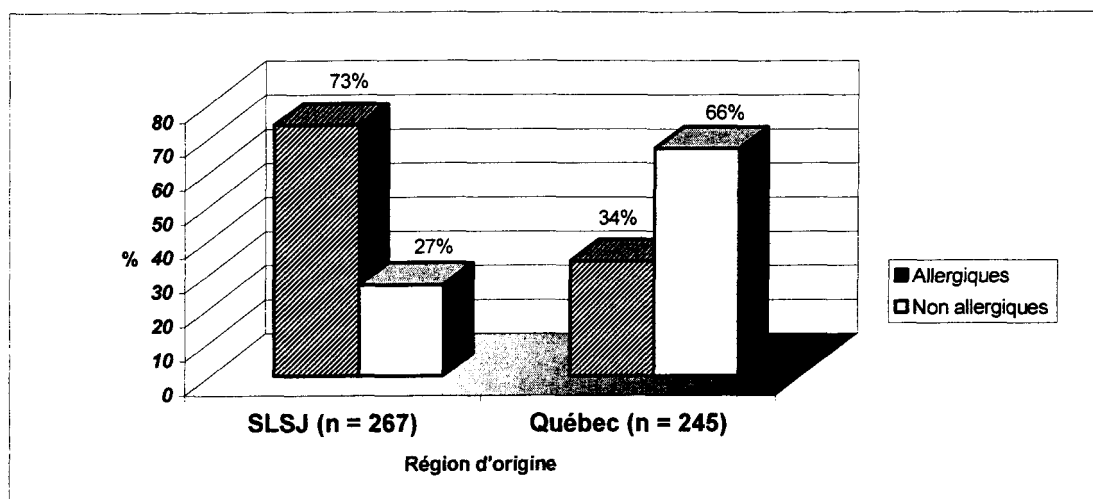
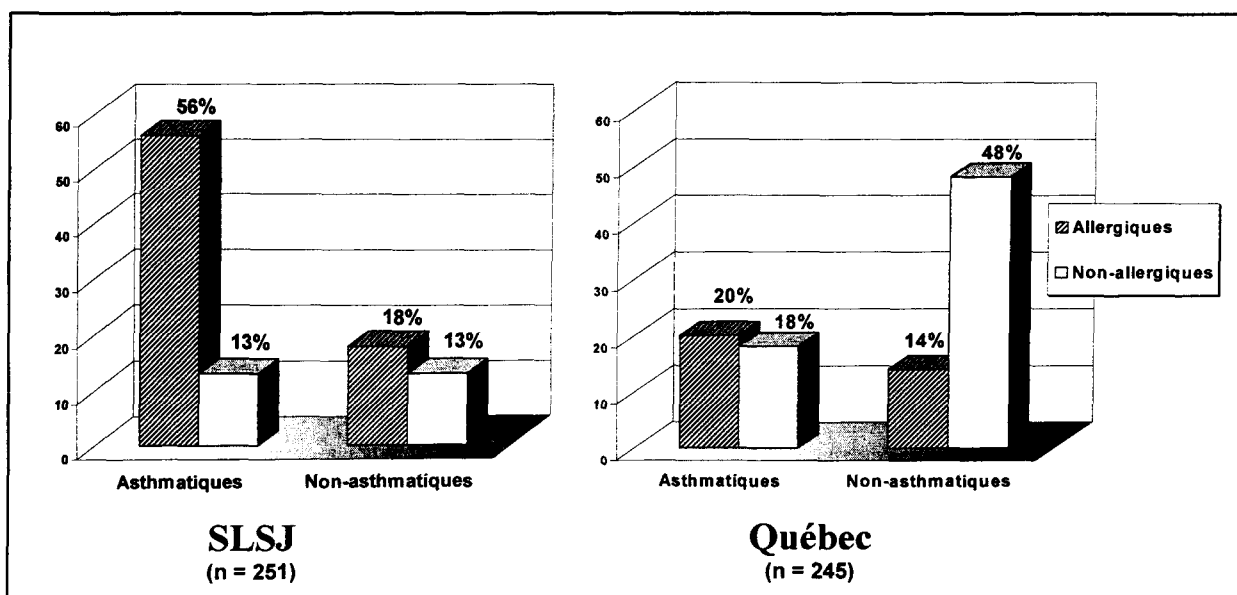


Figure 3.3 Répartition des individus de chaque région selon le diagnostic d'asthme et la présence ou l'absence d'allergies aux animaux domestiques.



			Région d'origine		Total
			Québec	SLSJ	
Présence d'animaux domestiques	Oui	Nombre (%)	114 (46,5%)	183 (48,3%)	297 (47,6%)
	Non	Nombre (%)	131 (53,5%)	196 (51,7%)	327 (52,4%)
Total		Nombre (%)	379 (100%)	245 (100%)	624 (100%)

Tableau 3.1 Répartition des réponses obtenues pour la variable présence d'animaux domestiques selon la région d'origine.

Pour la dernière partie de la description des données, des tests ont été effectués afin de comparer les cohortes pour les variables CP₂₀, IgE, index atopique et score atopique. Une première série de tests a été effectuée en sélectionnant les individus asthmatiques (tableau 3.2). Les moyennes de CP₂₀, d'IgE, de score atopique et d'index atopique ont été comparées à l'aide du test de t. Les résultats indiquent que les moyennes d'index atopique (SLSJ = 2,64 et Québec = 3,03, $p = 0,123$) et les moyennes de CP₂₀ sont égales dans les deux cohortes (2,96 et 2,75, $p = 0,699$). Les moyennes des variables IgE (189,02 et 125,29, $p = 0,042$) et score atopique (28,26 et 41,04, $p = 0,003$) sont cependant différentes.

Variable	Région d'origine	n	Moyenne	Niveau de signification (valeur de p)
CP₂₀ (mg/mL)	SLSJ Québec	168 91	2,96 2,75	0,699
IgE (µg/L)	SLSJ Québec	209 94	189,02 125,29	0,042
Score atopique	SLSJ Québec	215 94	28,26 41,04	0,003
Index atopique	SLSJ Québec	216 94	2,64 3,03	0,123

Tableau 3.2 Comparaison de la réactivité bronchique et des paramètres immunologiques au sein des individus asthmatiques originaires du Québec et du Saguenay-Lac-St-Jean.

Une deuxième série de tests a ensuite été réalisée en utilisant les individus qui n'étaient pas atteints d'asthme. Comme lors de la série précédente, les moyennes de CP₂₀, d'IgE, de score atopique et d'index atopique ont été comparées (tableau 3.3). Les résultats obtenus démontrent cette fois que les moyennes de CP₂₀ (40,14 et 42,34, $p = 0,691$) et d'IgE (74,68 et 73,10, $p = 0,900$) sont égales pour les deux cohortes. Les moyennes de score atopique (10,35 et 22,93, $p < 0,001$) et d'index atopique ($p = 0,008$) sont cependant différentes et sont toutes les deux plus élevées dans la cohorte de Québec.

Variable	Région d'origine	n	Moyenne	Niveau de signification (valeur de p)
CP₂₀ (mg/mL)	SLSJ Québec	128 151	40,14 42,34	0,691
IgE (µg/L)	SLSJ Québec	145 151	74,68 73,10	0,900
Score atopique	SLSJ Québec	158 151	10,35 22,93	< 0,001
Index atopique	SLSJ Québec	158 151	1,25 1,79	0,008

Tableau 3.3 Comparaison de la réactivité bronchique et des paramètres immunologiques au sein des individus non asthmatiques originaires du Québec et du Saguenay-Lac-St-Jean.

3.2 Analyse exploratoire

L'analyse exploratoire se divise en deux parties distinctes. Une première partie qui fait appel à l'analyse en composantes principales (ACP) et une deuxième partie qui utilise la régression logistique. Il s'agit de deux méthodes d'analyse multivariées. Les analyses ont été réalisées en séparant les individus selon leur région d'origine. Une première série d'analyses a été effectuée en incluant tous les individus et une seconde en ne tenant compte que des individus asthmatiques afin de faire ressortir les différences entre les caractéristiques des asthmatiques et celles des individus apparentés qui ne sont pas atteints d'asthme.

3.2.1 Résultats de l'analyse en composantes principales (ACP)

Les variables phénotypiques et les variables environnementales ont été analysées séparément. Pour chacun de ces deux types de variables, un total de 4 séries d'analyses en composantes principales ont été complétées (tableau 3.4). Un des éléments dont il faut tenir compte au moment d'interpréter les résultats d'une analyse en composantes principales est le tableau des valeurs propres (*eigenvalues*). Les valeurs propres permettent d'évaluer la part de variance expliquée par chaque composante principale. Dans le cas présent, deux tableaux ont été créés afin de comparer le pourcentage de variance expliqué par les trois premières composantes principales dans chacune des 4 catégories décrites précédemment.

RÉGION D'ORIGINE	ACP	Asthme	
		Oui	Non
Québec	1	•	•
	2	•	
SLSJ	3	•	•
	4	•	

Tableau 3.4 Regroupements effectués dans le cadre de l'analyse en composantes principales.

Un premier tableau concerne les variables phénotypiques et un deuxième tableau concerne les variables environnementales. Un autre type de tableau a également été utilisé lors de l'interprétation des résultats, il s'agit de la matrice des composantes principales (*component matrix*) (voir annexes). Cette matrice affiche le score obtenu par chaque variable sur chacune des composantes principales. À l'aide de ces scores, il est possible de construire un graphique des composantes principales et de comparer les deux cohortes visuellement.

3.2.1.1 ACP sur les variables phénotypiques

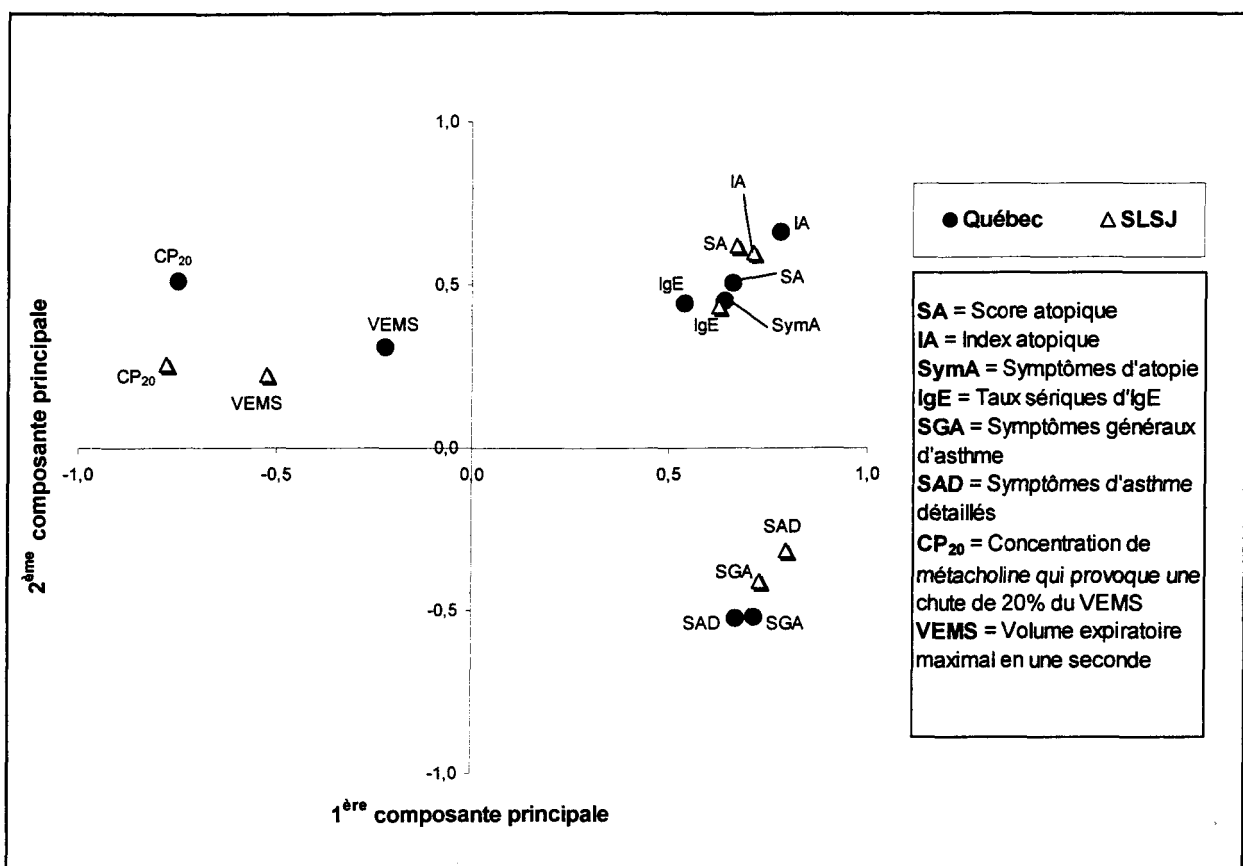
Le tableau 3.5 montre que lorsque tous les individus sont retenus, la différence entre les deux cohortes pour ce qui est de la part de variance expliquée par un bloc des trois premières composantes principales est relativement faible : 61% pour Québec et 58% pour le SLSJ. Si on observe le graphique des composantes principales obtenu à l'aide des deux premières composantes pour l'ensemble des individus (figure 3.4), on remarque que les mêmes variables sont situées très près les unes des autres dans chacune des deux cohortes.

Seules les variables qui s'opposent, c'est-à-dire celles qui sont situées à l'une ou l'autre des extrémités des composantes principales (près de -1 ou de 1) ont été retenues. Autrement dit, lorsqu'une variable a une valeur élevée, la variable qui s'y oppose à l'autre extrémité de la droite aura une valeur faible. Dans le cadre de l'analyse, la plupart des variables situées entre -0,2 et 0,2 n'ont pas été considérées. Étant donné que les variables semblent distribuées de la même façon dans les deux cohortes, les résultats obtenus ne permettent pas de mettre en relief des différences significatives entre les deux cohortes pour l'ensemble des individus.

La seconde partie du tableau 3.5 présente les mêmes analyses mais en ne retenant cette fois que les individus asthmatiques. On remarque que le pourcentage de variance expliqué par les trois premières composantes principales a légèrement diminué dans les deux cohortes. Il est passé de 61% à 58% pour Québec et de 58% à 52% pour le SLSJ. Le graphique des composantes principales obtenu à l'aide des deux premières composantes chez les individus

asthmatiques (figure 3.5), comme lorsque tous les individus ont été sélectionnés, indique que les différentes variables ont obtenu des scores semblables dans chacune des deux cohortes. Il y a cependant quelques exceptions, comme pour les symptômes généraux d'asthme et les symptômes d'atopie, qui obtiennent des scores opposés à Québec et au SLSJ sur la deuxième composante principale.

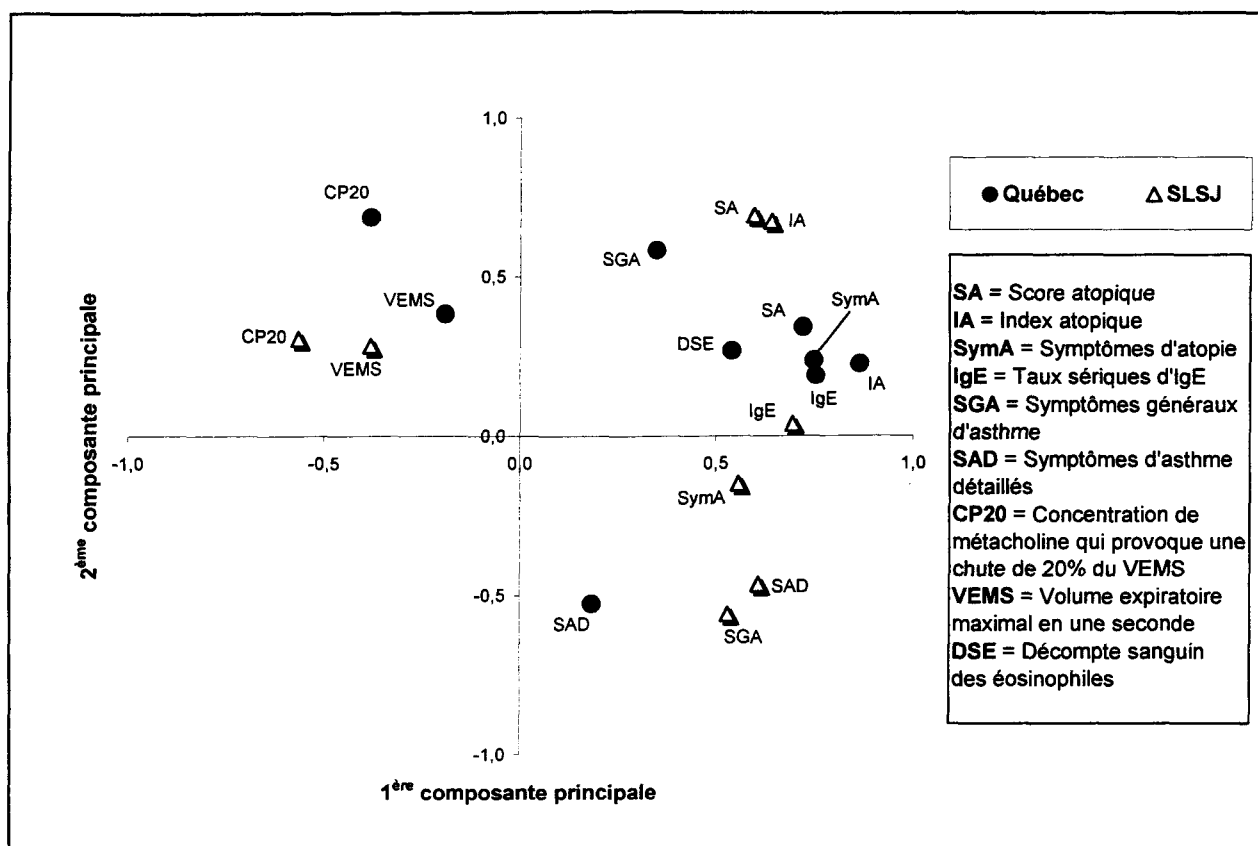
Figure 3.4 Composantes principales pour les variables phénotypiques en incluant tous les individus.



Composantes principales	Valeurs propres (<i>eigenvalues</i>) % de la variance			
	Asthme = oui + non		Asthme = oui	
	Québec	SLSJ	Québec	SLSJ
1	32,4	35,8	27,7	24,4
2	17,2	13,2	15,6	17,0
3	11,1	8,7	14,7	10,1
Total	60,6	57,7	58,1	51,6

Tableau 3.5 Contribution des 3 premières valeurs propres pour les variables phénotypiques.

Figure 3.5 Composantes principales pour les variables phénotypiques en incluant seulement les individus asthmatiques.



3.2.1.2 ACP sur les variables environnementales

Les variables environnementales ne se comportent pas de la même manière que les variables phénotypiques. En effet, dans le cas des variables environnementales le pourcentage

de variance expliqué par un bloc des trois premières composantes principales est inférieur de beaucoup aux résultats obtenus avec les variables phénotypiques (tableau 3.6). La situation est identique peu importe si on sélectionne tous les individus ou seulement les individus asthmatiques. En incluant tous les individus, les trois premières composantes principales représentent 43% de la variance dans la cohorte de Québec et seulement 34% au SLSJ. Chez les asthmatiques, les résultats sont identiques, les trois premières composantes principales à Québec et au SLSJ représentent respectivement 43% et 34%.

Composantes principales	Valeurs propres (<i>eigenvalues</i>) % de la variance			
	Asthme = oui + non		Asthme = oui	
	Québec	SLSJ	Québec	SLSJ
1	18,8	14,3	19,7	14,1
2	12,5	10,3	13,1	10,4
3	12,1	9,3	9,8	10,0
Total	43,4	33,9	42,6	34,4

Tableau 3.6 Contribution des 3 premières valeurs propres pour les variables environnementales.

3.2.2 Résultats de la régression logistique

La régression logistique a servi à déterminer quelles variables pouvaient contribuer à expliquer la présence de l'asthme. Dans un premier temps, deux séries d'analyses ont été réalisées, une première avec les variables phénotypiques et une deuxième avec les variables environnementales. Cependant, après qu'une première série d'analyses eut été effectuée à l'aide de toutes les variables environnementales et étant donné leur grand nombre (18), une autre série d'analyses a été faite afin de déterminer si des regroupements plus petits de variables environnementales pris individuellement pouvaient contribuer à expliquer le phénotype « asthme » avec plus de précision. Les variables ont été divisées en trois sous-groupes: variables d'exposition environnementales, antécédents personnels et antécédents familiaux. La régression logistique a été utilisée pour analyser les sous-groupes séparément.

Toutes les séries d'analyses ont été réalisées séparément pour chacune des cohortes. La variable dépendante qui a été sélectionnée est la présence d'asthme. En plus des résultats de la régression logistique, nous nous sommes également intéressés aux tableaux de classification afin de voir quels étaient les pourcentages d'individus qui avaient été classés correctement comme asthmatiques ou non-asthmatiques d'après le modèle. Plus le pourcentage global est élevé, plus le modèle est efficace. Deux autres éléments importants à observer étaient le pourcentage de faux positifs, c'est-à-dire les individus qui ont été prédits comme asthmatiques par le modèle mais qui, en réalité, n'étaient pas atteints de la maladie et inversement, le pourcentage de faux négatifs.

3.2.2.1 Régression logistique sur les variables phénotypiques

Le pourcentage d'individus classés correctement dans la région de Québec est de 90% (tableau 3.8). C'est-à-dire que 90% des individus qui ont été prédits comme asthmatiques ou non-asthmatiques par le modèle de régression à l'aide des variables phénotypiques se sont retrouvés dans la bonne catégorie d'après les observations. Il n'y a pas de différence importante entre le nombre de faux positifs et de faux négatifs (respectivement 11 et 13). Les variables considérées comme liées à la présence de l'asthme au seuil de 5% dans cette région sont CP₂₀ ($p = 0,0001$) et symptômes généraux d'asthme ($p = 0,0440$) (tableau 3.7).

Pour la cohorte du SLSJ, le pourcentage global d'individus classés correctement par le modèle de régression logistique est de 87% (tableau 3.9). Le nombre de faux positifs et de faux négatifs est identique (16) et les pourcentages sont semblables à ceux observés dans la cohorte de Québec. Les variables qui sont associées à l'asthme au seuil de 5% sont CP₂₀ ($p = 0,0002$), symptômes d'atopie ($p = 0,0094$) et symptômes d'asthme détaillés ($p = 0,0054$) (tableau 3.7).

Variable	Niveau de signification (valeur de p)	
	Québec	SLSJ
VEMS	0,8893	0,4478
IgE	0,3577	0,9104
CP ₂₀	0,0001	0,0002
BORG	0,7935	0,9877
Index atopique	0,3849	0,6485
Score atopique	0,6366	0,6673
Débit expiratoire de pointe	0,3982	0,6093
PPBD	0,9869	0,9709
Décompte sanguin des éosinophiles	0,9130	0,6736
Symptômes d'atopie	0,6326	0,0094
Symptômes généraux d'asthme	0,0440	0,1676
Symptômes d'asthme détaillés	0,9676	0,0054

Tableau 3.7 Poids des variables pour la régression logistique sur les variables phénotypiques.

Cas observés	Cas prédits		Pourcentage d'individus classés correctement
	Oui	Non	
Oui	78	13	86%
Non	11	139	93%
Global			90%

Tableau 3.8 Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables phénotypiques pour la cohorte de Québec.

Cas observés	Cas prédits		Pourcentage d'individus classés correctement
	Oui	Non	
Oui	123	16	88%
Non	16	94	85%
Global			87%

Tableau 3.9 Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables phénotypiques pour la cohorte du SLSJ.

3.2.2.2 Régression logistique sur les variables environnementales

Les résultats de la régression logistique réalisée sur les variables environnementales sont assez différents d'une cohorte à l'autre. Le tableau de classification obtenu pour la cohorte de Québec montre que 69% des individus ont été classés correctement comme asthmatiques ou non-asthmatiques d'après le modèle (tableau 3.11). On remarque cependant un nombre plus élevé de faux négatifs (57) par rapport aux faux positifs (20). Cela signifie qu'en se servant des variables environnementales, le modèle de régression a eu tendance à classer comme non-asthmatiques un grand nombre d'individus qui étaient en réalité asthmatiques d'après le diagnostic clinique. Les variables qui contribuent significativement au phénotype « asthme » au seuil de 5% dans la cohorte de Québec sont la présence de tapis dans la chambre à coucher ($p = 0,0146$) et les antécédents personnels d'urticaire ($p = 0,0073$) et d'infections respiratoires ($p = 0,0224$) (tableau 3.10). À noter qu'aucune valeur p significative n'a été obtenue pour les

Variable	Niveau de signification (valeur de p)	
	Québec	SLSJ
Allergènes intérieurs	0,8886	0,2821
Allergènes extérieurs	0,4960	0,0060
Statut de fumeur	0,1071	0,2702
Tapis à la maison	0,2859	0,4262
Tapis dans la chambre	0,0146	0,5643
Animaux domestiques	0,8822	0,3187
Antécédents personnels :		
rhinite	0,7980	0,8182
eczéma	0,7127	0,0364
urticaire	0,0073	0,2000
bronchite	-	0,0763
emphysème	-	0,8219
infections respiratoires	0,0224	0,0003
Antécédents familiaux :		
rhinite	0,3293	0,1275
eczéma	0,0899	0,5465
urticaire	0,4200	0,8010
bronchite	0,5136	0,0159
emphysème	0,9630	0,0476
tuberculose	0,8738	0,5173

Tableau 3.10 Poids des variables pour la régression logistique sur les variables environnementales.

variables antécédents personnels de bronchite et antécédents personnels d'emphysème puisque ces deux variables ne présentent aucune variance dans cette cohorte.

Cas observés	Cas prédits		Pourcentage d'individus classés correctement
	Oui	Non	
Oui	37	57	39%
Non	20	131	87%
Global			69%

Tableau 3.11 Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables environnementales pour la cohorte de Québec.

Au SLSJ, 78% des individus ont été classés correctement d'après le modèle (tableau 3.12). Contrairement à la cohorte de Québec, ce sont les faux positifs (38) qui sont plus nombreux que les faux négatifs (16). Donc, à l'opposé de ce qui s'est produit dans la cohorte de Québec, le modèle de régression a eu tendance à classer comme asthmatiques un grand nombre d'individus qui ne l'étaient pas. Les variables liées à l'asthme de façon significative dans cette région sont la sensibilisation aux allergènes extérieurs ($p = 0,0060$), les antécédents personnels d'eczéma ($p = 0,0364$) et d'infections respiratoires ($p = 0,0003$) (tableau 3.10) et les antécédents familiaux de bronchite ($p = 0,0159$) et d'emphysème ($p = 0,0476$).

Cas observés	Cas prédits		Pourcentage d'individus classés correctement
	Oui	Non	
Oui	149	16	90%
Non	38	39	51%
Global			78%

Tableau 3.12 Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables environnementales pour la cohorte du SLSJ.

3.2.3 Sous-groupes de variables environnementales

Comme il a déjà été mentionné, étant donné le grand nombre de variables environnementales, on a voulu vérifier si le fait de créer des sous-groupes et de refaire la régression logistique avec un nombre réduit de variables pouvait permettre de faire ressortir des associations différentes entre certaines variables et la présence d'asthme. Trois sous-groupes ont été formés : variables d'exposition environnementales, antécédents personnels et antécédents familiaux.

3.2.3.1 Variables d'exposition environnementales

Dans la cohorte de Québec, 65% des individus ont été classés correctement d'après le modèle de régression (tableau 3.14). On doit cependant remarquer que le nombre de faux négatifs est élevé (63), seulement 33% des individus asthmatiques ont été classés correctement. Le nombre de faux positifs est plus faible (22), ce qui explique que le taux global demeure assez élevé. Une seule variable est significativement associée au phénotype « asthme » dans cette cohorte, il s'agit de la présence de tapis dans la chambre à coucher ($p = 0,0286$) (tableau 3.13).

Variable	Niveau de signification (valeur de p)	
	Québec	SLSJ
Allergènes intérieurs	0,1816	0,0525
Allergènes extérieurs	0,1108	0,0013
Statut de fumeur	0,0835	0,4367
Tapis à la maison	0,3026	0,4056
Tapis dans la chambre	0,0286	0,7156
Animaux domestiques	0,7885	0,3185

Tableau 3.13 Poids des variables pour la régression logistique sur les variables d'exposition environnementales.

Cas observés	Cas prédits		Pourcentage d'individus classés correctement
	Oui	Non	
Oui	31	63	33%
Non	22	129	85%
Global			65%

Tableau 3.14 Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'exposition environnementales pour la cohorte de Québec.

Chez les individus originaires du SLSJ, 70% ont été classés correctement d'après le modèle (tableau 3.15). On remarque également que le nombre de faux positifs est élevé (67) tandis que le nombre de faux négatifs est relativement faible (9). Comme c'est le cas dans la cohorte de Québec, une seule variable est associée au phénotype « asthme » de façon significative, il s'agit de la sensibilisation aux allergènes extérieurs ($p = 0,0013$) (tableau 3.13).

Cas observés	Cas prédits		Pourcentage d'individus classés correctement
	Oui	Non	
Oui	160	9	95%
Non	67	14	17%
Global			70%

Tableau 3.15 Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'exposition environnementales pour la cohorte du SLSJ.

3.2.3.2 Variables d'antécédents personnels

Pour la seule région de Québec, le pourcentage global d'individus classés correctement atteint 65% (tableau 3.17). Le nombre de faux négatifs (72) est plus élevé que le nombre de faux positifs (14). Dans cette cohorte, deux variables sont associées au phénotype « asthme » de façon significative, il s'agit des antécédents personnels d'urticaire ($p = 0,0031$) et d'infections respiratoires ($p = 0,0012$) (tableau 3.16). Comme il a déjà été mentionné, étant

donné l'absence de variance, aucune valeur p n'est disponible pour les antécédents personnels de bronchite et d'emphysème dans cette cohorte.

Variable	Niveau de signification (valeur de p)	
	Québec	SLSJ
Antécédents personnels :		
rhinite	0,4401	0,0036
eczéma	0,7849	0,0173
urticaire	0,0031	0,5003
bronchite	-	0,0132
emphysème	-	0,6303
infections respiratoires	0,0012	< 0,0001

Tableau 3.16 Poids des variables pour la régression logistique sur les variables d'antécédent personnels.

Cas observés	Cas prédits		Pourcentage d'individus classés correctement
	Oui	Non	
Oui	22	72	23%
Non	14	137	91%
Global			65%

Tableau 3.17 Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'antécédents personnels pour la cohorte de Québec.

La cohorte du SLSJ présente un taux global d'individus classés correctement supérieur à celui de la cohorte de Québec pour les variables d'antécédents personnels avec 72% (tableau 3.18). La différence entre le nombre de faux positifs (59) et le nombre de faux négatifs (45) est relativement faible. Quatre variables sont associées au phénotype « asthme » au seuil de 5%, il s'agit des antécédents personnels de rhinite ($p = 0,0036$) d'eczéma ($p = 0,0173$), de bronchite ($p = 0,0132$) et d'infections respiratoires ($p < 0,0001$) (tableau 3.16).

Cas observés	Cas prédits		Pourcentage d'individus classés correctement
	Oui	Non	
Oui	169	45	79%
Non	59	101	63%
Global			72%

Tableau 3.18 Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'antécédents personnels pour la cohorte du SLSJ.

3.2.3.3 Variables d'antécédents familiaux

Dans la cohorte originaire de Québec, le taux global d'individus classés correctement atteint 64% (tableau 3.20). Même si le nombre de faux positifs est faible (3), le nombre de faux négatifs demeure très élevé (86), en fait, seulement 9% des individus asthmatiques ont été classés correctement par le modèle. Aucune des variables n'est considérée comme liée à la présence d'asthme au seuil de 5% (tableau 3.19).

Variable	Niveau de signification (valeur de p)	
	Québec	SLSJ
Antécédents familiaux :		
rhinite	0,1329	0,7174
eczéma	0,1312	0,2767
urticaire	0,6734	0,8795
bronchite	0,4572	0,3111
emphysème	0,8093	0,1349
tuberculose	0,7951	0,7816

Tableau 3.19 Poids des variables pour la régression logistique sur les variables d'antécédents familiaux.

Cas observés	Cas prédits		Pourcentage d'individus classés correctement
	Oui	Non	
Oui	8	86	9%
Non	3	148	98%
Global			64%

Tableau 3.20 Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'antécédents familiaux pour la cohorte de Québec.

Au SLSJ pour les variables d'antécédents familiaux, seulement 58% des individus ont été classés correctement d'après le modèle (tableau 3.21). Contrairement à la cohorte de Québec, c'est le nombre de faux positifs (143) qui est plus élevé que le nombre de faux négatifs (11). À peine 9% des individus non-asthmatiques ont été classés correctement. Encore une fois, aucune variable ne contribue significativement à expliquer le phénotype « asthme » au seuil de 5% (tableau 3.19).

Cas observés	Cas prédits		Pourcentage d'individus classés correctement
	Oui	Non	
Oui	199	11	95%
Non	143	14	9%
Global			58%

Tableau 3.21 Classification du phénotype « asthme » d'après une régression logistique sur les variables d'antécédents familiaux pour la cohorte du SLSJ.

3.3 Modélisation

Dans la troisième partie de l'analyse statistique nous avons élaboré un modèle simple. Plus précisément, cette partie a consisté en une analyse de variance (ANOVA) dont l'objectif était de quantifier l'effet de certaines des variables environnementales mises en relief par l'analyse exploratoire ainsi que celui de la région d'origine sur les moyennes de quatre variables phénotypiques : score atopique, index atopique, IgE sériques et CP₂₀. En plus de la région d'origine, les variables environnementales incluses dans le modèle d'analyse de variance sont la sensibilisation aux allergènes extérieurs et les antécédents personnels d'infections respiratoires. Si Y est la variable dépendante, α la sensibilisation aux allergènes extérieurs, β les antécédents personnels d'infections respiratoires et τ la région d'origine, le modèle d'analyse de variance est :

$$E(Y_{ijkl}) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \tau_k + (\alpha\beta)_{ij} + (\alpha\tau)_{ik} + (\beta\tau)_{jk}$$

Pour que le modèle demeure simple, nous nous sommes limités à ces trois variables. Dans le cadre de cette étude il était pertinent de mesurer l'effet de la région d'origine de l'individu sur le phénotype puisqu'un de nos objectifs était d'observer des différences entre les deux régions. La sensibilisation aux allergènes extérieurs est ressortie lors de la régression logistique dans la cohorte du SLSJ comme étant associée au phénotype « asthme » de façon significative. Comme cette étude s'intéresse aux différences entre les deux régions mais qu'un de ses objectifs est également de mieux comprendre les caractéristiques de la cohorte du SLSJ où se déroule le projet d'épidémiologie génétique dans lequel elle s'intègre, la variable sensibilisation aux allergènes extérieurs a été retenue même si les résultats pour Québec n'étaient pas significatifs. Finalement, les antécédents personnels d'infections respiratoires ont été retenus à cause de leur association significative avec l'asthme dans les deux cohortes. L'effet sur la moyenne de chacune de ces variables ainsi que l'effet de l'interaction des variables entre elles ont été étudiés. Puisque l'objectif de cette analyse était de quantifier l'effet de certaines variables environnementales sur quatre variables phénotypiques associées à l'asthme, l'ANOVA a été réalisée avec les individus asthmatiques uniquement.

3.3.1 Score atopique

La présence d'une sensibilisation aux allergènes extérieurs a un effet significatif sur la moyenne de score atopique ($p < 0,001$) (tableau 3.22). La moyenne est de 50,6 mm lorsque les individus sont sensibilisés aux allergènes extérieurs et de 13,4 mm lorsqu'ils ne sont pas sensibilisés (voir annexes). La région d'origine a également un effet significatif sur cette variable ($p = 0,013$). Les individus originaires de la région de Québec ont une moyenne d'index atopique plus élevée (41 mm) que ceux du SLSJ (35,3 mm) (voir annexes). Il y a également une tendance à l'augmentation de la moyenne de score atopique lorsque la sensibilisation aux allergènes extérieurs et les antécédents familiaux d'infections respiratoires sont tous deux présents, bien que le niveau de signification soit au dessus du seuil de 5% ($p = 0,072$).

Nature de la variation	Nb de degrés de liberté	Carré moyen	F	Niveau de signification (valeur de p)
Modèle corrigé	6	16158,587	18,379	< 0,001
Constante	1	226185,104	257,267	< 0,001
Allergènes extérieurs	1	68040,719	77,391	< 0,001
Infections respiratoires	1	1973,852	2,245	0,135
Région d'origine	1	5440,338	6,188	0,013
Allergènes * Infections	1	2872,583	3,267	0,072
Allergènes * Région	1	233,321	0,265	0,607
Infections * Région	1	531,561	0,605	0,438
Erreur	257	879,185		
Total	264			
Total corrigé	263			

Tableau 3.22 Tableau d'analyse de la variance avec la variable dépendante **score atopique**.

3.3.2 Index atopique

La variable index atopique subit également l'effet de la présence d'une sensibilisation aux allergènes extérieurs ($p < 0,001$) (tableau 3.23). Lorsque la sensibilisation est présente, la moyenne est de 4,2 catégories d'allergènes alors que lorsqu'elle est absente, elle est de 1,5 catégories d'allergènes (voir annexes). Les antécédents personnels d'infections respiratoires ont également un effet sur la moyenne d'index atopique ($p = 0,018$). Lorsque les antécédents personnels d'infections respiratoires sont présents, la moyenne est de 3,5 catégories d'allergènes et elle est de 2,6 lorsqu'il n'y a pas d'antécédents (voir annexes). Bien qu'aucune des interactions entre deux variables n'ait d'effet significatif sur la moyenne d'index atopique au seuil de 5%, on observe une tendance sous le seuil de 10%. Il y a une augmentation de l'index atopique dans les trois types d'interactions observés : présence d'une sensibilisation aux allergènes extérieurs * antécédents personnels d'infections respiratoires ($p = 0,060$), présence d'une sensibilisation aux allergènes extérieurs * région d'origine (Québec) ($p = 0,087$) et antécédents personnels d'infections respiratoires * région d'origine (Québec) ($p = 0,092$).

Nature de la variation	Nb de degrés de liberté	Carré moyen	F	Niveau de signification (valeur de p)
Modèle corrigé	6	80,774	50,960	< 0,001
Constante	1	1607,402	1014,105	< 0,001
Allergènes extérieurs	1	333,914	210,666	< 0,001
Infections respiratoires	1	8,940	5,640	0,018
Région d'origine	1	6,646E-03	0,004	0,948
Allergènes * Infections	1	5,636	3,556	0,060
Allergènes * Région	1	4,668	2,945	0,087
Infections * Région	1	4,522	2,853	0,092
Erreur	258	1,585		
Total	265			
Total corrigé	264			

Tableau 3.23 Tableau d'analyse de la variance avec la variable dépendante **index atopique**.

3.3.3 IgE sériques

Comme il a été observé pour les deux variables précédentes, la présence d'une sensibilisation aux allergènes extérieurs a un effet sur la moyenne géométrique des IgE sériques ($p < 0,001$) (tableau 3.24). Lorsque cette sensibilisation est présente, la moyenne d'IgE sériques est de 398,1µg/L et lorsqu'elle est absente, la moyenne descend à 63,1µg/L (voir annexes). L'effet de la région d'origine sur la moyenne d'IgE sériques est également significatif ($p = 0,003$). Lorsque la région d'origine est le SLSJ, la moyenne est de 251,2µg/L et lorsque la région d'origine est Québec, la moyenne est de 125,9µg/L. L'interaction entre la présence d'une sensibilisation aux allergènes extérieurs et la région d'origine (SLSJ) a un effet significatif sur l'augmentation de la moyenne d'IgE sériques ($p = 0,005$).

Nature de la variation	Nb de degrés de liberté	Carré moyen	F	Niveau de signification (valeur de p)
Modèle corrigé	6	6,759	20,826	< 0,001
Constante	1	950,786	2929,619	< 0,001
Allergènes extérieurs	1	26,888	82,848	< 0,001
Infections respiratoires	1	0,198	0,610	0,436
Région d'origine	1	2,859	8,810	0,003
Allergènes * Infections	1	0,675	2,081	0,150
Allergènes * Région	1	2,638	8,128	0,005
Infections * Région	1	0,105	0,323	0,570
Erreur	251	0,325		
Total	258			
Total corrigé	257			

Tableau 3.24 Tableau d'analyse de la variance avec la variable dépendante **IgE**.

3.3.4 CP₂₀

Aucun des trois facteurs observés dans le cadre de l'ANOVA n'a un effet significatif sur la moyenne géométrique de CP₂₀ au seuil de 5%. La présence d'une sensibilisation aux allergènes extérieurs, dont le niveau de signification se situe sous le seuil de 10% ($p = 0,070$) (tableau 3.25) indique cependant une tendance à la diminution de la CP₂₀. Les interactions entre deux variables n'ont également aucun effet significatif sur la variable CP₂₀. L'interaction entre les variables antécédents personnels d'infections respiratoires et la région d'origine (SLSJ) indique une tendance à la diminution de cette variable ($p = 0,080$).

Nature de la variation	Nb de degrés de liberté	Carré moyen	F	Niveau de signification (valeur de p)
Modèle corrigé	6	0,444	1,026	0,409
Constante	1	34,864	80,478	0,001
Allergènes extérieurs	1	1,435	3,313	0,070
Infections respiratoires	1	0,128	0,294	0,588
Région d'origine	1	0,165	0,380	0,538
Allergènes * Infections	1	0,555	1,281	0,259
Allergènes * Région	1	0,225	0,519	0,472
Infections * Région	1	1,341	3,095	0,080
Erreur	221	0,433		
Total	228			
Total corrigé	227			

Tableau 3.25 Tableau d'analyse de la variance avec la variable dépendante **CP₂₀**.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

4.1 Description des données

4.1.1 Proportion d'asthmatiques

Comme il a été décrit dans le chapitre précédent, le pourcentage d'asthmatiques de la cohorte du SLSJ est significativement plus élevé que celui de la cohorte de Québec. Cependant, étant donné qu'il s'agit de familles d'asthmatiques recrutées sur une base volontaire et non d'un échantillon aléatoire d'individus pris dans la population de chacune des régions, il n'est pas possible de conclure, d'après ces résultats, qu'il y a une plus forte proportion d'asthmatiques dans la population du SLSJ que dans celle de Québec.

Plusieurs facteurs pourraient expliquer le fait que les proportions d'asthmatiques soient aussi différentes d'une cohorte à l'autre mais la principale raison qui a été retenue est que les deux échantillons ne comportaient pas exactement les mêmes critères d'inclusion. Pour qu'une famille puisse faire partie de l'échantillon de la région métropolitaine de Québec, une des conditions était qu'au moins un de ses membres soit atteint d'asthme alors que pour l'échantillon du SLSJ, le nombre minimum d'individus atteints dans chaque famille devait être de deux. Cette différence dans les critères d'inclusion suffit à expliquer l'écart considérable observé en comparant les pourcentages d'asthmatiques.

4.1.2 Allergie aux animaux

Les résultats qui ont été obtenus à la question portant sur la sensibilisation aux animaux sont très intéressants : ils indiquent que 81,4% des asthmatiques et 59,5% des non-asthmatiques du SLSJ sont sensibilisés aux animaux domestiques. Comparativement, dans la région de Québec, 52,1% des asthmatiques et 40,2% des non-asthmatiques sont sensibilisés à ces allergènes. Plusieurs auteurs suggèrent qu'une exposition aux allergènes peut avoir une influence sur le développement de l'allergie et de l'asthme (Boulet *et al.*, 1997; Platts-Mills, 1994). C'est sur la base de ces observations que l'hypothèse d'une différence dans l'exposition aux animaux a été retenue afin de tenter d'expliquer l'écart entre les cohortes. Les résultats n'ont cependant pas permis de confirmer l'hypothèse proposée puisqu'il ont démontré une exposition similaire dans les deux cohortes.

Certains chercheurs ont obtenu des résultats contradictoires en ce qui concerne l'exposition aux animaux domestiques et la réactivité à ces allergènes. Tariq et ses collaborateurs (1998) n'ont observé aucune augmentation significative de la réactivité aux tests cutanés d'allergie chez les individus qui étaient exposés aux animaux domestiques (chats et chiens). D'autres ont même tiré la conclusion que l'exposition aux animaux domestiques durant la première année de vie entraînait une diminution de la réponse positive aux tests cutanés d'allergie vers 12-13 ans (Hesselmar *et al.*, 1999). Ichikawa et ses collaborateurs (1999) qui ont effectué des études au Japon, ont démontré que la sensibilisation aux animaux domestiques (chat) était fréquente chez les patients qui étaient exposés mais également chez ceux qui ne l'étaient pas.

Le pourcentage d'individus qui réagissent aux allergènes dans la population générale varie d'une étude à l'autre. Barbee et ses collaborateurs (1981), qui ont réalisé une étude sur 3101 individus provenant de l'Arizona âgés entre 2 et 80 ans, ont étudié leur réactivité à cinq tests cutanés d'allergie. Ils ont obtenu comme résultats que 20% des enfants de moins de 4 ans et 52% des adultes de 20 à 25 ans étaient atopiques (Barbee *et al.*, 1981). D'autres études ont cependant observé que la réactivité aux allergènes diminuait avec l'âge pour redescendre

sous les 20% dans la population âgée de 60 ans et plus (Barbee *et al.*, 1987; Boulet *et al.*, 1996). La proportion d'allergiques chez les asthmatiques est cependant beaucoup plus élevée. D'après Boulet et ses collaborateurs (1997), 75 à 89% des individus asthmatiques sont sensibilisés aux allergènes intérieurs (poussière, squames de chats et de chiens, acariens et moisissures).

Un test de t a été réalisé afin de comparer les moyennes d'âges des asthmatiques pour chacune des cohortes. Étant donné que la prévalence de l'allergie a tendance à diminuer avec l'âge, une différence dans l'âge moyen des asthmatiques aurait peut-être pu expliquer cette différence dans la sensibilisation aux animaux domestiques. Les résultats du test indiquent cependant que la moyenne d'âge des asthmatiques est égale dans chacune des cohortes.

Étant donné la complexité de la maladie et l'hétérogénéité des échantillons dont nous disposons, certains éléments indéterminés peuvent avoir biaisé les résultats obtenus en ce qui concerne la sensibilisation aux animaux. Cependant, les observations faites et les résultats des tests effectués nous incitent à conclure que les asthmatiques du SLSJ sont plus fortement sensibilisés aux allergènes d'animaux que ceux originaires de la région de Québec. Une étude plus approfondie des asthmatiques appariés par âges et par sexe pourrait peut-être permettre d'observer des différences à d'autres niveaux.

4.1.3 Moyennes de CP₂₀

Le test de t réalisé sur les individus asthmatiques indique que les moyennes sont égales entre ceux du SLSJ et ceux de Québec (voir tableau 3.2). Les résultats obtenus en comparant entre eux les non-asthmatiques des deux cohortes indiquent également que les moyennes géométriques de CP₂₀ ne présentent pas de différence (voir tableau 3.3). Chez les asthmatiques, les moyennes se situent aux alentours de 3 mg/ml alors que chez les non-asthmatiques elles se situent près de 40 mg/ml. Les deux cohortes semblent donc très similaires du point de vue de la réactivité bronchique.

4.1.4 Moyennes d'IgE sériques

Une revue des travaux permet de noter que l'association entre l'asthme et le niveau d'IgE sérique élevé a été observée depuis longtemps, mais qu'elle demeure toujours controversée. En effet, une revue des divers travaux démontre que certaines études sont contradictoires à ce sujet. Une étude de Burrows et ses collaborateurs (1995) suggère que l'HRB serait la cause d'une augmentation des taux d'IgE sériques. Sunyer et ses collaborateurs (1995), qui ont effectué une étude portant sur 208 patients ayant été traités à l'urgence pour l'asthme depuis au moins 2 ans, concluent plutôt que ce sont les IgE qui faciliteraient le développement de l'HRB. Même si plusieurs études ont démontré qu'il y avait une association entre l'asthme et des niveaux élevés d'IgE sériques (Burrows *et al.*, 1989; Sunyer *et al.*, 1996; Yssel *et al.*, 1998), certains autres chercheurs n'en ont trouvé aucune. C'est le cas de Noguchi et ses collaborateurs (1998), qui ont étudié le promoteur de l'IL-4.

Les résultats obtenus lors du test de t qui avait pour objectif de comparer les moyennes semblent aller dans le sens d'une association entre l'asthme et des niveaux élevés d'IgE sériques. Lorsque le test est effectué en ne sélectionnant que les individus non-asthmatiques, les moyennes sont égales et se situent aux alentours de 74 µg/L. Lorsque le même test est effectué en ne sélectionnant que les individus asthmatiques, les moyennes augmentent dans les deux régions mais elle ne sont toutefois pas égales. Ces résultats indiquent que les moyennes de niveaux d'IgE sériques entre asthmatiques et entre non-asthmatiques sont égales dans les deux régions et suggèrent que la présence d'asthme est associée à une augmentation de la moyenne de niveaux d'IgE sériques.

4.1.5 Moyennes de score atopique

Aucune raison particulière ne laissait prévoir une différence dans les moyennes de score atopique entre les deux cohortes, si ce n'est le pourcentage d'individus sensibilisés aux

animaux domestiques qui est plus élevé dans la cohorte du SLSJ. Les résultats du test de t indiquent qu'aucune moyenne n'est égale, que ce soit pour l'ensemble des individus ou pour les asthmatiques et les non-asthmatiques sélectionnés séparément (voir tableaux 3.2 et 3.3).

Ce sont toutefois les individus de la cohorte de Québec qui présentent la moyenne la plus élevée dans chacun des trois regroupements. Il est cependant nécessaire de tenir compte de certains facteurs avant de conclure que les individus de la cohorte de Québec présentent une plus forte réactivité aux tests cutanés d'allergie que ceux du SLSJ. Le fait que les deux cohortes aient été testées à un intervalle d'environ 5 ans doit être pris en considération. Le matériel utilisé lors des tests cutanés d'allergie et plus particulièrement les échantillons d'allergènes auxquels les individus ont été soumis n'étaient pas les mêmes, bien que provenant de la même compagnie pharmaceutique. Pour que la comparaison soit plus précise, il aurait fallu que les individus des deux cohortes aient été testés avec la même souche d'allergènes exactement. Même s'il s'agit d'un produit identique fabriqué par la même compagnie, la différence peut être assez importante pour que les résultats du score atopique ne soient pas comparables entre les cohortes. En ce sens, la présence d'atopie et la spécificité des allergènes auxquels les individus sont sensibilisés (catégories d'allergènes) est comparable, mais pas le degré de la réponse (sévérité).

4.1.6 Moyennes d'index atopique

Les tests de moyennes effectués à l'aide de la variable index atopique pour l'ensemble des individus et pour les individus asthmatiques indiquent que les moyennes sont égales dans les deux cohortes. Seul le test de moyenne effectué en utilisant les individus non asthmatiques a permis d'établir une différence significative entre les moyennes. Ces résultats suggèrent que le nombre moyen de catégories d'allergènes auxquelles les asthmatiques du SLSJ et de Québec sont sensibilisés est égal, ce qui n'est pas observé chez les non-asthmatiques. Le phénotype des individus asthmatiques de nos cohortes est donc plus homogène que celui des individus normaux quant à la sensibilisation aux allergènes.

4.2 Résultats de l'analyse exploratoire

4.2.1 ACP sur les variables phénotypiques

Le graphique des composantes principales réalisé sur les variables phénotypiques et qui inclut tous les individus (voir figure 3.4) permet d'observer à quel point les mêmes variables sont rapprochées les unes des autres dans chaque cohorte. Bien qu'elles soient un peu plus distancées sur le graphique qui n'inclut que les asthmatiques (voir figure 3.5), il est néanmoins possible de constater que la variance générale du nuage de points semble être définie de la même façon dans les deux cohortes. L'analyse en composantes principales a permis de mettre en relief qu'en général, les mêmes relations multidimensionnelles entre les variables phénotypiques sont observées dans les deux régions.

En faisant la synthèse de l'information contenue dans toutes les variables phénotypiques pour chacune des cohortes et en révélant leurs similitudes, l'ACP a été un outil rapide pour faire une première comparaison multivariée des données. Le fait que la structure des données phénotypiques récoltées dans chacune des régions soit semblable a confirmé qu'elles étaient comparables et qu'il était possible d'aller plus loin dans leur analyse.

4.2.2 ACP sur les variables environnementales

Lorsque les trois premières composantes principales n'expliquent environ que 35% à 45% de la variance, comme c'est le cas, il n'est pas possible de réduire l'espace des variables. Avec un score aussi faible, il est nécessaire de conserver toutes les variables. Cela indique que chaque variable a une contribution complémentaire à l'ensemble. Toutefois, le fait que la variance expliquée par les trois premières composantes principales soit aussi faible dans une cohorte que dans l'autre dénote une certaine homogénéité des données.

4.2.3 Variables phénotypiques

Avec le modèle de régression logistique nous avons réussi à classer les individus comme asthmatiques ou non asthmatiques sans difficulté à l'aide des données phénotypiques. Le pourcentage d'individus classés correctement est assez élevé et représente respectivement 90 et 87% dans les cohortes de Québec et du SLSJ. De manière plus spécifique, les résultats indiquent que la variable CP₂₀ contribue significativement au phénotype « asthme » (ATS, 1987) dans les deux cohortes. Ce résultat n'a rien d'étonnant puisque cette variable est utilisée pour établir un diagnostic d'asthme. Cependant, le fait que le modèle de régression ait permis de découvrir une association entre la CP₂₀ et l'asthme au seuil de 5% est un indicateur de sa fiabilité.

Les symptômes d'asthme sont également ressortis lors des analyses. Dans la cohorte de Québec, ce sont les symptômes généraux d'asthme qui sont associés au phénotype tandis que dans celle du SLSJ, il s'agit plutôt des symptômes d'asthme détaillés. Cette fois encore, les résultats confirment la théorie existante, c'est-à-dire une association entre les symptômes d'asthme et la maladie elle-même était attendue. Il y a cependant une variable qui a été mise en relief par le modèle de régression et qui n'est pas associée systématiquement à l'asthme, il s'agit de la variable symptômes d'atopie. Cette variable n'est toutefois associée à l'asthme que dans une seule des deux cohortes, celle du SLSJ. Une des raisons pouvant expliquer le fait que cette variable ne soit ressortie qu'au SLSJ encore une fois le pourcentage d'individus allergiques aux animaux qui est beaucoup plus élevé dans cette cohorte (73,4%) que dans celle de Québec (33,5%). Il existe une relation évidente entre la présence de l'allergie et l'augmentation des symptômes d'atopie.

4.2.4 Variables d'exposition environnementales

Dans le sous-groupe composé des variables d'exposition environnementales, celle qui est associée à l'asthme de façon significative dans la cohorte de Québec est la présence de

tapis dans la chambre à coucher. Qu'est-ce qui peut entraîner cette association entre la présence de tapis et l'asthme?

Il est vrai que les objets favorisant l'accumulation de poussière et la présence d'acariens, comme les tapis, sont considérés comme des facteurs déclenchants de l'asthme (Boulet *et al.*, 1997). Lorsqu'un individu a été diagnostiqué asthmatique, une des premières recommandations qui sera faite par son médecin sera d'éliminer de son environnement immédiat tous les facteurs susceptibles de déclencher l'asthme comme les tapis, les bibelots, les oreillers de plume, etc. Il ne faut pas oublier que le tapis n'est pas en soi un facteur déclenchant de l'asthme. C'est plutôt sa propriété à accumuler les allergènes intérieurs (acariens, poussière, etc.) qui déclenche la maladie. Ainsi, la variable présence de tapis dans la chambre à coucher, qui ressort de la régression logistique, doit plutôt être interprétée comme une piste qui suggère une exposition plus marquée aux différents allergènes intérieurs chez les individus de la cohorte de Québec et qui conduit à l'apparition des symptômes d'asthme.

Dans la cohorte du SLSJ c'est plutôt la sensibilisation aux allergènes extérieurs qui est associée à l'asthme de façon significative. Le fait que cette variable soit associée à l'asthme dans la cohorte du SLSJ mais pas dans celle de Québec soulève également plusieurs questions. L'exposition aux allergènes extérieurs n'étant pas contrôlée par les individus, il est tout de suite possible de supposer qu'il existe des différences environnementales entre les régions de Québec et du SLSJ. Par contre, cette hypothèse est très difficile à vérifier puisqu'on ne dispose que de tests cutanés indiquant la sensibilisation à quelques allergènes et non de rapports environnementaux précis indiquant la composition de l'air en aéroallergènes dans chacune des régions. Toutefois, une étude plus approfondie de l'exposition aux allergènes extérieurs en relation avec l'asthme serait une avenue intéressante à explorer.

Cette différence dans la sensibilisation aux allergènes extérieurs pourrait également s'expliquer par des facteurs génétiques, puisque plusieurs travaux suggèrent que l'atopie se transmet de façon héréditaire (Sandford *et al.*, 1996). Il serait ainsi possible que cette

sensibilisation spécifique soit une prédisposition génétique des individus du SLSJ que l'on ne retrouve pas dans la cohorte de Québec (Laprise *et al.*, 2000).

4.2.5 Variables d'antécédents personnels

Parmi les variables d'antécédents personnels, une seule est associée significativement à la présence de l'asthme dans les deux cohortes, il s'agit des antécédents personnels d'infections respiratoires. Les infections respiratoires sont reconnues pour jouer un rôle dans le développement de l'asthme chez les individus qui sont génétiquement prédisposés (Jaffuel *et al.*, 1996). Il est intéressant d'observer que cette variable a été mise en relief par la régression logistique dans les deux cohortes étudiées. Ces résultats vont dans le même sens que plusieurs études épidémiologiques qui démontrent que les antécédents d'infections respiratoires virales chez un individu et plus particulièrement celles qui surviennent en bas âge peuvent être considérées comme un facteur de risque dans le développement de l'asthme (Abramson *et al.*, 1996; Björnsson *et al.*, 1996).

Une autre variable est associée à l'asthme de façon significative dans la cohorte de Québec, il s'agit des antécédents personnels d'urticaire. Dans la cohorte du SLSJ, trois autres variables d'antécédents personnels sont associées à l'asthme, il s'agit des antécédents de rhinite, d'eczéma et de bronchite. L'urticaire, qui ressort dans la cohorte de Québec est une affection clinique généralement associée à l'allergie (Bourbeau et Quirion, 1996). Cette variable n'est cependant pas associée à l'asthme dans la région du SLSJ, elle ne semble jouer un rôle que chez les individus de Québec. La rhinite, qui présente un score significatif au SLSJ, est souvent d'origine allergique et constitue un facteur déclenchant de l'asthme (Boulet *et al.*, 1997). L'eczéma est une dermatose prurigineuse, pouvant être d'origine atopique qui est caractérisée par des rougeurs et de fines vésicules épidermiques (Bourbeau et Quirion, 1996). L'eczéma atopique se transmet de façon héréditaire comme l'asthme et la bronchite chronique accompagne parfois l'asthme mais se différencie de cette maladie par son irréversibilité (Boulet *et al.*, 1997).

Les antécédents personnels qui ressortent dans les deux cohortes sont surtout reliés à la sensibilisation aux allergènes puisque plusieurs d'entre eux en sont des manifestations phénotypiques. Les antécédents personnels de bronchite présents au SLSJ correspondent vraisemblablement aux antécédents d'infections respiratoires dont il a déjà été question. Le fait qu'on ne les retrouve pas dans la cohorte de Québec (aucune variance, réponses négatives) indique que les infections respiratoires présentes dans cette cohorte étaient d'un autre type.

4.3 Modélisation

4.3.1 Sensibilisation aux allergènes extérieurs

La présence d'une sensibilisation aux allergènes extérieurs a un effet significatif sur trois des quatre variables phénotypiques incluses dans le modèle d'ANOVA : score atopique, index atopique et niveaux d'IgE sériques. Une tendance sous le seuil de 10% est également observée pour la variable CP₂₀. La présence de cette sensibilisation est associée à une augmentation de toutes les moyennes, à l'exception de la moyenne de CP₂₀ qui tend plutôt à diminuer. L'augmentation des moyennes de score atopique, d'index atopique et de niveaux d'IgE sériques pourrait s'expliquer par le fait que ces trois variables soient étroitement associées à l'allergie (Laprise et Boulet, 1996; Boulet *et al.*, 1997).

Cet échantillon est composé d'individus asthmatiques qui, par définition, ont une CP₂₀ faible (HRB < 8 mg/ml). Il est cependant possible d'observer une diminution de la CP₂₀ moyenne au sein des asthmatiques eux-mêmes lorsqu'une sensibilisation aux allergènes extérieurs est présente (voir annexes). Ces résultats suggèrent que les asthmatiques qui sont sensibilisés aux allergènes extérieurs présentent une HRB plus sévère que les asthmatiques qui ne le sont pas.

4.3.2 Antécédents personnels d'infections respiratoires

L'étude a également montré que les antécédents personnels d'infections respiratoires ont un effet significatif sur une seule des variables phénotypiques, l'index atopique. D'après la littérature, les antécédents d'infections respiratoires sont plutôt associés à une augmentation de l'HRB (diminution de la CP₂₀) (Boulet *et al.*, 1997). Cependant, étant donné le fait que les individus à partir desquels l'analyse de variance a été réalisée étaient tous asthmatiques, la CP₂₀ était déjà être très faible et l'effet de la présence des antécédents d'infections respiratoires peut être imperceptible. Il est difficile d'expliquer le fait que les antécédents d'infections aient un effet sur l'augmentation de la moyenne du nombre de catégories d'allergènes auxquels les individus asthmatiques sont sensibilisés (index atopique). Aucune étude à ce jour ne fait clairement état d'une pareille association entre infections respiratoires et atopie. C'est néanmoins ce qui est observé dans notre échantillon. Un modèle proposé dans la littérature suggère que l'exposition aux allergènes, chez les individus génétiquement prédisposés, entraînerait une inflammation de la muqueuse bronchique, le développement d'une HRB et le développement de la symptomatologie relative à l'asthme (Laprise *et al.*, 2000). En ce sens, il est logique de croire que les individus ayant un statut atopique sévère soient plus enclins à développer des infections respiratoires.

4.3.3 Région d'origine

La région d'origine des individus a un effet significatif sur la moyenne de deux des quatre variables phénotypiques : le score atopique et le taux d'IgE sériques. Les individus originaires de la région de Québec ont une moyenne de score atopique plus élevée que ceux du SLSJ. Cela confirme ce qui avait été observé à l'aide du test de t (voir section 4.1.5). En ce qui concerne les IgE sériques, c'est le fait de provenir du SLSJ qui a un effet sur l'augmentation de la moyenne. Les moyennes des deux cohortes ne sont cependant pas considérées comme anormalement élevées puisque leurs valeurs se situent sous les 280µg/L.

4.3.4 Interaction entre les variables

Une seule des interactions entre les variables a un effet significatif sur le phénotype. Il s'agit de l'interaction entre la sensibilisation aux allergènes extérieurs et la région d'origine (SLSJ) qui a pour effet d'augmenter la moyenne de niveaux d'IgE sériques. En d'autres mots, les individus originaires du SLSJ qui sont sensibilisés aux allergènes extérieurs ont une moyenne d'IgE sériques plus élevée que le reste de l'échantillon. Cette observation s'explique par le fait que les IgE soient souvent associées à l'allergie et qu'elles jouent un rôle dans les réactions allergiques immédiates (Boulet *et al.*, 1997). Cette association n'est toutefois pas observée dans tous les cas puisque certains individus allergiques présentent des niveaux d'IgE sériques normaux et d'autres qui ne sont pas allergiques présentent des niveaux élevés (Laprise et Boulet, 1996).

Au niveau du score atopique, même si aucune des interactions ne présente un niveau de signification inférieur à 5%, on remarque une tendance en dessous des 10%. On observe une augmentation de l'index atopique lorsqu'il y a interaction entre la sensibilisation aux allergènes extérieurs et les antécédents personnels d'infections respiratoires.

CONCLUSION

L'objectif principal de ce projet était de quantifier l'impact de certains facteurs environnementaux dans l'expression clinique de l'asthme au sein de deux populations provenant de différentes régions du Québec, soit la région métropolitaine de Québec et le SLSJ. On a également voulu observer si le diagnostic d'asthme était fondé sur les mêmes variables phénotypiques dans les deux régions et s'il existait des différences interrégionales quant au rôle de l'environnement dans l'apparition des phénotypes associés à l'asthme.

Pour ce faire, une description des données a été réalisée afin de comparer les deux cohortes. Un des premiers résultats ayant attiré l'attention est la sensibilisation aux animaux domestiques qui est beaucoup plus fréquente chez les asthmatiques du SLSJ que chez ceux de Québec. Plusieurs hypothèses ont été envisagées pour tenter d'expliquer cette différence mais aucune n'y est parvenue. Il est possible que des facteurs indéterminés aient biaisés nos résultats, mais ces derniers suggèrent que les asthmatiques originaires du SLSJ sont plus fortement sensibilisés aux animaux domestiques que ceux de la région de Québec.

Des tests de moyenne effectués dans le cadre de la description des données suggèrent également que la présence de l'asthme est associée à une augmentation des moyennes de niveaux d'IgE sériques au sein des deux cohortes et plus particulièrement chez les individus originaires du SLSJ.

La première partie de l'analyse exploratoire a permis, grâce à l'analyse en composantes principales, d'observer que les deux cohortes étaient comparables au point de vue des relations multidimensionnelles entre les variables. Il a ainsi été possible d'aller plus loin dans l'analyse exploratoire en utilisant la régression logistique pour déterminer quelles variables étaient associées au phénotype « asthme » au seuil de 5%. Une première régression logistique a été réalisée à l'aide des variables phénotypiques et a permis de confirmer l'efficacité du modèle en

faisant ressortir des variables qui servent habituellement à établir un diagnostic d'asthme (CP_{20} , symptômes généraux et détaillés d'asthme).

Une deuxième régression logistique a ensuite été réalisée à l'aide des variables explicatives. Cette partie de l'analyse exploratoire a fourni l'information la plus pertinente pour réaliser l'objectif principal de l'étude qui est de quantifier l'impact de certains facteurs environnementaux dans l'expression phénotypique de l'asthme.

Une seule des variables explicatives est associée à la présence d'asthme dans les deux cohortes, il s'agit des antécédents personnels d'infections respiratoires. Dans la cohorte de Québec, les variables associées à l'asthme sont la présence de tapis dans la chambre à coucher (poussière, acariens, moisissures) et les antécédents personnels d'urticaire. Au sein de la cohorte du SLSJ, les variables associées à l'asthme sont plutôt la sensibilisation aux allergènes extérieurs et les antécédents personnels de rhinite, d'eczéma et de bronchite. Aucune des variables qui concernent les antécédents familiaux de diverses affections n'a été associée de façon significative à la présence de l'asthme.

La modélisation, dernière étape de l'analyse statistique, a consisté en une analyse de variance (ANOVA) réalisée en ne sélectionnant que les individus asthmatiques. Son objectif était d'évaluer l'effet de la présence de deux variables ayant été mises en relief par l'analyse statistique (sensibilisation aux allergènes extérieurs et antécédents personnels d'infections respiratoires) ainsi que celui de la région d'origine des individus sur la moyenne de quatre variables phénotypiques (score atopique, index atopique, IgE et CP_{20}). L'effet de l'interaction entre les variables sur le phénotype a également été étudié.

La présence d'une sensibilisation aux allergènes extérieurs entraîne une augmentation du score atopique, de l'index atopique et des niveaux d'IgE sériques chez les asthmatiques. En présence de cette sensibilisation, la variable CP_{20} a plutôt tendance à diminuer. La présence d'antécédents personnels d'infections respiratoires est associée à une augmentation de la moyenne d'index atopique chez les asthmatiques. Le fait d'être originaire de la région

métropolitaine de Québec a un effet sur l'augmentation de la moyenne de score atopique tandis que le fait d'être originaire de la région du SLSJ influence plutôt l'augmentation des niveaux d'IgE sériques.

Par l'utilisation de méthodes d'analyses multivariées, cette étude a permis de comparer deux cohortes d'individus asthmatiques et de membres de leur famille afin de mettre en relief les variables qui sont associées à la présence de la maladie et d'observer l'effet de certaines d'entre elles sur le phénotype. Toutefois, le fait que les bases de données utilisées provenaient de deux études différentes réalisées à quelques années d'intervalle a pu, du moins partiellement, influencer les résultats.

L'étude a cependant réussi à atteindre son objectif principal qui était de quantifier l'impact de certains facteurs environnementaux dans l'expression clinique de l'asthme. Les résultats obtenus ont permis une meilleure compréhension de l'effet de l'environnement, de la présence d'allergies et d'antécédents d'infections respiratoires sur cette maladie. Des différences interrégionales dans son expression clinique ont également pu être mises en relief. L'étude apportera des informations épidémiologiques complémentaires au projet de Catherine Laprise et de Thomas J. Hudson qui s'intéresse plus particulièrement aux gènes de prédisposition à l'asthme.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMSON, M., KUTIN, J.J., RAVEN, J., LANIGAN, A., CZARNY, D., WALTERS, E.H. « Risk factors for asthma among young adults in Melbourne, Australia », *Respirology*, 1996 ; 1 (4) : 291-297.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY, « Standards for the diagnosis of patients with COPD and asthma », *Am Rev Respir Dis*, 1987 ; 136 (1) : 225-244.
- BARBEE, R.A., HALONEN, M., LEBOWITZ, M., BURROWS, B. « Distribution of IgE in a community population sample : correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity », *J Allergy Clin Immunol*, 1981 ; 68 (2) : 106-111.
- BARBEE, R.A., KALTENBORN, W., LEBOWITZ, M.D., BURROWS, B. « Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample », *J Allergy Clin Immunol*, 1987 ; 79 (1) : 16-24.
- BARNES, K.C., FREIDHOFF, L.R., NICKEL, R., CHIU, Y.F., JUO, S.H., HIZAWA, N., NAIDU, R.P., EHRLICH, E., DUFFY, D.L., SCHOU, C., LEVETT, P.N., MARSH, D.G., BEATY, T.H. « Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy », *J Allergy Clin Immunol*, 1999 ; 104 (2 Pt 1) : 485-491.
- BOUCHARD, G., DE BRAEKELEER, M. « Mouvements migratoires, effets fondateurs et homogénéisation génétique ». Dans Bouchard, G., De Braekeleer, M. (dir.), *Histoire d'un génome. Population et génétique dans l'est du Québec*. Sillery, Presses de l'Université du Québec, 1990 ; 323-342.
- BOURBEAU, P., QUIRION, P. *Lexique des sciences biologiques*, Brault et Bouthillier, 1996, 633 pages.
- BJÖRNSSON, E., HJELM, E., JANSON, C., FRIDELL, E., BOMAN, G. « Serology of respiratory viruses in relation to asthma and bronchial hyperresponsiveness », *Ups J Med Sci*, 1996 ; 101 (2) : 159-168.
- BLAIR, H. « Natural history of childhood asthma : 20 year follow up », *Arch Dis Child*, 1977 ; 52 : 613-619.
- BOULET, L.-P. *L'asthme : notions de base, éducation, intervention*, Les Presses de l'Université Laval, 1997, 388 pages.
- BOULET, L.-P., DESCHESNES, F., TAHAN, M. « Comparative influence of a single allergen exposure on the different components of airway response to methacholine », *Int Arch Allergy Immunol*, 1996 ; 110 (4) : 388-396.

- BOULET, L.-P., TURCOTTE, H., LAPRISE, C., LAVERTU, C., BÉDARD, P.-M., LAVOIE, A., HÉBERT, J. « Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma », *Clin Exp Allergy*, 1997 ; 27 : 52-59.
- BOUSQUET, J., CHANEZ, P., LACOSTE, J.-Y., BARNEON, G., GHAVANIAN, N., ENANDER, I., VENGE, P., AHLSTEDT, S., SIMONY-LAFONTAINE, J., GODARD, P. « Eosinophilic inflammation in asthma », *N Engl J Med*, 1990, 323 (15) : 1033-1039.
- BURROWS, B., MARTINEZ, F.D., CLINE, M.G., LEBOWITZ, M.D. « The relationship between parental and children's serum IgE and asthma », *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 152 : 1497-1500.
- BURROWS, B., MARTINEZ, F.D., HALONEN, M., BARBEE, R.A., CLINE, M.G. « The relationship between parental and children's serum IgE and asthma », *N Engl J Med*, 1989; 320 (5) : 271-277.
- COCKCROFT, D.W., BERSCHIED, B.A., MURDOCK, K.Y. « Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random population », *Chest*, 1983 ; 83 : 751-754.
- COOKE, R.A., VAN DER VEER, A. « Human sensitization », *J Immunol*, 1916 ; 1 : 201-316.
- DANIELS, S.E., BHATTACHARYA, S., JAMES, A., LEAVES, N.I., YOUNG, A., HILL, M.R., FAUX, J.A., RYAN, G.F., LE SOUEF, P.N., LATHROP, G.M., MUSK, A.W., COOKSON, W.O. « A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma », *Nature*, 1996 ; 383 (6597) : 247-50.
- DE MARCO, R., LOCATELLI, F., SUNYER, J., BURNEY, P. « Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey », *Am J Respir Crit Care Med*, 2000 ; 162 (1) : 68-74.
- DEMOLY, P., JAFFUEL, D., BOUSQUET, J., GODARD, Ph., MICHEL, F.-B. « Épidémiologie et génétique de l'asthme : II. Aspects génétiques de l'épidémiologie de l'asthme et de l'atopie », *Rev Mal Resp*, 1996 ; 13 : 547-553.
- DIZIER, M.-H. et LOCKHART A., « Génétique de l'asthme », *Médecine/Sciences*, 1991 ; 7 : 1041-1047.
- DUFFY, D.L., MARTIN, N.G., BATTISTUTT, A.D., HOPPER, J.L., MATHEWS, J.D. « Genetics of asthma and hay fever in Australian twins », *Am Rev Respir Dis*, 1990 ; 142 (6) : 1351-1358.
- DUFFY, D.L., MITCHELL, C.A., MARTIN, N.G. « Genetic and environmental risk factors for asthma : A cotwin-control study », *Am j Respir Crit Care Med*, 1998 ; 157 : 840-845.

- EDFORS-LUBS, M.L. « Allergy in 7000 twin pairs », *Acta Allergol*, 1971 ; 26 :249-285.
- FALISSARD, B. *Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie*, Paris, Masson, 1996, 314 pages.
- FORASTIERE, F., AGABITI, N., CORBO, G.M., PISTELLI, R., DELLORCO, V., CIAPPI, G., PERUCCI, C.A. « Passive smoking as a determinant of bronchial responsiveness in children », *Am J Respir Crit Care Med*, 1994 ; 149 (2) : 365-370.
- HALL, I.P. « Genetics and pulmonary medicine 8: asthma », *Thorax*, 1999 ; 54 (1) : 65-69.
- HAYASHI, T., KAWAKAMI, N., KONDO, N., AGATA, H., FUKUTOMI, O., SHIMIZU, H., ORII, T. « Prevalence of and risk factor for allergic diseases : comparison of two cities in Japan », *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1995 ; 75 : 525-529.
- HESELMAR, B., ABERG, N., ABERG, B., ERIKSSON, B., BJÖRKSTÉN, B. « Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? », *Clin Exp Allergy*, Mai 1999 ; 29 (5) : 611-617.
- HILL, M.R., JAMES, A.L., FAUX, J.A., RYAN, G., HOPKIN, J.M., LE SOUEF, P., MUSK, A.W., COOKSON, W.O.C.M. « FcεRI-b polymorphism and risk of atopy in a general population sample » *BMJ*, 1995 ; 311 : 776-779.
- HOPPER, J.L., HANNAH, M.C., MACASKILL, G.T., MATHEWS. J.D. « Twin concordance for a binary trait: III. A bivariate analysis of hay fever and asthma », *Genet Epidemiol*, 1990; 7 (4) : 277-289.
- HYDE, J.S., WERNER, P., KUMAR, C.M., MOORE, B.S. « Protease inhibitor variants in children and young adults with chronic asthma », *Ann Allergy*, 1979 ; 43 : 8-13.
- ICHIKAWA, K., IWASAKI, E., BABA, M., CHAPMAN, M.D. « High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats », *Clin Exp Allergy*, 1999 ; 29 (6) : 764-761.
- JAFFUEL, D., DEMOLY, P., DHIVERT-DONNADIEU, H., BOUSQUET, J., MICHEL, F.-B., GODARD, Ph. « Épidémiologie et génétique de l'asthme : I. Épidémiologie descriptive et analytique des facteurs environnementaux », *Rev Mal Resp*, 1996 ; 13 : 455-465.
- JUNIPER, E.F. FRITH, P.A., HARGREAVE, F.E. « Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma », *Thorax*, 1981 ; 36 (8) : 575-579.
- JUNIPER, E.F., KLINE, P.A., VANZIELEGHEM, M.A., HARGREAVE, F.E. « Reduction of budesonide after a year of increased use : a randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained », *J Allergy Clin Immunol*, 1991 ; 87 (2) : 483-489.

- KATZ, R.M., LIEBERMAN, J., SIEGEL, S.C. « Alpha-1-antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children », *J Allergy Clin Immunol*, 1976 ; 57 : 41-45.
- KESTEN, S., DZYNGEL, B., CHAPMAN, K. R., ZAMEL, N., TARLO, S., MALO, J.-L., SLUTSKY, A. S. « Defining the asthma phenotype for the purpose of genetic analysis », *J Asthma*, 1997 ; 34 (6) : 483-491.
- KHOURY, M.J., BEATY, T.H., COHEN, B.H. *Fundamentals of Genetic Epidemiology*, Oxford University Press, NY, 1993, 383 pages.
- LAPRISE, C. *Prévalence de l'atopie, de l'hyperréactivité bronchique asymptomatique et de l'asthme chez les proches parents de sujets asthmatiques*, thèse (M.Sc.), Université Laval, 1994, 108 pages.
- LAPRISE, C., BOULET, L.-P. « Airway responsive and atopy in families of patients with asthma », *Clin Invest Med*, 1996 ; 19 : (6), 461-469.
- LAPRISE, C., BOULET, L.-P., MORISSETTE, J., WINSTALL, E., RAYMOND, V. « Evidence for association and linkage between atopy, airway hyper-responsiveness, and the beta subunit Glu237Gly variant of the high-affinity receptor for immunoglobulin E in the French-Canadian population », *Immunogenetics*, 2000 ; 51 (8-9) : 695-702.
- LITONJUA, A.A., CAREY, V.J., BURGE, H.A., WEISS, S.T., GOLD, D.R. « Parental history and the risk for childhood asthma : Does mother confer more risk than father? », *Am j Respir Crit Care Med*, 1998 ; 158 : 176-181.
- OBER, C., COX, N.J., ABNEY, M., D.I., RIENZO, A., LANDER, E.S., CHANGYALEKET, B., GIDLEY, H., KURTZ, B., LEE, J., NANCE, M., PETTERSSON, A., PRESCOTT, J., RICHARDSON, A., SCHLENKER, E., SUMMERHILL, E., WILLADSEN, S., PARRY, R. « Genome-wide search for asthma susceptibility loci in a founder population. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma » *Hum Mol Genet*, 1998 ; 7 (9) : 1393-1398.
- REIHSANUS, E., INNIS, M., MACINTIRE, N., LIGGETT, S.B., « Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects », *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1993 ; 8 : 334-339.
- PEPYS, J. « Natural history of "atopy" », *J Allergy Clin Immunol*, 1986 ; 78 : 959-961.
- PLATTS-MILLS, T.A.E. « How environment affects patients with allergic disease : Indoor allergens and asthma », *Annals of Allergy*, 1994 ; 72 : 381-384.
- ROCHE, N., CHINET, T.C., HUCHON, G. J. « Allergic and nonallergic interactions between house dust mite allergens and airways mucosa », *Eur Respir J*, 1997 ; 10 : 719-726.

- RYAN, G., DOLOVICH, M.B., OBMINSKI, G., COCKCROFT, D.W., JUNIPER, E., HARGREAVE, F.E., NEWHOUSE, M.T. « Standardization of inhalation provocation tests: influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation », *J Allergy Clin Immunol*, 1981 ; 67 : (2), 156-61.
- SANDFORD, A., WEIR, T., PARÉ, P. « The genetics of asthma », *Am j Respir Crit Care Med*, 1996 ; 153 : 1749-1765.
- SCHÄFER, T., RING, J. « Epidemiology of allergic diseases », *Allergy*, 1997 ; 52 : 14-22.
- SEIELSTAD, M.T., MINCH, E., CAVALLI-SFORZA, L.L. « Genetic evidence for a higher female migration rate in humans » *Nature Genetics*, 1998 ; 20 : 278-280.
- SUNYER, J., ANTO, J.M., KOGEVINAS, M., BARCELO, M.A., SORIANO, J.B., TOBIAS, A., MUNIOSGUREN, N., MARTINEZ-MORATALLA, J., PAYO, F., MALDONADO, J.A., The Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey, « Risk factor for asthma in young adults », *Eur Respir J*, 1997 ; 10 : 2490-2494.
- SUNYER, J., ANTO, J.M., CASTELLSAGUE, J., SORIANO, J.B., ROCA, J. « Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels », *Eur Respir J*, 1996 ; 9 (9) : 1880-1884.
- TAGER, I.B. « Smoking and childhood asthma – Where do we stand? », *Am J Respir Crit Care Med*, 1998 ; 158 : 349-351.
- TARIQ, S.M., MATTHEWS, S.M., HAKIM, E.A., STEVENS, M., ARSHAD, S.H., HIDE, D.W. « The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood : A whole population birth cohort study », *J Allergy Clin Immunol*, 1998 ; 101 (5) : 587-593.
- TAYTARD, A., TOURON, D., « Épidémiologie de l'asthme », *Rev Prat*, 1992 ; 42 (19) : 2395-2397.
- TIPS, R.L. « A study of inheritance of atopic hypersensitivity in man », *Am J Hum Genet*, 1954 ; 6 : 328-343.
- TOELLE, B.G., PEAT, J.K., SALOME, C.M., MELLIS, C.M., WOOLCOCK, A.J. « Toward a definition of asthma for epidemiology », *Am Rev Respir Dis*, 1992; 146 : 633-637.
- ULRIK, C.S. « Eosinophil count in asthma. A marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma », *Ugeskr Laeger*, 1996 ; 158 (25) : 3612-3616.

- WJST M., FISCHER G., IMMERVOLL T., JUNG M., SAAR K., RUESCHENDORF F., REIS A., ULBRECHT M., GOMOLKA M., WEISS EH., JAEGER L., NICKEL R., RICHTER K., KJELLMAN NI., GRIESE M., VON BERG A., GAPP M., RIEDEL F., BOEHLE M., VANKONINGSBRUGGEN S., SCHOBERTH P., SZCZEPANSKI R., DORSCH W., SILBERMANN M., WICHMANN HE., *et al.* « A genome-wide search for linkage to asthma. German Asthma Genetics Group », *Genomics*, 1999 ; 58 (1) : 1-8.
- WOOLCOCK, A.J. « What is bronchial hyperresponsiveness from the clinical standpoint? », in *Airway hyperresponsiveness : is it really important for asthma?*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993, Chapitre 1.
- YSSEL, H., ABBAL, C., PENE, J., BOUSQUET, J. « The role of IgE in asthma », *Clin Exp Allergy*, 1998 ; (28 suppl 5) : 104-109 ; discussion : 117-118.
- YUNGINGER, J.W., REED, C.E., O'CONNEL, E.J., MELTON, J.L., O'FALLON, M.W., SILVERSTEIN, M.D. « A community-based study of the epidemiology of asthma : Incident rates, 1964-1983 », *Am Rev Respir Dis*, 1992 ; 146 : 888-894.

ANNEXES

1- Matrice des composantes principales pour l'ACP réalisée sur l'ensemble des individus

a) Région métropolitaine de Québec

Component Matrix^a

	Component			
	1	2	3	4
Volume expiratoire maximal en une seconde	-,221	,308	-,618	,320
Perception du bronchospasme	,279	-,154	-2,04E-02	,807
CP20.LOG	-,749	,510	,130	9,009E-02
IGE.LOG	,543	,443	,185	,107
index atopique	,785	,469	-,108	-8,93E-02
score atopique	,665	,508	-,132	-,111
Débit expiratoire de pointe (bi-quotidien)/2 semaines	,392	-6,49E-02	,530	,362
Réversibilité au bronchodilatateur (pré-post-bd)	,396	-,346	,552	-,179
symptômes atopie (/8)	,643	,454	-9,49E-02	-,181
symptômes généraux d'asthme (/7)	,717	-,522	-,278	-7,14E-02
symptômes d'asthme détaillés (/7)	,670	-,525	-,349	4,439E-02
Décompte sanguin des éosinophiles	,395	,363	,267	,165

Extraction Method: Principal Component Analysis.

a. 4 components extracted.

b) Saguenay-Lac-St-Jean

Component Matrix^a

	Component		
	1	2	3
Volume expiratoire maximal en une seconde	-,523	,221	,235
Perception du bronchospasme	,272	-,225	,608
CP20.LOG	-,779	,255	3,780E-02
IGE.LOG	,631	,434	-2,81E-02
index atopique	,715	,602	3,748E-02
score atopique	,674	,621	3,457E-02
Débit expiratoire de pointe (bi-quotidien)/2 semaines	,146	-,223	,447
Réversibilité au bronchodilatateur (pré-post-bd)	,130	-,383	-,413
symptômes atopie (/8)	,774	-,115	9,481E-02
symptômes généraux d'asthme (/7)	,731	-,411	4,273E-02
symptômes d'asthme détaillés (/7)	,795	-,317	4,870E-02
Décompte sanguin des éosinophiles	,417	-6,01E-02	-,481

Extraction Method: Principal Component Analysis.

a. 3 components extracted.

2- Matrice des composantes principales pour l'ACP réalisée sur les individus asthmatiques

a) Région métropolitaine de Québec

Component Matrix^{a,b}

	Component			
	1	2	3	4
Volume expiratoire maximal en une seconde	-,190	,382	,678	8,874E-02
Perception du bronchospasme	,200	-,227	,170	,769
CP20.LOG	-,379	,687	-7,40E-04	,347
IGE.LOG	,754	,190	-6,50E-02	-3,70E-02
index atopique	,865	,226	,177	-7,17E-03
score atopique	,721	,342	,204	-4,26E-02
Débit expiratoire de pointe (bi-quotidien)/2 semaines	,371	-,151	-,426	,537
Réversibilité au bronchodilatateur (pré-post-bd)	,356	-,478	-,559	-1,68E-02
symptômes atopie (/8)	,748	,237	,129	-3,92E-02
symptômes généraux d'asthme (/7)	,349	-,586	,467	-,236
symptômes d'asthme détaillés (/7)	,185	-,526	,609	,193
Décompte sanguin des éosinophiles	,540	,268	-,319	-,108

Extraction Method: Principal Component Analysis.

a. 4 components extracted.

b. Only cases for which asthma (1 = oui ; 2 = non) = oui are used in the analysis phase.

b) Saguenay-Lac-St-Jean

Component Matrix^{a,b}

	Component				
	1	2	3	4	5
Volume expiratoire maximal en une seconde	-,381	,282	,534	,277	,269
Perception du bronchospasme	-6,88E-03	-9,24E-02	,792	-7,21E-02	-,205
CP20.LOG	-,565	,304	,198	,191	,279
IGE.LOG	,693	,382	3,756E-02	,108	8,173E-02
index atopique	,641	,678	2,313E-02	-3,24E-02	-6,70E-02
score atopique	,596	,698	8,438E-03	-6,71E-02	-,153
Débit expiratoire de pointe (bi-quotidien)/2 semaines	,330	-,321	,102	-,417	,305
Réversibilité au bronchodilatateur (pré-post-bd)	7,722E-02	-,316	1,053E-02	,482	-,687
symptômes atopie (/8)	,556	-,150	,411	,112	3,292E-03
symptômes généraux d'asthme (/7)	,529	-,559	,161	,119	,200
symptômes d'asthme détaillés (/7)	,607	-,466	2,754E-02	-,140	3,641E-02
Décompte sanguin des éosinophiles	,387	-,117	-,232	,670	,411

Extraction Method: Principal Component Analysis.

a. 5 components extracted.

b. Only cases for which asthma (1 = oui ; 2 = non) = oui are used in the analysis phase.

3- ANOVA : tableaux des moyennes

a) Score atopique

Descriptive Statistics

Dependent Variable: score atopique

Réponse positive au pollen moisissures (oui =	Antécédents personnels infections respiratoires	Région d'origine	Mean	Std. Deviation	N
oui	oui	SLSJ	45,56	31,02	81
		Québec	59,18	40,49	44
		Total	50,35	35,10	125
	non	SLSJ	46,86	29,04	36
		Québec	68,33	47,86	9
		Total	51,16	34,10	45
	Total	SLSJ	45,96	30,30	117
		Québec	60,74	41,48	53
		Total	50,56	34,74	170
non	oui	SLSJ	12,53	8,83	38
		Québec	32,67	39,32	15
		Total	18,23	23,57	53
	non	SLSJ	9,53	6,23	15
		Québec	5,73	10,66	26
		Total	7,12	9,38	41
	Total	SLSJ	11,68	8,23	53
		Québec	15,59	28,01	41
		Total	13,38	19,47	94
Total	oui	SLSJ	35,01	30,26	119
		Québec	52,44	41,53	59
		Total	40,79	35,26	178
	non	SLSJ	35,88	29,94	51
		Québec	21,83	37,32	35
		Total	30,16	33,65	86
	Total	SLSJ	35,27	30,08	170
		Québec	41,04	42,50	94
		Total	37,33	35,04	264

b) Index atopique

Descriptive Statistics

Dependent Variable: index atopique

Réponse positive au pollen moisissures (oui =	Antécédents personnels infections respiratoires	Région d'origine	Mean	Std. Deviation	N
oui	oui	SLSJ	4,02	1,35	82
		Québec	4,45	1,32	44
		Total	4,17	1,35	126
	non	SLSJ	4,03	1,38	36
		Québec	4,78	1,64	9
		Total	4,18	1,45	45
	Total	SLSJ	4,03	1,36	118
		Québec	4,51	1,37	53
		Total	4,18	1,37	171
non	oui	SLSJ	1,68	,81	38
		Québec	2,20	1,57	15
		Total	1,83	1,09	53
	non	SLSJ	1,73	,80	15
		Québec	,50	,86	26
		Total	,95	1,02	41
	Total	SLSJ	1,70	,80	53
		Québec	1,12	1,42	41
		Total	1,45	1,14	94
Total	oui	SLSJ	3,28	1,63	120
		Québec	3,88	1,69	59
		Total	3,48	1,67	179
	non	SLSJ	3,35	1,62	51
		Québec	1,60	2,19	35
		Total	2,64	2,05	86
	Total	SLSJ	3,30	1,62	171
		Québec	3,03	2,18	94
		Total	3,21	1,84	265

c) IgE

Descriptive Statistics

Dependent Variable: IGE.LOG

Réponse positive au pollen moisissures (oui =	Antécédents personnels infections respiratoires	Région d'origine	Mean	Std. Deviation	N
oui	oui	SLSJ	2,5815	,5407	77
		Québec	2,5388	,6743	44
		Total	2,5659	,5904	121
	non	SLSJ	2,6134	,5902	36
		Québec	2,5574	,9033	9
		Total	2,6022	,6527	45
	Total	SLSJ	2,5916	,5545	113
		Québec	2,5420	,7083	53
		Total	2,5758	,6061	166
non	oui	SLSJ	2,1689	,5106	37
		Québec	1,5689	,6328	15
		Total	1,9958	,6077	52
	non	SLSJ	1,8673	,4571	14
		Québec	1,4978	,3523	26
		Total	1,6271	,4255	40
	Total	SLSJ	2,0861	,5104	51
		Québec	1,5238	,4679	41
		Total	1,8355	,5642	92
Total	oui	SLSJ	2,4475	,5633	114
		Québec	2,2922	,7844	59
		Total	2,3946	,6491	173
	non	SLSJ	2,4045	,6471	50
		Québec	1,7703	,7099	35
		Total	2,1434	,7395	85
	Total	SLSJ	2,4344	,5884	164
		Québec	2,0979	,7952	94
		Total	2,3118	,6890	258

d) CP₂₀

Descriptive Statistics

Dependent Variable: CP20.LOG

Réponse positive au pollen moisissures (oui =	Antécédents personnels infections respiratoires	Région d'origine	Mean	Std. Deviation	N
oui	oui	SLSJ	,3717	,7982	67
		Québec	,3781	,5285	43
		Total	,3742	,7024	110
	non	SLSJ	,4375	,5731	28
		Québec	,2797	,5592	9
		Total	,3991	,5661	37
	Total	SLSJ	,3911	,7366	95
		Québec	,3610	,5296	52
		Total	,3805	,6690	147
non	oui	SLSJ	,3219	,7081	32
		Québec	,6268	,7112	15
		Total	,4192	,7159	47
	non	SLSJ	,8343	,5487	10
		Québec	,4932	,4524	24
		Total	,5936	,4996	34
	Total	SLSJ	,4439	,7029	42
		Québec	,5446	,5609	39
		Total	,4924	,6365	81
Total	oui	SLSJ	,3556	,7670	99
		Québec	,4424	,5849	58
		Total	,3877	,7045	157
	non	SLSJ	,5420	,5867	38
		Québec	,4350	,4844	33
		Total	,4922	,5404	71
	Total	SLSJ	,4073	,7243	137
		Québec	,4397	,5478	91
		Total	,4202	,6584	228