

NANCY TREMBLAY

**ANALYSE GÉNOTYPIQUE DE GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ À L'OBÉSITÉ AU SEIN
D'UNE COHORTE DE TRAVAILLEURS FORESTIERS DE LA COMPAGNIE ABITIBI
CONSOLIDATED DE SAINT-FÉLICIEN**

Mémoire présenté
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
comme exigence partielle du programme de maîtrise en médecine expérimentale
– volet génétique des populations humaines –
offert à l'Université du Québec à Chicoutimi
en vertu d'un protocole d'entente avec l'Université Laval
pour l'obtention du grade de maître ès en sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

et

DÉPARTEMENT DES SCIENCES HUMAINES
UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI
SAGUENAY

NOVEMBRE 2004



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'obésité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme étant la première épidémie non-infectieuse de l'humanité et constitue un facteur de risque important de maladies cardiovasculaires et de troubles métaboliques (résistance à l'insuline, diabète de type 2, hypertension, dyslipidémies, etc). Il s'agit d'une maladie complexe résultant de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Cette étude est la première étape d'un projet visant à vérifier l'impact des facteurs génétiques et environnementaux sur le développement de l'obésité au sein d'une population oeuvrant dans un environnement considéré à risque d'obésité, soit des travailleurs forestiers de la compagnie Abitibi Consolidated de Saint-Félicien. L'originalité de la présente étude réside dans la structure particulière de cette population caractérisée comme étant isolée dû au fait que tous les travailleurs demeurent dans les camps durant la semaine et partagent ainsi un environnement similaire durant cette période. L'objectif de cette étude était de dresser une liste de variants de gènes candidats à l'obésité pour la cohorte de travailleurs forestiers à partir d'une liste de gènes de susceptibilité et de protection déjà documentés. Parmi 36 variants génotypés, 20 se sont avérés polymorphes (fréquence de l'allèle mineur $\geq 2,5$ %). Les analyses statistiques ont révélé onze associations positives et ont permis d'identifier cinq variants de protection et trois variants de susceptibilité. Finalement, cette étude a permis de démontrer que l'utilisation d'une population d'individus partageant un environnement commun et circonscrit offre un avantage méthodologique considérable pour l'étude d'un trait complexe.

AVANT-PROPOS

Je tiens d'abord à remercier ma directrice de maîtrise, Catherine Laprise, pour sa supervision durant ces dernières années. Elle fût une source d'inspiration, d'énergie et de motivation inimaginable. Je la remercie également pour m'avoir fait connaître le monde fascinant de la génétique et de la biologie moléculaire et m'avoir transmis sa passion. Un sincère merci pour ta confiance.

En deuxième lieu, je ne pourrais évidemment pas passer sous silence les travailleurs forestiers de la compagnie Abitibi Consolidated de Saint-Félicien pour leur participation. Nous avons été reçus dans leurs camps comme des rois et ils ont accepté de participer à ce projet avec un enthousiasme et une générosité formidables. Je remercie également les responsables de camps, les infirmiers et les infirmières, la direction ainsi que l'ensemble du service de santé de la compagnie, particulièrement Madame Suzanne Julien et Messieurs Marc Audet et Bernard Gilbert, pour leur aide et leur contribution dans ce projet de recherche. Ils ont été de très bon conseil et ils ont toujours su trouver des solutions et des alternatives à nos idées parfois idéalistes.

En troisième lieu, je remercie sincèrement Annie Chamberland, étudiante à la maîtrise et également ma compagne dans ce fabuleux projet de recherche. Elle fût d'une aide précieuse durant ma maîtrise et je lui en suis très reconnaissante.

Merci à tout le personnel du CMGC pour leur gentillesse et leur disponibilité. Un merci tout particulier à Patricia Desgagné pour les articles et à André Jean, le technicien informatique pour être venu à ma rescousse à multiples occasions... même lorsque j'étais à

la dernière minute... Merci à Diane Brisson pour ses conseils judicieux en matière de statistique.

Merci également à Denise Morin (notre maman du labo) et Nadia Mior pour leur aide dans le laboratoire et leur bonne humeur.

Merci à toute la petite gang d'étudiants à la maîtrise pour nos multiples discussions à n'en plus finir sur tous les sujets imaginables, pour les encouragements toujours au bon moment. Merci aussi pour votre personnalité unique... Anne-Marie Madore avec ses questions existentielles, Josianne Leblanc la plus ordonnée de la gang, Tarek Bouhali pour nous faire réaliser qu'il y a toujours pire que nous ailleurs même si on ne veut pas le savoir à ce moment là... et finalement Karine Tremblay avec ses « BON!!! » qui veulent tout dire et particulièrement pour être ma complice depuis ces trois dernières années.

Finalement, mes derniers remerciements vont aux personnes les plus importantes pour moi... Merci à mon copain Jean-Philippe et à ma famille pour leur soutien, leur écoute et leur humour toujours au moment opportun. Un Sincère merci à vous tous pour vos encouragements et votre présence malgré ces kilomètres qui nous séparent... Sans le savoir, vous avez été une grande source d'énergie, de motivation et de ressourcement. Vous avez fait énormément pour moi et je ne vous en remercierai jamais assez.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	ii
AVANT-PROPOS	ii
TABLE DES MATIÈRES	iv
LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTES DES ABRÉVIATIONS	ix
INTRODUCTION	2
CHAPITRE I : DÉFINITIONS, ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTATS DES RECHERCHES	5
1.1 Définition, prévalence et mécanismes impliqués	5
1.2 Mesures de l'obésité	7
1.2.1 Indice de masse corporelle (IMC)	8
1.2.2 Tour de taille et Rapport tour de taille / tour de hanches	10
1.3 Prévalence	12
1.4 Morbidité et mortalité associées à l'obésité	13
1.4.1 Maladies cardiovasculaires	14
1.4.2 Hypertension artérielle	16
1.4.3 Diabète	16
1.4.4 Mortalité	17
1.4.5 Autres troubles métaboliques	18
1.5 La génétique de l'obésité	20

1.5.1	Héritabilité	21
1.5.2	Modèles animaux	23
1.5.3	Formes monogéniques d'obésité	24
1.5.4	Formes polygéniques d'obésité	26
1.5.5	L'obésité, un trait complexe	27
1.6	Stratégies pour l'étude d'un trait complexe	29
CHAPITRE II : MATÉRIEL ET MÉTHODE		32
2.1	Cohorte étudiée	32
2.1.1	Avantage de l'utilisation de cette population	36
2.2	Définition des covariables étudiées	37
2.3	Gènes et polymorphismes étudiés	40
2.4	Extraction d'ADN	46
2.5	Techniques de génotypage	46
2.6	Analyse statistique	46
2.6.1	Fréquences alléliques	47
2.6.3	Vérification de l'équilibre Hardy-Weinberg	48
2.6.3	Analyses d'association (<i>Odds ratio</i>)	48
2.6.4	Analyses statistiques supplémentaires	49
CHAPITRE III : RÉSULTATS		51
3.1	Fréquences alléliques et équilibre Hardy-Weinberg	51
3.2	Analyses d'association (<i>Odds ratio</i>)	53
3.3	Analyses statistiques supplémentaires	56
CHAPITRE IV : DISCUSSION		60
4.1	Fréquences alléliques et équilibre Hardy-Weinberg	60
4.2	Analyses d'association et analyses statistiques supplémentaires	62
4.2.1	Apolipoprotéine E	62
4.2.2	<i>Intestinal Fatty acid binding protein 2</i>	64
4.2.3	Récepteur de la leptine	66
4.2.4	Lipoprotéine lipase	69

4.3	Interprétation de l'ensemble des résultats	76
CHAPITRE V : CONCLUSION ET PERSPECTIVES		78
BIBLIOGRAPHIE		81
ANNEXE A : Formule de consentement remis aux travailleurs		105
ANNEXE B : Questionnaire à questions ouvertes		112
a)	Cessation tabagique	112
b)	Consommation de fruits frais, de légumes crus et consommation modérée de viandes	114
c)	Activité physique de loisir	116
ANNEXE C : Questionnaire destiné aux travailleurs		118
ANNEXE D : Questionnaire destiné aux infirmiers		133
ANNEXE E : Vérification de l'équilibre Hardy-Weinberg pour les variants génotypés		141
ANNEXE F		142
a)	Résultats des analyses d'association entre les variants et les covariables reliées à l'obésité et au métabolisme des glucides	142
b)	Résultats des analyses d'association réalisées entre les variants et les covariables du métabolisme des lipides	144

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Pourcentage d'hommes et de femmes adultes souffrant d'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) entre 1994 et 2001. _____ 12
- Figure 2. A : Facteurs impliqués dans l'étiologie de l'obésité et interaction existant entre ces différents facteurs. B : Spectre de la manifestation des facteurs impliqués dans l'étiologie de l'obésité. _____ 28
- Figure 3 : Prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires chez les travailleurs forestiers. _____ 35
- Figure 4 : Schéma de la loupe de régulation à long terme de la prise alimentaire et de la dépense énergétique par la leptine. _____ 44
- Figure 5 : Schéma du mécanisme de production de chaleur par la protéine découplante de type 1 (UCP1), le tout en interaction avec la loupe de régulation de la leptine et certains gènes du métabolisme des lipides. _____ 45
- Figure 6 : Impact du polymorphisme D9N de la lipoprotéine lipase et de la présence d'obésité ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) sur les niveaux de cholestérol-HDL. _____ 58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) applicable pour des adultes en santé de 18 à 65 ans. _____	9
Tableau 2 : Niveau d'héritabilité selon le type d'étude. _____	23
Tableau 3: Caractéristiques phénotypiques reliées à l'obésité dans la cohorte de travailleurs forestiers. _____	34
Tableau 4 : Gènes de susceptibilité ou de protection et polymorphismes ciblés. _____	42
Tableau 5 : Fréquences des allèles mutés pour les 35 variants génotypés et pour les isoformes de l'apo E dans la cohorte de travailleurs forestiers. _____	52
Tableau 6 : Associations significatives entre les variants (SNPs) et les sous-phénotypes de l'obésité. _____	54
Tableau 7 : Analyses de régression multivariée du risque de présenter un indice de masse corporelle supérieure à 27 kg/m ² associé à la présence de l'allèle 447X de la lipoprotéine lipase (LPL). _____	57

LISTES DES ABRÉVIATIONS

α MSH	Hormone de stimulation alpha des mélanocytes
ADR β 2	Récepteur bêta adrénergique de type 2
ADR β 3	Récepteur bêta adrénergique de type 3
ADN	Acide désoxyribonucléique
AG	Acide gras
AGRP	<i>Agouti-related protein</i>
AGT	Angiotensinogène
APM1	Adiponectine
Apo B	Apolipoprotéine B
Apo E	Apolipoprotéine E
DDL	Degré de liberté
ÉHW	Équilibre Hardy-Weinberg
FABP2	<i>Fatty acing binding protein 2</i>
FP	Technique de fluorescence par polarisation
GHRL	Ghréline
HDL	Lipoprotéine de haute densité
HDL-C	Cholestérol-HDL
HM	Homozygote muté
HN	Homozygote normal
Htz	Hétérozygote
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
L162V	Remplacement d'une leucine pour une valine au 12 ^e codon

LDL	Lipoprotéine de faible densité
LDL-C	Cholestérol-LDL
LDLR	Récepteur des LDL
LEP	Leptine
LEPR	Récepteur de la leptine
LPL	Lipoprotéine lipase
MC3R	Récepteur aux mélanocortines de type 3
MC4R	Récepteur aux mélanocortines de type 4
MCV	Maladie cardiovasculaire
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NPY	Neuropeptide Y
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odd ratio
P207L	Remplacement d'une proline pour une leucine au 207 ^e codon
PPAR α	<i>Peroxisome proliferated activated receptor alpha</i>
PPAR γ 2	<i>Peroxisome proliferated activated receptor gamma 2</i>
POMC	Pro-opiomélanocortine
RFLP	Technique de longueur des fragments de restriction
SNP	Polymorphisme d'une seule base (<i>Single Nucleotid Polymorphism</i>) ou variant
SLSJ	Saguenay–Lac-Saint-Jean
TG	Triglycéride
TNF α	<i>Tumour necrosis factor alpha</i>
TT	Tour de taille
TT / TH	Tour de taille sur le tour de hanches
UCP1	Protéine découplante de type 1
UTR	Région non traduite
V103I	Remplacement d'une valine par une isoleucine au codon 103

INTRODUCTION

L'obésité est un problème qui prend de plus en plus d'ampleur dans nos sociétés et qui s'étend à un nombre important de pays. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) en parle même comme étant la première épidémie non infectieuse de l'humanité, affectant à la fois les adultes et les enfants de tout statut socioéconomique. En juin 1997, lors d'une réunion organisée par l'OMS et regroupant des experts représentant près de 25 pays, dont le Canada, l'obésité a été reconnue comme étant une maladie au même titre que le diabète et les maladies cardiovasculaires (MCV) (OMS, 1998). L'augmentation de la prévalence de l'obésité s'accompagne d'un accroissement de nombreuses maladies graves dont elle est un facteur de risque reconnu. À titre d'exemple, citons l'augmentation de la prévalence du diabète, de l'hypertension, des MCV et de certains cancers. De par son étendue dans les populations, l'obésité représente de 2 % à 7 % des frais de santé dans les pays industrialisés et il est fort possible que ceci soit sous-estimé, puisque ses principales comorbidités, en particulier l'hypertension artérielle, la résistance à l'insuline, le diabète et les dyslipidémies, ne sont pas incluses dans les calculs (Kopelman, 2000).

Pendant très longtemps, la croyance populaire associait les problèmes de poids uniquement à un environnement favorisant une alimentation riche en gras et hydrates de carbone et une absence d'activité physique. L'environnement contribue effectivement pour une bonne part dans le développement de l'obésité. Par contre, des personnes se trouvant dans le même environnement peuvent présenter des phénotypes totalement différents. Il a d'ailleurs été démontré que l'obésité était souvent très fréquente dans une même famille (Bouchard et al., 1988) laissant suspecter la présence de déterminants génétiques dans le

développement de l'obésité. Le nombre d'études portant sur la génétique de l'obésité a atteint un nombre impressionnant depuis les dernières années et il n'y a plus aucun doute aujourd'hui que l'épidémie globale d'obésité résulte de la combinaison d'une alimentation maintenant hautement calorifique (Lissner et al., 1995), d'une baisse du niveau d'activité physique (Williamson et al., 1993) mais également d'une susceptibilité génétique (Bouchard, 1994). L'obésité est un trait complexe où sont en jeu de nombreux systèmes biologiques (ex. métabolismes des lipides et du glucose) et où une multitude de gènes interagissent avec l'environnement pour son développement.

Cette étude, qui porte sur les déterminants génétiques de l'obésité, s'insère dans le vaste programme de recherche ECOGENE 21 qui a pour principal objectif l'application des connaissances acquises en génomique à la gestion de la santé des populations. Spécifiquement, cette étude vise à vérifier l'impact de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques sur le développement de l'obésité auprès d'une population de travailleurs oeuvrant dans un environnement à risque, soit les travailleurs forestiers de la compagnie Abitibi Consolidated de Saint-Félicien au Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ). Étant donné le nombre important de gènes ayant été associés à l'obésité au cours des dernières années (environ 250), il s'impose de cibler lesquels, parmi 36 gènes sélectionnés, auront une fréquence pour l'allèle muté suffisante pour effectuer les études d'association gènes-environnement proprement dites. Cette étude a donc pour principal objectif de dresser une liste de gènes dont la fréquence sera suffisamment élevée (2,5 % et plus) dans la population à l'étude, afin d'identifier les gènes candidats qui feront l'objet d'études d'association avec les phénotypes de l'obésité.

De plus, ce projet s'inscrit en continuité avec une étude réalisée entre 1998 et 2000 qui portait sur les habitudes de vie et l'état de santé de la même population de travailleurs forestiers (Couillard, 2000). Cette étude, ainsi que les enseignements en nutrition qui y étaient dispensés (Paradis et Navratil, 2002), ont permis de documenter les habitudes alimentaires et la pratique d'activité physique chez ces travailleurs. Les résultats suggèrent qu'une bonne proportion des travailleurs présente un surplus de poids (54,4 %) et que leur

état de santé est en étroite relation avec le tabagisme (27 %), une alimentation riche en gras saturés et en glucides et une baisse significative de l'activité physique depuis les dernières décennies (59,9 % des travailleurs sont sédentaires), principalement due à la modernisation de la machinerie. La prévalence de problèmes de santé et de facteurs de risque de MCV était également très élevée. À titre d'exemple, la fréquence d'obésité chez ces travailleurs correspond à 54,4 % (un IMC > 27 kg/m² selon les normes canadiennes), ce qui est nettement supérieur à celle que l'on observe dans la population générale du SLSJ, soit 24,9 % (Statistique Canada, Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, 2000-2001).

Pour l'étude de traits complexes où plusieurs facteurs sont impliqués dans leur développement, un certain nombre de stratégies doivent être mises en application. Ainsi, le choix de la population, une bonne caractérisation de celle-ci à l'aide d'une analyse phénotypique reproductible et la reproductibilité des évaluations cliniques et l'utilisation d'analyses statistiques rigoureuses sont des éléments rapportés dans la littérature comme des conditions « idéales » pour l'étude génétique de traits complexes. La présente étude met en application bon nombre de ces stratégies tout en présentant une caractéristique méthodologique intéressante et à la fois originale, soit l'utilisation d'une population dite « isolée ». En effet, dans le cadre de cette étude, tous les participants, en plus d'être tous originaires d'une population à effet fondateur (SLSJ), partagent un environnement commun pendant les jours de travail (5 jours sur 7). Cette caractéristique environnementale devrait représenter un avantage considérable, puisque ceci réduit la variabilité des facteurs environnementaux.

Le premier chapitre de ce mémoire présente un survol des connaissances acquises actuellement concernant l'obésité. Plus précisément, il porte sur la définition, les mesures d'obésité, les troubles métaboliques reliés à l'obésité, la physiopathologie de la maladie (facteurs environnementaux et génétiques) et les stratégies pour l'étude d'un trait complexe comme l'obésité. Le chapitre deux correspond à une description détaillée de la méthode. La population, les gènes et variants analysés sont présentés dans cette section. Les techniques d'analyse (génotypique et statistique) y sont également abordées. Les résultats de l'étude

font l'objet du troisième chapitre de cet ouvrage. Les fréquences alléliques des variants génotypés sont présentées, suivies des résultats d'analyses d'associations réalisées entre les variants fréquents et des phénotypes de l'obésité. La discussion de ce mémoire retrouvée au chapitre cinq correspond à une analyse détaillée des résultats ainsi qu'à l'interprétation de ceux-ci. Les forces et faiblesses de cette étude sont abordées dans la dernière portion de la discussion. Cet ouvrage se termine par une conclusion qui permet de souligner les points importants de cette étude. Enfin, les perspectives relatives à cette étude sont mentionnées dans le but de souligner, entre autres à quel point cette approche méthodologique peut contribuer à améliorer les connaissances sur les traits complexes.

CHAPITRE I

DÉFINITIONS, ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTAT DES RECHERCHES

1.1 Définition, prévalence et mécanismes impliqués

L'obésité est définie par l'OMS comme étant une maladie caractérisée par un excès de graisse corporelle résultant d'un déséquilibre entre la prise et la dépense énergétique et entraînant des conséquences pour la santé (OMS, 1998). La répartition des graisses ne se fait pas uniformément dans l'organisme et ceci diffère selon le sexe chez les obèses et les non obèses. Le principal site de déposition des graisses est sous-cutané et représente en moyenne 80 % de l'ensemble des graisses corporelles (Arner, 1997). Le reste de la masse grasseuse se répartit au niveau viscéral (omental et mésentérique) et à certains autres sites dans l'organisme (périrénal, orbital et rétropéritonéal).

On classifie communément l'obésité en deux catégories selon la répartition des graisses. Ainsi, une obésité gynoïde fait référence à une accumulation des graisses de façon plus importante au niveau des hanches et des cuisses. Ce genre d'obésité est le plus souvent rencontré chez les femmes. L'obésité androïde, pour sa part, est le plus souvent rencontrée chez les hommes et est caractérisée par une accumulation plus importante du tissu adipeux dans la partie supérieure du corps et particulièrement au niveau abdominal. Il s'agit de la forme d'obésité la plus dommageable pour la santé (Kulkarni et Kaur, 1999; Després, 2001).

L'obésité abdominale est d'ailleurs considérée comme l'une des composantes majeures du syndrome métabolique (Shirai, 2004; Arner, 1997).

La compréhension des mécanismes qui expliqueraient la propension de certains individus à prendre du poids se réalise lentement. La prise alimentaire et le sentiment de satiété sont deux mécanismes sous le contrôle de nombreuses hormones du système neuroendocrinien et des variations relatives à la production de ces hormones peuvent entraîner différentes formes d'obésité (Zhang et al., 1994). Il a été démontré que, chez les personnes obèses, la lipolyse, un processus qui permet de transformer le gras des cellules graisseuses grâce à plusieurs enzymes, dont la lipoprotéine lipase (LPL), était moins efficace (Fried et Kral, 1987) ayant pour conséquence l'augmentation des graisses stockées. On a également découvert que les adipocytes, cellules dont le rôle est d'emmagasiner les graisses dans l'organisme, sont plus grosses, et parfois même, plus nombreuses chez les personnes obèses. En effet, dans le processus de l'obésité, la lipogenèse étant augmentée et la lipolyse réduite, ceci entraîne comme conséquence une augmentation du stockage des graisses au niveau des adipocytes menant ainsi à leur hypertrophie. On pense que lorsque ces cellules atteignent leur taille maximale, elles deviennent plus nombreuses (Hirsch et Batchelor, 1976). Ainsi, une hyperplasie des adipocytes due à la prolifération et à la différenciation de leurs précurseurs, les préadipocytes, contribuera également à l'expansion de la masse adipeuse. La plupart des formes d'obésité résultent de l'hypertrophie des adipocytes, bien que des formes plus graves montrent également une hyperplasie (Hirsch et Batchelor, 1976). Lorsqu'il y a une perte de poids, les adipocytes diminuent en taille mais leur nombre demeure inchangé (Salans et al., 1973). C'est ce qui expliquerait pourquoi la plupart des personnes obèses reprendraient le poids perdu rapidement.

Les personnes obèses auraient également une thermogenèse réduite entraînant comme conséquence une plus forte tendance à transformer l'énergie en graisse plutôt qu'en chaleur (Giacobino, 2002). C'est ce qui expliquerait que certaines personnes peuvent manger et rester minces, alors que d'autres, pour la même quantité de nourriture, prennent du poids. Le métabolisme basal est responsable de la plus grande partie de l'énergie

dépensée par un adulte sédentaire et celui-ci semble réduit chez certaines personnes, les rendant plus susceptibles de souffrir d'obésité (Kopelman, 2000).

1.2 Mesures de l'obésité

Pendant longtemps, l'obésité a été appréciée uniquement par le poids. Avec le temps, on s'est rendu compte qu'il ne s'agissait sans doute pas du meilleur moyen de juger de la présence d'embonpoint ou d'obésité. En effet, en plus de la masse grasseuse, le tissu osseux, l'eau et le muscle interviennent dans le poids. Étant donné le nombre important de complications métaboliques associées à l'obésité et sachant que la distribution de la masse grasse est un facteur déterminant dans le développement de plusieurs de ces complications, il était donc impératif de développer des méthodes fiables et significatives afin de mesurer non seulement la quantité de la masse grasse, mais également sa distribution dans le corps.

Des techniques d'imagerie médicale, telles que la tomographie axiale et la résonance magnétique (IRM), permettent de déterminer la quantité exacte et la distribution des graisses dans chaque compartiment du corps (Seidel et al., 1990). Par contre, ces techniques, encore relativement récentes (1985), nécessitent un équipement particulier et très coûteux en plus de ne pas être disponibles dans tous les centres hospitaliers ou de soins de santé. Lors d'études réalisées sur un grand nombre de sujets, l'utilisation de ces techniques est impensable puisque les coûts seraient beaucoup trop élevés. Ainsi, dans la plupart des études, l'excès et la distribution de la masse grasse définissant l'obésité sont le plus souvent estimés à partir d'indicateurs anthropométriques, qui sont des mesures simples mais à la fois efficaces (OMS, 1998).

Devant le nombre important de mesures de l'adiposité et la grande variabilité des techniques et des seuils utilisés, l'OMS a recommandé l'adoption d'un système de classification du poids à l'échelle internationale dans le but de conférer une valeur de reproductibilité aux mesures et permettre la comparaison entre les populations. Les

principales mesures de l'obésité seront détaillées ici en parlant des utilités, des avantages et limites de chacune.

1.2.1 Indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de Quetelet, communément appelé indice de masse corporelle (IMC) est la mesure la plus facile et la plus largement utilisée dans les études. L'IMC est une mesure de la proportion des graisses corporelles (Strain et Zumoff, 1992) et est défini par le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètre (kg/m^2). Il permet de déterminer la corpulence de la personne, de voir s'il y a obésité ou maigreur, et d'en déterminer la sévérité. Suite à la consultation de l'OMS en 1997, l'IMC a été considéré comme étant le plus utile des indicateurs du risque pour la santé associé à un poids insuffisant et à un excès de poids. Des études effectuées sur le plan international ont mené au développement d'un système de classification global du poids par l'OMS (OMS, 1998), système dont elle recommande l'adoption à l'échelle internationale. Le tableau 1 présente les différentes classes d'IMC et le risque pour la santé qui leur est attribué. Ces seuils sont les mêmes pour les deux sexes et ont été développés pour des individus adultes et en bonne santé. L'embonpoint a été déterminé à un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m^2 et celui de l'obésité à un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m^2 . Certains pays, dont le Canada, ou certaines organisations au sein de ces pays ont, soit adopté, soit adapté (ou les deux à la fois) le système de classification de l'OMS depuis sa publication. S'appuyant en partie sur le système de l'OMS et sur les Lignes directrices canadiennes de 1988 (Santé et Bien-être Canada, 1988), Santé Canada a établi son propre système de classification. Ainsi, selon les normes canadiennes, on parle d'obésité à partir d'un IMC de 27 kg/m^2 (en soulignant toutefois qu'un IMC de 25 à 27 peut entraîner des problèmes de santé chez certaines personnes) et d'obésité morbide à partir d'un IMC de 35 kg/m^2 (Douketis et al., 1999; Genest et al, 2003).

Tableau 1 : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) applicable pour des adultes en santé de 18 à 65 ans.

IMC (kg/m ²)	Classification selon l'OMS	Risques de co-morbidité
< 18,5	Sous la normale	Faibles (mais plus grands risques d'autres problèmes cliniques)
18,5 – 24,9	Étendue normale	Moyens
25,0 – 29,9	Surpoids	Certains risques
> 30,0	Obésité	
30,0 – 34,9	Classe I	Modérés *
35,0 – 39,9	Classe II	Élevés *
> 40,0	Classe III	Très élevés *

* : Risque relié au diabète de type 2, à l'hypertension et aux maladies cardiovasculaires.

Source : OMS, 1998

Des facteurs comme le sexe, l'âge et l'ethnicité sont à considérer dans la mesure de l'IMC puisque ceux-ci modifient les valeurs de différentes façons. Par exemple, un même IMC peut correspondre à des taux différents de masse adipeuse selon les populations, en raison, entre autres, des différences dans les proportions corporelles. Chez les femmes et les personnes âgées, la masse grasse correspond habituellement à une plus grande proportion de la masse corporelle totale (Gallagher et al., 1996). De plus, l'IMC n'est pas nécessairement le meilleur indicateur de la composition corporelle de l'individu puisqu'elle ne permet pas de différencier la masse grasse de la masse maigre (Baumgartner et al., 1995). Ainsi, certaines personnes pourraient paraître obèses, alors que l'excès de poids est en réalité causé par une masse musculaire plus importante et non par une plus grande quantité de gras. La taille est également un facteur qui vient modifier l'IMC. Étant donné que celle-ci influence la valeur de l'IMC de façon non linéaire, les personnes qui sont très grandes et encore très petites ne présenteront pas un indice représentatif de la réalité. L'IMC fournit donc de bons points de repère indicatifs des niveaux de poids sains chez les sujets adultes, mais un certain nombre de catégories d'individus doivent être exclues de cette mesure dont les femmes

enceintes ou qui allaitent, les athlètes, les personnes âgées (plus de 65 ans) et les personnes gravement malades. Chez les enfants, l'IMC est également peu informatif étant donné les variations importantes au cours de la croissance. Plusieurs équipes, dont Cole et ses collaborateurs (2000), ont proposé une nouvelle définition de l'obésité dont les valeurs de l'IMC ont été établies en tenant compte de l'âge, du sexe et de la taille de l'enfant. Dans son rapport, l'OMS faisait ressortir la plupart des limites de l'IMC en matière d'estimation des risques associés à l'obésité. Elle soulignait également que même si des différences ethniques ou autres peuvent influencer la prévalence absolue des problèmes de santé reliés spécifiquement à l'obésité, le risque relatif d'une maladie donnée est à peu près le même, partout au monde (OMS, 1998).

L'IMC demeure donc un indicateur valide pour l'évaluation du risque pour la santé. À l'échelle de la population, avec ses valeurs seuils standards, il permet de mieux décrire les populations susceptibles de présenter un excès de poids. À l'échelle individuelle, pour évaluer le risque de maladies associées à l'obésité, il devrait être complété par d'autres mesures visant à déterminer la répartition de la masse adipeuse, tels que la mesure du tour de taille et du rapport tour de taille / tour de hanches puisque celui-ci peut parfois être insuffisant pour diagnostiquer les patients à risque de MCV (Sönmez et al., 2003).

1.2.2 Tour de taille et Rapport tour de taille / tour de hanches

Des études ont en effet démontré que la mesure du tour de taille (TT) ou encore du rapport tour de taille sur tour de hanches (TT/TH) étaient de bons indicateurs du risque de mortalité et de morbidité étant donné leur étroite relation avec l'obésité abdominale, considérée la plus dommageable pour la santé (Lapidus et al., 1984; Larsson et al., 1984). La mesure du TT permet de déterminer la proportion du tissu adipeux localisé au niveau abdominal. Un TT supérieur ou égal à 1,02 m chez l'homme et à 0,88 m chez la femme représente un

risque accru de développer des problèmes de santé reliés à l'obésité abdominale (OMS, 1998). De son côté TT/TH est habituellement utilisé pour refléter le niveau d'obésité centrale et consiste à comparer le taux de graisse abdominal (obésité androïde) avec celui au niveau des hanches (obésité gynoïde). Un rapport TT/TH supérieur ou égal à 1 pour les hommes et à 0,8 pour les femmes indique une plus grande importance du tissu adipeux localisé dans la région abdominale ce qui correspond à un risque accru pour la santé (OMS, 1998).

Le rapport TT/TH a longtemps été proposé et souvent utilisé comme seule mesure de l'obésité centrale. Cependant, depuis quelques années, un bon nombre d'études sont venues démontrer que ce rapport devrait être utilisé avec précaution puisqu'il ne semblait pas toujours refléter la réalité et ce, plus particulièrement chez les femmes (van der Kooy et al., 1993; Lemieux et al., 1996; Bigaard et al., 2004). Les graisses se situant plus souvent au niveau des hanches chez celles-ci, un taux de graisse abdominale atteignant le seuil considéré à risque peut très souvent être masqué dans le calcul du rapport TT/TH par un tour de hanches relativement élevé. De plus, lorsqu'il y a perte de poids, la distribution de la masse adipeuse est modifiée et le rapport TT/TH ne semble pas le meilleur indicateur d'une perte de poids (Bigaard et al., 2004).

Des études comparatives des mesures de l'obésité en sont venues à la conclusion commune que le TT se classait bon premier devant l'IMC et le rapport TT/TH en tant qu'indicateur du niveau d'obésité abdominale (Sönmez et al., 2003; Rankinen et al., 1999). Ceci est appuyé par les résultats de plusieurs études confirmant une forte corrélation entre le tour de taille, l'obésité abdominale et le risque de troubles métaboliques (Grievink et al., 2004). En bref, la mesure du TT est une méthode peu coûteuse qui permet de prédire de façon fiable le risque pour la santé et qui ne démontre que peu de différences d'efficacité entre les sexes (Rankinen et al., 1999).

1.3 Prévalence

Dans la population mondiale, la prévalence de l'obésité a augmenté de façon considérable depuis les dernières décennies et le Canada ne fait pas exception. L'OMS estime qu'il y a plus d'un milliard d'adultes qui présentent un surplus de poids et au moins 300 millions d'entre eux souffrent d'obésité, ce qui correspond à une augmentation de la prévalence de plus de 50 % entre 1995 et 2000 (Kopelman, 2000). Au Canada, 2,8 millions d'adultes de 20 à 64 ans étaient considérés obèses en 2001, soit 500 000 personnes de plus qu'en 1994-1995 (Figure 1) (Source: Enquête nationale sur la santé de la population 1994, 1995, 1998, 1999, Enquête sur la santé dans les collectivités 2000-2001). Il s'agit d'un problème qui prédomine sur l'ensemble du globe et même les pays en voie de développement ne sont pas épargnés. Des niveaux moyens d'IMC de 22-23 kg/m² sont rencontrés en Afrique et en Asie, alors qu'ils sont de 25 à 27 kg/m² en Amérique du Nord, en Europe et dans certains pays de l'Amérique Latine, de l'Afrique du Nord et des Îles du Pacifique (Friedrich, 2002).

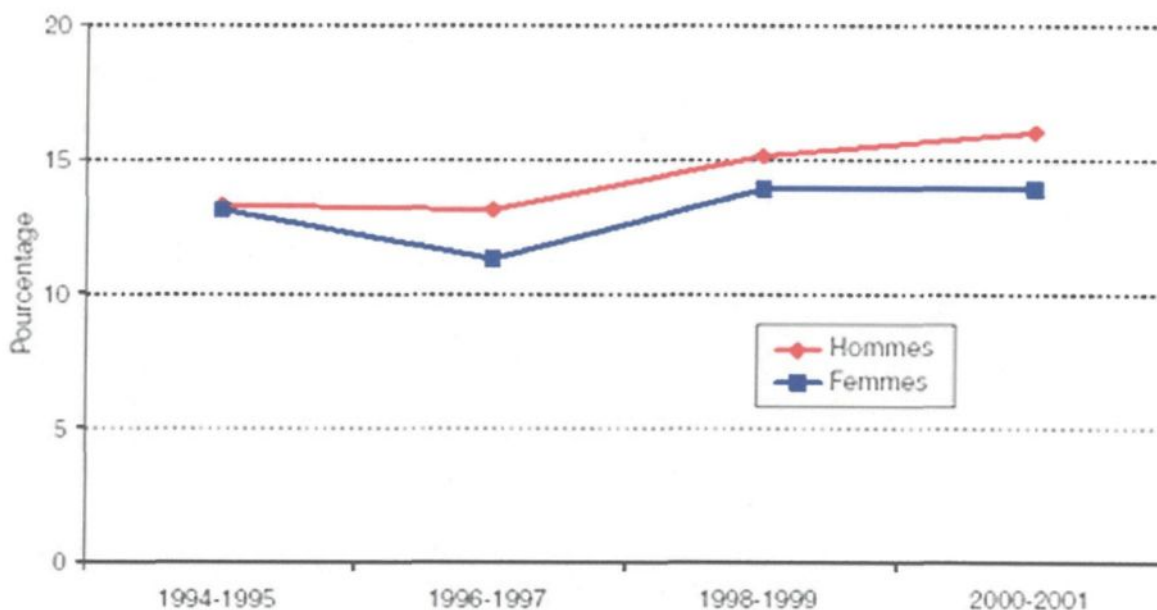


Figure 1 : Pourcentage d'hommes et de femmes adultes souffrant d'obésité (IMC \geq 30kg/m²) entre 1994 et 2001. (Source: Enquête nationale sur la santé de la population 1994, 1995, 1998, 1999, Enquête sur la santé dans les collectivités 2000-2001)

Ce qui est d'autant plus inquiétant, c'est que cette épidémie d'obésité touche tous les groupes d'âge, incluant les enfants. L'obésité infantile est actuellement épidémique dans certains pays et sa prévalence augmente dans d'autres. Par exemple, en Thaïlande la prévalence de l'obésité chez les enfants de cinq à douze ans a augmenté de 12,2 % à 15,6 % en seulement deux ans. L'OMS estime qu'environ 17,6 millions d'enfants de moins de cinq ans dans le monde présentent un surplus de poids (OMS, 1998). Au cours des 15 dernières années au Canada, les cas d'obésité ont augmenté de plus de 50 % chez les enfants de 6 à 11 ans et de 40 % chez les 12 à 17 ans (Source : Enquête nationale sur la santé de la population 1994-1995-1998-1999, Enquête sur la santé dans les collectivités 2000-2001). L'obésité est également en augmentation chez les personnes âgées qui constituent un groupe de personnes à plus grand risque de complications pour la santé.

Cette augmentation rapide de la prévalence de l'obésité est le reflet des changements dans les habitudes de vie et les habitudes alimentaires des gens depuis les trois dernières décennies. La croissance économique, l'urbanisation et la globalisation (mondialisation) du marché de l'alimentation ne sont que quelques exemples des facteurs qui entraînent l'augmentation de la prévalence de l'obésité (OMS, 1998).

1.4 Morbidité et mortalité associées à l'obésité

Les risques pour la santé qu'entraînent l'obésité augmentent à partir du moment où le surplus de masse grasse dépasse 20 % du poids total d'un individu et plus l'excès de poids est important, plus les conséquences s'aggravent (Kopelman, 2000). Les conséquences sur la santé sont nombreuses, allant d'un risque accru de MCV, d'hypertension, de diabète, de problèmes respiratoires ou ostéoarticulaires, de cancer à un risque élevé de mort prématurée (Kopelman, 2000). La prévalence d'obésité étant en hausse depuis une trentaine d'années, ceci a pour effet d'augmenter du même coup la prévalence de ces autres maladies.

L'augmentation des niveaux de graisses corporelles est accompagnée de profonds changements dans les fonctions physiologiques et certains de ces changements sont tributaires de la localisation de ces graisses corporelles. En effet, il est maintenant évident que la distribution des graisses corporelles est un facteur bien plus déterminant sur le développement de problèmes de santé que la quantité totale des graisses en elle-même (Lapidus et Bengtsson, 1988). Il existe des preuves épidémiologiques évidentes de la relation directe entre l'obésité viscérale et le développement de nombreuses complications reliées à l'obésité comme les MCV, l'hypertension, le diabète et les dyslipidémies (Després et al., 1992; Lemieux et Després, 1994). L'obésité gynoïde semble pour sa part beaucoup moins dommageable (Kulkarni et Kaur, 1999). Bien que les mécanismes par lesquels l'obésité viscérale résulte en le développement de nombreuses maladies ne soient pas encore complètement élucidés, certaines hypothèses ont été suggérées. Il semble entre autres que les cellules adipeuses abdominales libèrent de façon exagérée des acides gras libres directement par le système porte et affecte négativement le foie (Frayn et al., 1996).

Les prochaines sous-sections donnent une brève description épidémiologique et physiopathologique des principaux troubles métaboliques associés à l'obésité.

1.4.1 Maladies cardiovasculaires

Les MCV demeurent la première cause de décès prématurés au Canada (Statistique Canada, 2001). Plus du tiers de tous les décès survenus au Canada en 1999 étaient attribuables aux MCV (Statistique Canada, 2001). Les personnes souffrant d'obésité viscérale sont particulièrement vulnérables. On estime qu'un surplus de poids de 10 % augmente de 20 % les risques de MCV. Auparavant on croyait que la relation existant entre l'obésité et les MCV était indirecte, c'est-à-dire à travers les troubles métaboliques qui lui sont associés comme l'hypertension, le diabète, et les dyslipidémies (Lew et Garfinkel, 1979). Cependant, certaines études ont démontré que les MCV étaient plus nombreuses chez les personnes obèses,

même si d'autres facteurs de risque ne sont pas présents (Hubert et al., 1983). En effet, depuis maintenant une vingtaine d'années, des études longitudinales réalisées sur une longue période (entre 8 et 26 ans) ont démontré un lien direct entre l'obésité et les MCV et ce, tant pour les femmes que pour les hommes (Hubert et al., 1983; Rosengren et al., 1999). Chez les femmes, on parle d'un risque augmenté de 50 % (Manson et al., 1995) tandis que chez les hommes ce risque atteint 78 % même pour de faibles augmentations de l'IMC. Il semble toutefois qu'il est possible de réduire ce risque de façon considérable avec une perte de poids, même si celle-ci est faible (Capuano et al., 2003).

Les mécanismes liant l'obésité viscérale aux problèmes cardiovasculaires ne sont pas encore complètement élucidés. Il a cependant été démontré que des changements structurels au niveau du cœur étaient fréquemment rencontrés chez les personnes souffrant d'obésité (Duflou et al., 1995). Une forte proportion de tissu adipeux mène à une augmentation du volume sanguin total ce qui contribue à une augmentation du débit cardiaque au repos et de la charge initiale ventriculaire gauche. Cette augmentation du débit est réalisée par une hausse du volume systolique, alors que le rythme cardiaque demeure pratiquement inchangé. Ce phénomène fait en sorte que le ventricule gauche a beaucoup moins de force pour propulser le sang vers l'ensemble de l'organisme. À long terme, le cœur subit des changements structurels, comme une dilatation du ventricule gauche et une hypertrophie du myocarde, afin de pallier ce problème (Karason et al., 1997).

Tel que démontré par cette brève revue de littérature, l'obésité est un facteur de risque de MCV. Ce qui rend cette maladie d'autant plus inquiétante, c'est que celle-ci est reliée à certains facteurs de risque majeurs de présenter une MCV, comme l'hypertension ou le diabète.

1.4.2 Hypertension artérielle

Entre 25 et 45 ans, l'incidence d'hypertension artérielle est six fois plus grande chez les personnes obèses que chez les non obèses (Buck et Donner, 1987). Les risques d'hypertension sont également plus grands si l'obésité s'est manifestée pendant le jeune âge. Il semblerait que ce soit une relation de cause à effet, en ce sens qu'une diminution du poids entraînerait du même coup une baisse de la pression sanguine (Reisin et al., 1983). Les personnes obèses dont la masse adipeuse se concentre dans le haut du corps sont plus susceptibles d'en souffrir, la pression exercée dans la région du cœur étant plus grande (Watanabe et Tochikubo, 2003). Une hypertrophie ventriculaire droite est également commune chez les individus obèses, ce qui est dans une certaine mesure relié à une hypertension systémique (Messerli, 1982). En effet, une situation artérielle trop élevée peut à la longue entraîner un durcissement et une perte d'élasticité des vaisseaux sanguins ce qui oblige le cœur à travailler beaucoup plus fort entraînant pour conséquences à long terme des problèmes d'ordre cardiaque. L'angiotensinogène (AGT) sécrété par le tissu adipeux favorise la constriction des vaisseaux et la coagulation du sang (Engeli et al., 1999). Il agit aussi sur la fonction rénale et la sensibilité au sel, d'où un risque accru d'hypertension artérielle. Des travaux récents ont été réalisés à l'aide de souris transgéniques qui réexpriment ou surexpriment spécifiquement l'AGT dans les adipocytes (Massiera et al., 2001). Les résultats suggèrent une implication de l'AGT adipocytaire dans la hausse de la pression artérielle de même que dans l'hypertension observée chez environ 60 % des patients obèses (Massiera et al., 2001).

1.4.3 Diabète

Il a été démontré que l'obésité abdominale constitue un facteur de risque majeur de développement du diabète de type 2 (Vague et al., 1980). L'association entre le surplus de poids et le risque de diabète de type 2 est linéaire. Il a été estimé que pour chaque augmentation du poids de 1 kilogramme, le risque de diabète

augmente de 4,5 % (Ford et al., 1997). On estime également qu'un IMC de 25 kg/m^2 augmenterait de cinq fois le risque de développer un diabète de type 2 chez la femme et de 2,2 fois chez l'homme. Pour les personnes présentant une obésité sévère (IMC supérieur à 35 Kg/m^2), le risque est augmenté chez l'homme et la femme à 42 fois et 93 fois, respectivement (Chan et al., 1994).

Une accumulation de tissus adipeux au niveau abdominal augmente la mise en circulation d'acides gras libres et leur entrée dans les tissus (Coppack et al., 1994). Sur le plan musculaire, il se produit une véritable compétition entre le glucose et les acides gras libres, afin d'être oxydés et ce sont ces derniers qui sont oxydés en priorité. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres ce qui a pour effet d'augmenter la glycémie. Ainsi, l'obésité viscérale serait caractérisée par une élévation des taux d'insuline plasmatique à jeun et à une réponse exagérée de l'insuline, suite à une prise orale de glucose (Kolterman et al., 1980). Les personnes obèses ont donc plus tendance à développer une résistance à l'action de l'insuline. Par ailleurs, l'insulino-résistance est caractérisée par l'incompétence de l'insuline à exercer son action sur l'entrée du glucose dans les tissus, ce qui se traduit par un taux de glycémie dans le sang constamment élevé et qui aboutit fréquemment au diabète (Kolterman et al., 1980). Ainsi, l'hyperinsulinémie constitue une réponse adaptative à l'insulino-résistance des tissus de l'organisme. L'insulino-résistance est considérée comme un état pré-diabétique, le diabète de type 2 étant l'étape subséquente où une sécrétion inadéquate d'insuline par un pancréas épuisé ne parvient plus à maintenir une glycémie normale (Kopelman, 2000).

1.4.4 Mortalité

Le risque de décès, peu importe la cause (maladie cardiovasculaire, hypertension, cancer), est augmenté et ce, dans toutes les gammes de surplus de poids, autant chez les hommes que chez les femmes, dans toutes les catégories

d'âge (Calle et al., 1999). Il semble également que le fait de souffrir d'obésité sévère durant l'adolescence augmente encore plus le risque de mort précoce à l'âge adulte, soit de 30 à 40 % (Engeland et al., 2004). Une étude épidémiologique américaine a fait le suivi de 508 adolescents sur une période de 55 ans et a démontré que l'excès de poids à l'adolescence semblait un meilleur prédicteur de pathologies que l'excès de poids à l'âge adulte et que les jeunes souffrant d'obésité ont à long terme un risque de mortalité deux fois plus grand que les non obèses (Must et al., 1992). Étant donné que le risque de mortalité est une fonction croissante et linéaire de la proportion de masse grasse (Heitmann et al., 2000), une perte de tissu adipeux est associée à une diminution du risque de décès dans tous les troubles métaboliques reliés à l'obésité (Allison et al., 1999).

1.4.5 Autres troubles métaboliques

L'obésité a également été associée avec certaines formes de cancers (Abu-Abid et al., 2002). Chez la femme, les œstrogènes produits uniquement par le tissu adipeux après la ménopause, seraient impliqués dans certains cancers dits hormonodépendants (endomètre et sein, notamment) (Key et al., 2003; Kaaks et al., 2002). Il semble même que le surplus poids empêche le diagnostic précoce de cancers (Wee et al., 2004) ce qui viendrait donc expliquer en partie le risque de mortalité par cancer dû à l'obésité.

Des problèmes comme l'apnée obstructive du sommeil ou le syndrome de l'hypoventilation sont rencontrés fréquemment chez les individus obèses et particulièrement chez les individus souffrant d'une obésité de classe II (Grunstein et Wilcox, 1994). Une augmentation des niveaux de tissu adipeux au niveau de l'abdomen et du thorax ont des effets prédictibles sur les propriétés mécaniques de la cage thoracique et du diaphragme, ce qui mène à une diminution de la compliance du système respiratoire dans son ensemble (Kopelman, 2000). Ces changements sont évidemment accrus lorsque les personnes sont en position

horizontale. C'est ce qui explique que les changements dans la fonction respiratoire sont plus fréquents durant le sommeil (Kopelman, 1992). Il semble que cette obstruction de la respiration durant le sommeil se produit dans le larynx et est associée avec une perte du tonus des muscles responsables des mouvements de la langue (Kopelman, 2000). La base de la langue se trouve donc par moment appuyée contre la paroi postérieure du pharynx, ayant pour conséquence l'occlusion de celui-ci. L'apnée obstructive du sommeil est de plus en plus fréquente, affectant environ 15 millions d'américains et cette augmentation de la prévalence est probablement due en partie à l'obésité croissante (Wolk et al., 2003).

La pression exercée par un surplus de masse grasse sur les articulations des hanches et des genoux peut aussi entraîner des douleurs arthritiques en plus d'augmenter le risque de blessures au dos (Kopelman, 2000). Les personnes présentant une obésité abdominale développent souvent une dysfonction rénale se traduisant par une accumulation d'acide urique, ce qui provoque une forme d'arthrite, communément appelée la goutte et qui atteint les articulations, principalement celle du gros orteil (Lyu et al., 2003). Une récente étude a démontré que le risque de souffrir d'arthrite est augmenté chez les personnes obèses et ce, autant chez l'homme que chez la femme (Wilkins, 2004).

L'obésité joue un rôle très important dans le développement de nombreux problèmes métaboliques et il semble que d'autres mécanismes puissent être affectés par un surplus de poids. En effet, de récentes études ont montré que l'obésité pourrait également augmenter le risque de troubles neuroaux et, particulièrement, la maladie d'Alzheimer (Gustafson et al., 2003) et la maladie de Parkinson (Abbott et al., 2002). Les mécanismes qui expliqueraient le lien entre l'obésité et ce genre de maladies ne sont cependant pas encore élucidés. Par contre, dans le cas de la maladie de Parkinson, il semble que les personnes obèses présentent une quantité réduite de récepteur de dopamine D2 (Wang et al., 2001), un neurotransmetteur impliqué dans la régulation de la prise alimentaire. Chez les personnes souffrant de

Parkinson, on remarque une neurodégénérescence ainsi qu'une activité réduite de la dopamine au niveau de l'hypothalamus (Shannak et al., 1994). Ainsi, une équipe a proposé comme hypothèse qu'il pourrait y avoir une augmentation compensatoire de dopamine chez les personnes obèses, ce qui pourrait induire un stress oxydatif et la mort des neurones dopanergiques (Abbott et al., 2002). Une autre hypothèse serait que le tissu adipeux pourrait servir de réservoir à des substances environnementales neurotoxiques (ex. pesticides, herbicides) qui seraient associées à un risque plus élevé de maladie de Parkinson chez les modèles animaux (Priyadarshi et al., 2001).

1.5 La génétique de l'obésité

Depuis les 20 dernières années, de nombreuses études ont démontré l'implication des facteurs génétiques dans l'étiologie de l'obésité (Snyder et al., 2004) qui est encore plus souvent rapportée chez les individus souffrant d'obésité morbide (Farooqui et al., 2000). En effet, chez ces personnes, il semble qu'une susceptibilité génétique pour la prise de poids précède ou aggrave les effets de manger avec excès et/ou du manque d'activité physique (Farooqui et al., 2000). Les études d'épidémiologie génétique contribuent grandement à identifier le rôle de l'hérédité dans la détermination et l'évolution de la masse corporelle. L'objectif des études épidémiologiques est d'évaluer la contribution relative de l'environnement et de la génétique dans le développement de la maladie, en plus des interactions existant entre ces différents facteurs (Cohen, 1980; Zhao et al., 1997). La majorité des études s'entendent pour conclure que les facteurs génétiques jouent un rôle décisif et sont en grande partie responsables de la grande variabilité d'adiposité chez des individus d'une même population (Ravussin et Bogardus, 2000). Il semble également que le rôle des facteurs génétiques sur le développement de l'obésité soit plus important dans le jeune âge et que l'effet de l'environnement augmente en importance avec l'âge (Korkeila et al., 1991).

1.5.1 Héritabilité

La plupart des études d'épidémiologiques concernant l'obésité ont porté en particulier sur la ségrégation de phénotypes liés à l'obésité dans des familles suivies sur plusieurs générations ou sur le suivi de cohortes de jumeaux et d'adoption.

Les **études familiales** offrent un outil permettant de disséquer les similitudes familiales d'un phénotype donné. Elles permettent de vérifier si l'expression du phénotype est due à des gènes, à un comportement précis ou bien à d'autres facteurs environnementaux partagés par les membres de la famille. C'est Davenport, en 1923, qui a fait remarquer pour la première fois que l'obésité avait tendance à se concentrer au sein de certaines familles (Davenport, 1923). Des études ont d'ailleurs démontré que la prévalence de l'obésité était de 2 à 8 fois plus élevée au sein de familles d'individus obèses que dans la population générale et que ce risque augmente de façon linéaire avec la sévérité de l'obésité (Lee et al., 1997). Les enfants dont les deux parents souffrent d'obésité ont un risque significativement plus élevé de développer de l'obésité (Treuth et al., 2003).

Les études sur des **jumeaux** sont utiles lorsque l'on veut déterminer l'implication des facteurs génétiques. En effet, les jumeaux monozygotes partagent 100 % de leur bagage génétique alors que les jumeaux dizygotes en partagent en moyenne 50 % (O'Rahilly et al., 2003). La plupart des études réalisées sur des couples de jumeaux ont permis de conclure que l'hétérogénéité phénotypique rencontrée dans la prise de poids (ou l'obésité) était en partie attribuable à des facteurs génétiques (Stunkard et al., 1990; Bouchard, 1994). En effet, un taux de concordance de 0,74 a été obtenu pour l'IMC chez des jumeaux monozygotes alors que celui-ci était de 0,32 chez les jumeaux dizygotes, ce qui correspond à un pourcentage d'héritabilité estimé entre 50 et 90 % (Kopelman, 2000). Des études dans lesquelles des paires de jumeaux (dizygotes et monozygotes) étaient exposées à des périodes de balance énergétique positives et négatives (Bouchard et al., 1990;

Rice et al., 1996) ont été réalisées toujours dans le but de vérifier l'impact des facteurs génétiques. Les différences dans la proportion du poids gagné et dans les sites de déposition du tissu adipeux ont démontré un taux de concordance plus élevé à l'intérieur des couples de jumeaux monozygotes qu'entre les paires dizygotes, ce qui suggère l'implication de facteurs génétiques mais aussi le rôle de l'environnement, puisque la concordance n'était pas de 100 % chez les jumeaux monozygotes (Bouchard et al., 1990; Rice et al., 1996).

Les **études d'adoption** constituent une autre approche permettant de quantifier les contributions relatives de l'hérédité et de l'environnement familial pour des traits complexes. En effet, les enfants partagent avec leurs parents adoptifs uniquement la composante environnementale, tandis qu'ils ne partagent avec leurs parents biologiques que la composante génétique. Il est cependant très important que ces enfants aient été séparés de leurs parents biologiques peu après leur naissance. Les résultats de plusieurs études ont révélé que l'environnement familial ne semblait pas contribuer de façon significative aux différences observées entre les individus à ce qui a trait au poids corporel et l'obésité (Stunkard et al., 1986; Sorensen et al., 1989; Vogler et al., 1995). En outre, les corrélations entre les parents biologiques et leurs enfants et en situation d'adoption étaient respectivement de 0,19 et 0,06, ce qui démontre le rôle moins important de l'environnement comparativement à la contribution génétique (Kopelman, 2000). Évidemment, de nos jours, les habitudes de vie ont atteint de tels extrêmes, que la corrélation serait sans doute plus élevée en comparaison à ces valeurs. D'ailleurs, la prévalence de l'obésité atteint les proportions les plus élevées dans des pays comme les États-Unis, où les styles de vie sont dominés par une alimentation riche en gras et en sucres et par des niveaux d'inactivité records (Patterson et al., 2004).

Encore aujourd'hui, aucun consensus n'a été établi concernant le degré d'héritabilité et les chiffres sont variables d'une étude à l'autre (Kopelman, 2000). L'héritabilité des divers phénotypes d'obésité varie en fonction du phénotype à

l'étude, de la nature des données familiales et des méthodes utilisées. En général, les héritabilités les plus élevées sont obtenues dans les cohortes de jumeaux (50 à 80 %) alors que les plus faibles sont obtenues avec les études d'adoption (10 à 30 %). Une héritabilité allant de 25 à 55 % est observée avec les études familiales (Kopelman, 2000; Pérusse, 2000; Ravussin et Bogardus, 2000) (Tableau 2).

Tableau 2 : Niveau d'héritabilité selon le type d'étude.

Type d'étude	Héritabilité (%)
Études familiales	25-55
Études de jumeaux	50-80
Études d'adoption	10-30

Sources : Kopelman, 2000; Pérusse, 2000; Ravussin et Bogardus, 2000.

1.5.2 Modèles animaux

Les études génétiques sur les modèles animaux (principalement rats et souris) ont largement contribué à élargir nos connaissances sur l'obésité humaine (Leibel et al., 1997). Bien que ces études ne puissent pas fournir toutes les informations concernant les humains, elles contribuent grandement à la compréhension des processus physiologiques impliqués dans le développement de l'obésité en ce qui a trait aux mécanismes communs aux hommes et aux animaux, en plus de contribuer à la découverte de gènes participant à ces processus. Depuis une dizaine d'années, les études sur les modèles murins ont permis d'identifier près d'une centaine de gènes associés à l'obésité, dont la leptine et son récepteur (Zhang et al., 1994; Tartaglia et al., 1995) ainsi que le récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R) (Gantz et al., 1993). Un grand nombre de ces découvertes ont rapidement mené à l'identification d'homologues chez l'humain. Les études sur les modèles animaux sont également très utiles une fois le gène ciblé, puisqu'elle offre la possibilité de réaliser des études fonctionnelles, ce qui contribue grandement à améliorer les connaissances sur la physiopathologie de la maladie. Ces études

débouchent sur la caractérisation fonctionnelle des protéines normales et mutées par ces gènes, l'étude de leur mode d'action sur des tissus cibles et de leur régulation nutritionnelle et hormonale.

De tous les gènes associés à l'obésité humaine, un très grand nombre apparaissent associés avec le réseau complexe du contrôle de l'adiposité par la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. À titre d'exemple, plusieurs mutations ont été identifiées dans le gène MC4R, récepteur impliqué dans la régulation de la prise alimentaire. Ces mutations ont été identifiées dans plus de 1 % des populations de personnes souffrant d'obésité (Barsh et al., 2000).

1.5.3 Formes monogéniques d'obésité

Depuis environ les dix dernières années, un bon nombre de mutations majeures et suffisantes en elles-mêmes pour mener à des formes sévères d'obésité ont été décrites (O'Rahilly et al., 2003). À ce jour, on compte environ une cinquantaine de mutations portant sur 6 gènes différents qui seraient associés à ce type d'obésité chez l'humain (Snyder et al., 1004). L'environnement intervient seulement comme modulateur de l'expression phénotypique. La plupart de ces mutations sont associées à un dérèglement dans les mécanismes du contrôle de la satiété et de la prise alimentaire ou du métabolisme énergétique et se manifestent très tôt dans la vie (Kopelman, 2000). Un très grand nombre de ces mutations avaient d'abord été observées chez les souris (Coleman, 1973; Zhang et al., 1994; Huszar et al., 1997; Clement et al., 1998;) et il semble que les phénotypes partagés entre la souris et l'homme dans le cas de ces mutations homologues pour l'obésité présentent une très forte conservation des différentes voies fondamentales. D'un autre côté, chez certains des patients portant ces mutations, des caractéristiques particulières révèlent des aspects de l'énergie de l'homéostasie qui sont uniques à la physiologie humaine.

Des études sur les rongeurs ont démontré que la leptine devenait non fonctionnelle chez les individus homozygotes pour une mutation de son gène et que l'administration de leptine par injection menait à une réduction significative du poids, de la prise alimentaire et du tissu adipeux (Zhang et al., 1994). La localisation de son équivalent chez l'humain fut réalisée en 1995 (Green et al., 1995) et en se basant sur les observations faites sur les rongeurs, on posait l'hypothèse que l'obésité chez l'humain pouvait résulter d'une déficience relative ou complète en leptine. Par ailleurs, pour la majorité des sujets obèses, on est rapidement venu à la conclusion que le rôle de la leptine chez l'humain ne semblait pas aussi important que chez la souris. En effet, il s'est vite avéré qu'au contraire d'être abaissés, les taux de leptine mesurés chez la plupart des patients humains souffrant d'obésité étaient en fait très élevés (Maffei et al. 1995; Clément et al., 1998). Seulement quelques cas d'obésité sévère ont été identifiés ayant pour cause une déficience congénitale en leptine ou encore une mutation du récepteur à la leptine (Maffei et al., 1995). La déficience congénitale en leptine a été le premier syndrome monogénique d'obésité décrit chez l'humain (Montague et al., 1997). Cette élévation des taux de leptine dans l'obésité reflétait un état de résistance à l'action de la leptine (Clement et al., 1998). Des cas d'obésité importante chez de jeunes enfants ont également démontré la présence d'une mutation récessive au niveau du récepteur de la leptine (LEPR) (Clement et al., 1998). Les mutations au niveau du LEPR résultent souvent en une incapacité de celui-ci à capter la leptine, ce qui se traduit par une résistance à la leptine (Lahlou et al., 2000). Les enfants portant ces mutations naissent tout à fait normaux, mais développent rapidement un problème d'obésité dû, entre autres, à une hyperphagie importante.

La proopiomélanocortine (POMC) est un autre acteur du processus de la régulation de la prise alimentaire (Cheung et al., 1997). Il s'agit d'une hormone sécrétée principalement au niveau de l'hypothalamus, qui est le précurseur de nombreux peptides biologiques, dont des mélanocortines impliquées dans le processus de régulation de la prise alimentaire (Chretien et Seidah, 1981). Des

mutations au niveau du gène codant pour cette hormone ont été décrites chez des enfants âgés de 5 ans et provenant de familles différentes (Krude et al., 1998). Tous ces enfants avaient développé une obésité et une hyperphagie importantes très tôt dans leur vie. De plus, la mesure des niveaux de l'hormone mélanostimulante de type alpha (α -MSH), une mélanocortine résultant du clivage de la POMC, démontrait une absence ou encore une quasi-absence de cette hormone (Chen et Garg, 1999), reflétant l'inactivité de la POMC.

Plusieurs mutations ont également été identifiées au niveau du MC4R dans différentes populations (Hinney et al., 1999; Vaisse et al., 2000) entraînant pour conséquence le développement d'une obésité morbide chez les enfants (Farooqi et al., 2000). La déficience en MC4R est la forme la plus commune d'obésité monogénique. Plus précisément, les mutations au niveau du gène MC4R sont responsables de 4 à 6 % des cas d'obésité sévère chez l'adulte et l'enfant et 70 % des cas d'obésité monogénique (Vaisse et al., 2000).

Ces cas rares, bien que peu représentatifs des obésités communes, permettent de mieux comprendre la voie leptine-mélanocortines.

1.5.4 Formes polygéniques d'obésité

Bien que certains cas d'obésité monogénique aient été répertoriés dans la littérature, il est indubitable que pour la majorité des cas, l'obésité est une maladie dont le développement implique plusieurs gènes. En effet, les formes communes d'obésité sont en réalité polygéniques. Parmi celles-ci, on retrouve des gènes de protection qui contribuent à diminuer le risque de développer la maladie et des gènes de susceptibilité qui ont pour effet d'augmenter le risque. Un gène de susceptibilité n'est pas nécessaire à son développement, il s'agit en quelque sorte d'une contribution additive et les signes cliniques de la maladie apparaissent lorsque

le seuil est atteint (Froguel et Boutin, 2001). La présence d'un gène de susceptibilité vient en quelque sorte diminuer ce seuil à atteindre.

À ce jour, il n'y a pas encore d'élément permettant de prédire le nombre de gènes impliqués dans l'étiologie de l'obésité. Par contre, on parle de plus de 430 régions chromosomiques, marqueurs ou gènes qui ont été associés ou liés à des phénotypes de l'obésité humaine (Snyder et al., 2004). La limite de ces données repose sur le fait que les résultats sont très variables d'une étude à l'autre et que le risque relatif associant un locus spécifique à l'obésité est plutôt faible (Warbrick et Vaisse, 2003). La présente étude porte d'ailleurs sur la recherche de gènes de susceptibilité ou de protection dans les formes communes d'obésité et dans lesquelles de nombreux troubles métaboliques leurs sont reliés.

1.5.5 L'obésité, un trait complexe

Dans la littérature, les auteurs s'entendent maintenant pour dire que l'obésité est un trait complexe (ou une maladie multifactorielle) dont l'expression clinique est le résultat d'interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux (Barsh et al., 2000) (Figure 2). Dans de très rares cas seulement, l'obésité familiale massive peut être considérée comme une maladie héréditaire monogénique où le fait de porter une seule mutation suffit à présenter le phénotype. Le rôle des facteurs génétiques dans les formes communes d'obésité est plus difficile à déterminer puisqu'il s'agit vraisemblablement de différentes combinaisons de gènes (polygénie) chez différents individus en interaction l'un avec l'autre (gène-gène) aussi bien qu'avec l'environnement (gène-environnement) (Comuzzie et Allison, 1998) (Figure 2).

L'étude des déterminants génétiques impliqués dans les traits complexes peut devenir ardue puisqu'il existe en plus une grande hétérogénéité phénotypique, faisant en sorte qu'il est impossible d'établir une correspondance directe entre un

génotype et un phénotype précis. Ainsi, un même génotype peut contribuer à l'expression de différents phénotypes ou encore plusieurs génotypes peuvent mener au même phénotype (Lander et Schork, 1994).

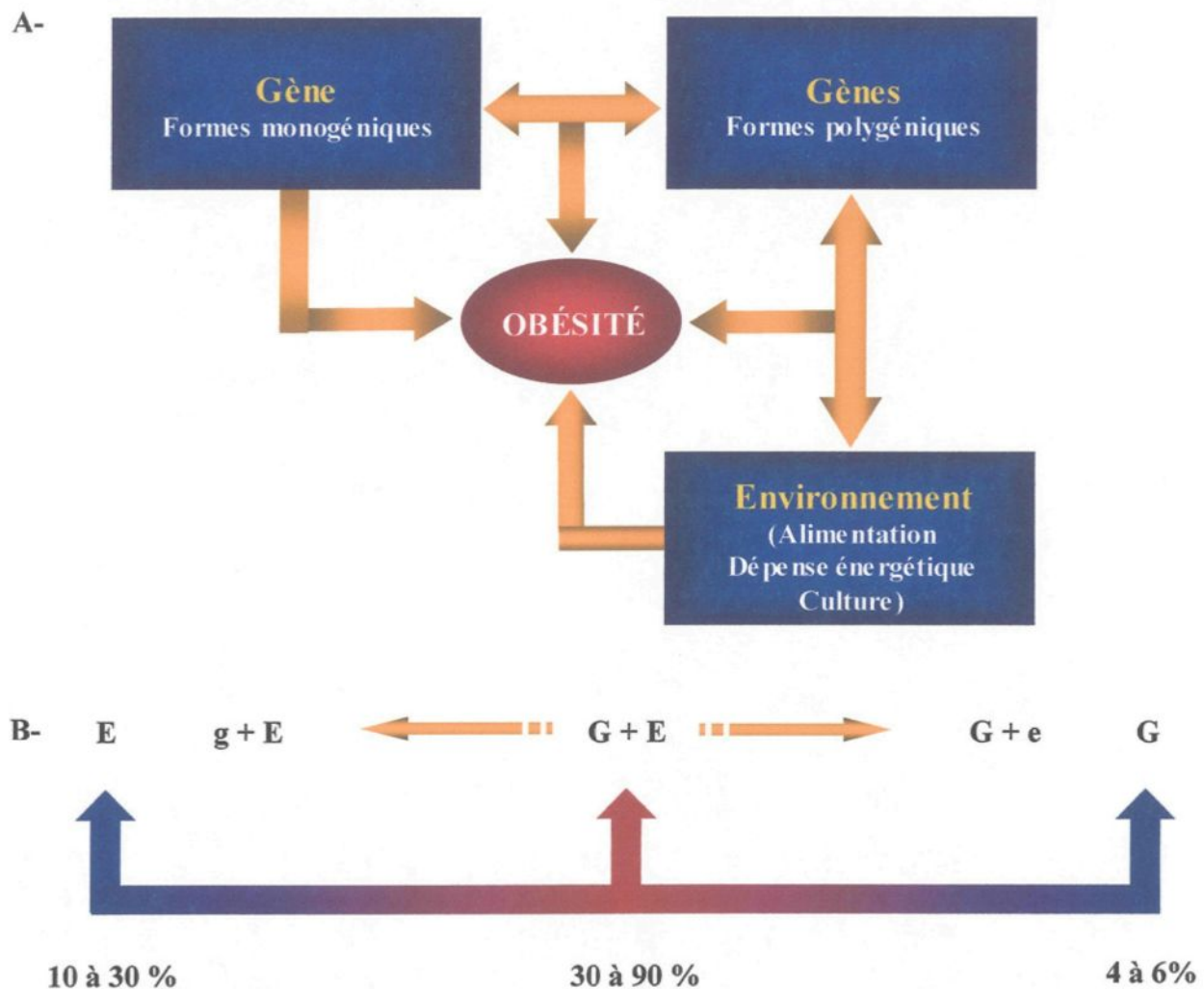


Figure 2. A : Facteurs impliqués dans l'étiologie de l'obésité et interaction existant entre ces différents facteurs. B : Spectre de la manifestation des facteurs impliqués dans l'étiologie de l'obésité. Le développement de l'obésité peut être dû à différentes causes. D'un extrême à l'autre, il existe des formes rares purement génétiques (4 à 6 %) et des formes purement comportementales (10 à 30 %). Entre ces deux extrêmes, toutes les situations se rencontrent, mais la règle générale est une interaction de facteurs environnementaux et génétiques (30 à 90 %).
Sources : Moll et al., 1991 et Chen, 1999.

1.6 Stratégies pour l'étude d'un trait complexe

Étant donné le nombre important de régions chromosomiques, locus et gènes associés à l'obésité, l'identification de mutations dans des gènes prédisposant à cette maladie représente un défi énorme pour la recherche. Dans l'obésité, comme pour tous les traits complexes, les gènes de susceptibilité peuvent être à la fois présents chez les personnes atteintes et non atteintes ou encore absents chez les individus atteints, ce qui rend la tâche difficile. Celle-ci exige donc de bien connaître la nature de la maladie et de ses phénotypes et d'établir des **stratégies méthodologiques** qui permettront de mieux la décortiquer et de surcroît de mieux la comprendre.

Le choix de la population d'étude est une étape cruciale pour l'étude d'un trait complexe (Lander et Schork, 1994). L'utilisation d'une **population à effet fondateur**, idéalement entre 15 et 25 générations, fait d'ailleurs partie des stratégies (Wright et al., 1999). En effet, ce genre de population n'a subi que de rares mouvements migratoires et présente l'avantage de posséder encore une bonne portion de l'haplotype des fondateurs, ce qui facilite souvent les recherches de gènes candidats (Peltonen et al., 2000). De plus, les facteurs environnementaux, culturels et les styles de vie tendent à être semblables dans de petites populations à effet fondateur comparativement aux grandes populations cosmopolites (Wright et al., 1999).

Pour ce qui est de la dissection clinique du phénotype ou du statut des sujets, celle-ci doit se faire de façon très minutieuse afin d'assurer une uniformité (**phénotypage fin**). Ainsi, l'utilisation de phénotypes reproductibles dont les déterminants génétiques semblent jouer un rôle dans leur développement en plus de l'utilisation de méthodes standardisées est essentielle (Lander et Schork, 1994).

L'identification de gènes pouvant jouer un rôle dans le développement de l'obésité est souvent plus difficile dû au fait que les facteurs environnementaux viennent moduler

leur effet et prennent part dans l'apparition du phénotype. L'environnement est donc une autre composante importante à considérer dans l'étude de traits complexes (Weiss et Terwilliger, 2000). Une des stratégies est de regrouper des individus se trouvant dans un environnement le plus semblable possible, ce qui n'est pas toujours facile à réaliser. L'utilisation d'une **population dite « isolée »**, c'est-à-dire où tous les participants partagent le même environnement, devrait contribuer à diminuer l'effet de l'environnement et ainsi permettre de mieux juger du rôle des facteurs génétiques, ce qui représente un avantage considérable. Une telle population offre une plus grande probabilité d'observer une moins grande hétérogénéité génotypique. Les chances de trouver des associations positives dans un délai plus court, devraient être plus grandes que lorsque les études sont effectuées sur des individus de la population générale. Les efforts et le temps d'analyse sont du même coup réduits, n'ayant pas à se soucier de la composante environnementale.

L'**approche par gènes candidats** fait également partie des stratégies. Les gènes candidats de l'obésité sont des gènes pour lesquels on soupçonne qu'un dysfonctionnement pourrait jouer un rôle dans le développement de l'obésité étant donné leur implication clairement démontrée dans des processus comme la prise et la dépense énergétiques ou le contrôle de la satiété. Le choix de ces gènes est donc basé sur les connaissances concernant la pathophysiologie de la maladie et sur des associations ayant déjà été démontrées dans d'autres populations. Ainsi, étant donné que ces gènes ont été reconnus comme ayant une susceptibilité à l'obésité dans diverses populations, il y a une plus grande probabilité que l'étude présente les mêmes conclusions dans la nouvelle population étudiée. Un problème souvent rencontré dans le choix des gènes candidats de l'obésité est qu'il existe une liste très impressionnante de gènes possibles. Idéalement, on devrait prioriser les gènes qui ont été bien décrits par des études biochimiques, métaboliques et sur des modèles animaux (Odunsi et Kidd, 1999), ce qui est par contre difficile en pratique puisque la plupart du temps, ces informations ne sont pas disponibles.

Finalement, le choix des **analyses statistiques** est une étape importante afin de choisir la ou les analyses qui vont permettre de bien démontrer s'il y a susceptibilité ou

non. Les études d'association sont de plus en plus utilisées pour l'étude de traits complexes et semblent même dans plusieurs des cas, être plus efficaces que les analyses de liaison (Risch et Merikangas, 1996; Long et Langley, 1999). Ce genre d'étude compare habituellement la fréquence de l'allèle causal entre le groupe de sujets atteints et le groupe de sujets non atteints (études cas-témoin). Il s'agit d'une analyse statistique simple impliquant seulement une table de contingence 2 par 2. Le principal avantage des études d'association est le fait qu'elles sont moins exigeantes que les analyses de liaisons et qu'elles possèdent une plus grande sensibilité pour détecter les effets génétiques même les plus modestes (Risch et Merikangas, 1996).

CHAPITRE II

MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1 Cohorte étudiée

La cohorte étudiée est constituée de travailleurs de camps forestiers de la compagnie Abitibi Consolidated de Saint-Félicien au SLSJ. L'échantillon est constitué de 252 travailleurs répartis au moment du recrutement dans 5 camps (Vimont, Libéral, Nestaocano, Buade et Myrica). Au moment de la collecte des données, il y avait environ 440 travailleurs dans les camps. L'échantillon représente donc plus de la moitié de la population totale. Les camionneurs, qui transportent le bois vers les usines de transformation, ont été exclus de l'échantillon, puisque ceux-ci ne demeurent pas dans les camps pour la même période que les autres travailleurs. Chaque camp abrite entre 50 et 100 travailleurs et offre, en plus de l'hébergement, le service de cuisine, une salle de conditionnement physique, une infirmerie, ainsi qu'une salle de repos et de loisir. Les horaires de travail sont de cinq jours sur sept et l'exploitation s'effectue normalement entre mai et mars de l'année suivante. Les quarts de travail sont de huit ou douze heures. Les opérations forestières étant maintenant entièrement mécanisées, il ne se fait plus de coupe conventionnelle.

Afin d'assurer la confidentialité des données, la procédure d'encodage numérique, telle que décrite par Gaudet et ses collaborateurs, a été appliquée (1999). Ainsi, tous les échantillons sont codifiés de façon à permettre la consultation du dossier portant le

même code que l'échantillon. Il est possible d'établir un lien entre un numéro et un individu seulement par le personnel du service de santé d'Abitibi Consolidated de Saint-Félicien qui en possède la clef. La présente étude a été approuvée par le comité d'éthique à la recherche du Complexe hospitalier de la Sagamie de Chicoutimi et tous les sujets ont signé un formulaire de consentement pour leur participation à cette étude, (annexes A).

Les données phénotypiques relatives aux sujets proviennent en partie de l'étude réalisée entre 1998 et 2000 (Couillard, 2000). Les renseignements sur les sujets ont été obtenus par des questionnaires concernant leurs habitudes de vie (à l'extérieur et à l'intérieur des camps) (annexes B à D) ainsi que par des mesures pondérales et différentes analyses métaboliques.

L'échantillon est composé en totalité d'hommes, d'âge moyen de 42 ans (± 9 ; étendue 21-65 ans). Depuis les deux dernières décennies, la population de travailleurs présente le même profil. Ils sont beaucoup moins scolarisés que la population générale du SLSJ et plus du quart (28 %) fumaient au moment de la prise de données, ce qui semble ne pas avoir diminué au cours des dernières années, selon le service de santé de la compagnie. En ce qui concerne la pratique d'activité physique, elle est relativement faible dans l'ensemble des camps avec plus de la moitié (61,6 %) des travailleurs qui ont prétendu être sédentaires dans leurs périodes de loisir. Malgré le fait qu'il y ait une salle de conditionnement physique à leur disposition dans chaque camp, ceux-ci ne l'utilisent pratiquement pas. Les salles sont habituellement désertes et rares sont ceux qui en profitent (11,8 %). Une forte proportion des travailleurs présente un surplus de poids, comme en témoigne un IMC moyen de $28 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ et près de 37% des travailleurs qui ont un TT supérieur à 102 cm. En ce qui concerne le profil lipidique de cet échantillon, la moyenne des différents paramètres respecte les valeurs normales, mais se situe, pour la plupart, très près des limites supérieures considérées à risque pour la santé. Le Tableau 3 résume les principales caractéristiques phénotypiques de la cohorte de travailleurs forestiers.

Tableau 3: Caractéristiques phénotypiques reliées à l'obésité dans la cohorte de travailleurs forestiers.

Covariables de l'obésité	Moyenne \pm écart-type	Étendue (Minimum - Maximum)
Âge (ans)	42 \pm 9	21 - 65
Poids (kg)	84,4 \pm 17,6	50,0 - 125,0
Taille (m)	1,7 \pm 0,1	1,5 - 1,9
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	28,0 \pm 4,3	15,7 - 42,3
Tour de taille (m)	0,98 \pm 11,1	0,6 - 1,3
Cholestérol total (mmol/L)	5,0 \pm 0,9	3,1 - 7,9
Triglycérides (mmol/L)	1,7 \pm 1,0	0,6 - 7,3
Cholestérol-HDL (mmol/L)	1,1 \pm 0,2	0,5 - 1,8
Cholestérol-LDL (mmol/L)	3,2 \pm 0,8	0,5 - 5,7
Cholestérol total / HDL-C	4,9 \pm 1,5	2,4 - 12,4
Glycémie à jeun (mmol/L)	5,4 \pm 1,1	4,1 - 19,6
Insuline à jeun (pmol/L)	65,3 \pm 29,5	12,0 - 278,0

Pour l'ensemble des covariables mesurées et par leurs habitudes de vie, il s'agit d'une population considérée à risque de MCV (Couillard, 2000). En effet, on observe une forte prévalence de facteurs de risque de MCV avec plus de la moitié (77 %) des travailleurs qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque, dont 46 % pour lesquels on note la présence de deux facteurs ou plus. La Figure 3 illustre les facteurs de risque rencontrés au sein de cette population ainsi que leur prévalence. L'obésité, déterminée par un IMC ≥ 27 kg/m² (Genest et al., 2003), constitue le facteur de risque le plus fréquent (54,5 %) chez les travailleurs.

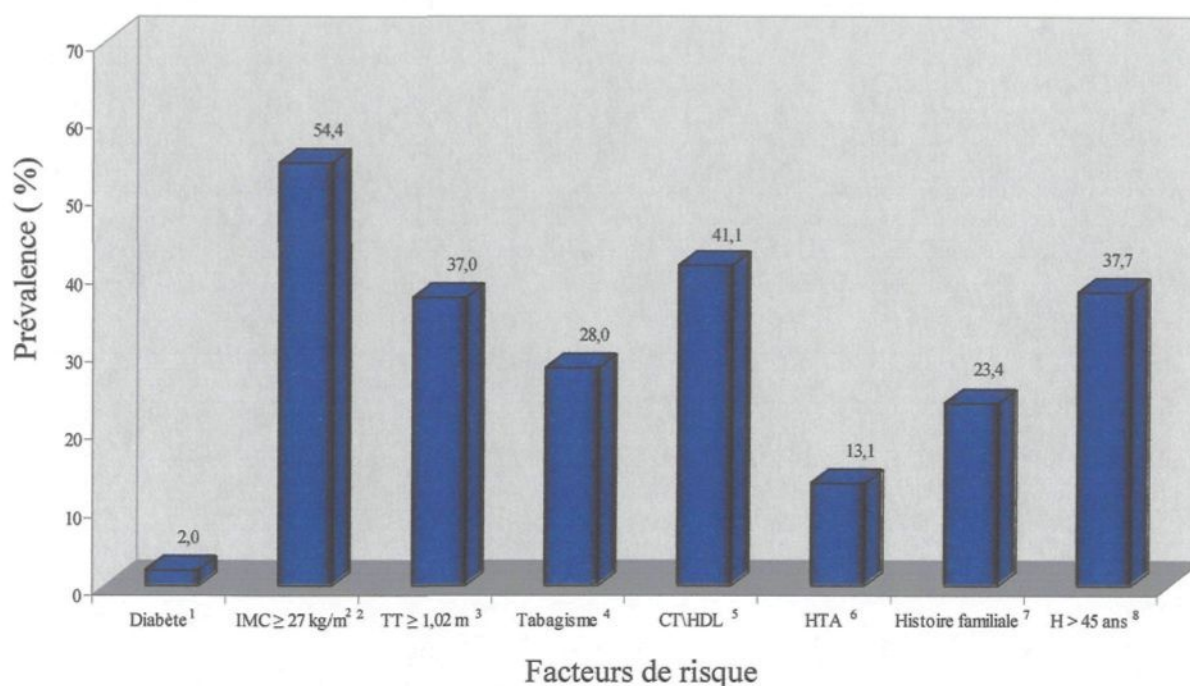


Figure 3 : Prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (MCV) chez les travailleurs forestiers. ¹ Diabète de type 2 (glycémie à jeûn ≥ 7 mmol/L); ² Indice de masse corporelle; ³ Tour de taille; ⁴ Tabagisme (fume quotidiennement); ⁵ Cholestérol total / Cholestérol-HDL $\geq 3,55$; ⁶ Hypertension artérielle (tension systolique ≥ 140 mmHg ou tension diastolique ≥ 90 mmHg); ⁷ Histoire familiale = parenté immédiate ayant déjà présenté une MCV; ⁸ Hommes âgés de plus de 45 ans.

Tous les travailleurs sont originaires de la région du SLSJ (validé par le fichier de population BALSAC) et majoritairement de la portion ou est et nord-ouest du Lac Saint-Jean. La population du SLSJ, de par sa structure génétique particulière, est une population de choix pour l'étude génétique d'un trait complexe comme l'obésité. Cela s'explique par le fait qu'il s'est produit très peu de mélanges ethniques depuis son établissement, dû à des raisons sociales et linguistiques (Bouchard, 1990). Les gens d'une population à effet fondateur partagent un environnement, une culture, une religion et un langage communs, ce qui limite l'influence des paramètres héréditaires dans l'expression clinique de l'affection (Peltonen et al., 2000). Les meilleures populations à effet fondateur pour des études d'association et/ou de liaison entre des facteurs génétiques et des maladies complexes représentent environ de 10 à 25 générations (Jurg Ott, 1991). La population du SLSJ est

âgée de 14 générations, ce qui justifie son utilisation dans ces efforts pour identifier des gènes associés à l'obésité. La région du SLSJ est également très bien documentée en matière démographique de par, entre autre, le fichier BALSAC, ce qui représente un avantage supplémentaire.

2.1.1 Avantage de l'utilisation de cette population

L'originalité de la présente étude réside dans l'utilisation de la population de travailleurs forestiers. En effet, en plus de provenir d'une population à effet fondateur, la cohorte de travailleurs forestiers présente une caractéristique environnementale unique qui en fait une population idéale pour l'étude de traits complexes.

Tel que mentionné précédemment, la composante environnementale est un élément extrêmement important à considérer dans les études de traits complexes. L'utilisation d'une population où tous les individus partagent un environnement similaire, bien que souvent très difficile à réaliser, fait partie des stratégies de choix. Dans le cas de la population de travailleurs forestiers, leur environnement est très bien défini en plus d'être très bien circonscrit. En effet, les sites de coupes étant très éloignés de la ville (une moyenne de 200 km de la ville de Saint-Félicien), les travailleurs demeurent dans les camps pendant la semaine. De ce fait, du lundi au vendredi, ceux-ci partagent un environnement de travail et de résidence similaire et isolé de toutes influences externes. En moyenne, les travailleurs sont affectés au même camp pendant plusieurs années, ce qui fait qu'il existe une certaine stabilité et qu'ils partagent le même environnement pendant une période relativement longue. Depuis les dernières décennies, les opérations forestières se sont entièrement mécanisées. Ainsi, peu importe la machinerie qu'ils opèrent, leur tâche se résume à sensiblement la même chose. Les habitudes alimentaires sont également très semblables d'un travailleur à l'autre. En effet, malgré les efforts qui sont faits afin d'offrir des produits et des menus plus sains, les travailleurs mangent encore en

grande quantité et sont peu ouverts à modifier leur alimentation. Presque la majorité des travailleurs optent pour les repas riches en gras et en sucres (Couillard, 2000).

Avec cette caractéristique environnementale, la population de travailleurs forestiers consiste en une cohorte homogène sous plusieurs aspects (revenu, scolarité et milieu de vie), ce qui permet d'en parler comme étant une population « isolée ». Son utilisation devrait donc permettre d'éliminer ou du moins de diminuer considérablement l'effet de l'environnement sur le développement de l'obésité et ses complications métaboliques et ainsi de mieux juger la part des facteurs génétiques.

2.2 Définition des covariables étudiées

Dans cette section les différentes covariables de l'obésité étudiées dans cette étude sont présentées. Toutes ces covariables constituent des facteurs de risque de MCV et certaines d'entre elles font partie des paramètres mesurés dans un bilan lipidique, soit le cholestérol total, le cholestérol-HDL, le cholestérol-LDL, les TG totaux et le rapport cholestérol total/HDL. La plupart des valeurs seuils appliquées dans cette étude ont été établies selon les normes recommandées dans le dernier guide thérapeutique canadien du groupe de travail sur l'hypercholestérolémie et les autres dyslipidémies publié en octobre 2003 (Genest et al, 2003).

Âge : Âge du sujet au moment de la prise de données.

Poids : Poids du sujet (en kg) au moment de la prise de données.

Taille : Taille du sujet en mètre.

Covariables de l'obésité

Indice de masse corporelle (IMC) : Comme décrit précédemment, l'IMC a été calculé en divisant le poids (en kg) sur le carré de la taille en mètre. En se basant sur les normes du guide thérapeutique canadien (Genest et al., 2003), la valeur déterminant l'obésité a été établie à un $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$.

Tour de taille : Tour de taille du sujet au moment de la prise de données (exprimé en mètre). La valeur seuil correspondant à un risque accru pour la santé a été établie à 1,02 mètre (Genest et al, 2003).

Covariables du métabolisme des lipides

Apolipoprotéine B (apo B) : Les apolipoprotéines représentent la partie protéique des particules qui contiennent et transportent les lipides dans le sang. L'apo B est située dans les particules athérogéniques (contenant le cholestérol LDL, VLDL et les chylomicrons). Pour chacune de ses particules, une seule molécule d'apo B y est associée. Ainsi, la concentration sérique d'apo B reflète le nombre total de particules athérogéniques. Le risque de MCV augmente lorsque le taux d'apo B est supérieur ou égal à 0,90 g/L (Genest et al, 2003).

Cholestérol total : Le cholestérol est utilisé pour différentes fonctions cellulaires et pour la production d'hormones et constitue le paramètre de base du bilan lipidique. Il est en grande partie synthétisé par le foie, une faible part est d'origine alimentaire. Le taux de cholestérol sanguin total représente l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire. Des concentrations de cholestérol supérieures ou égales à 5,2 mmol/L sont considérées à risque pour la santé (Genest et al, 2003).

Triglycérides (TG) : Les triglycérides constituent la principale réserve énergétique de l'organisme et sont stockés dans le tissu adipeux. Le taux de triglycérides dans le sang devrait être inférieur à 1,69 mmol/L (Genest et al, 2003).

Cholestérol-HDL (HDL-C): Le HDL-C correspond à la fraction du cholestérol contenue dans les lipoprotéines de haute densité (HDL). Il constitue la fraction « protectrice » du cholestérol puisque les lipoprotéines de type HDL transportent l'excédent de cholestérol sanguin vers le foie et ainsi participent à son élimination par l'organisme. Des niveaux de HDL supérieurs à 0,90 mmol/L sont considérés comme bénéfiques pour la santé (Genest et al, 2003).

Cholestérol-LDL (LDL-C) : Le LDL-C constitue pour sa part à la fraction de cholestérol contenue dans les lipoprotéines de basse densité (LDL) qui transportent le cholestérol provenant du foie vers les tissus. Il s'agit d'un cholestérol qui a tendance à se déposer au niveau des artères et favorise donc le développement de l'athérosclérose. Le niveau de LDL se déduit à l'aide de la formule de Friedewald (Freidewald et al., 1972) :

$$\text{LDL} = \text{Cholestérol total} - \text{HDL} - \text{Triglycérides}/2,2 \text{ (en mmol/L)}.$$

Il faut cependant préciser que si les triglycérides sont $> 4,6$ mmol/L, quel que soit le niveau du cholestérol total, le LDL ne peut être calculé. Des niveaux de LDL supérieurs ou égaux à 3,40 mmol/L sont considérés à risque pour la santé (Genest et al, 2003).

Cholestérol total / Cholestérol-HDL (CT/HDL): Ce rapport correspond au risque athérogénique et permet de mesurer la proportion du cholestérol néfaste pour la santé par rapport au cholestérol protecteur. Si ce rapport est supérieur à 5,00 le risque athérogène est important (Genest et al, 2003).

Covariables du métabolisme du glucose

Glycémie à jeun : Cette variable correspond à la mesure du taux de glucose sanguin suivant un jeûne de 12 heures et permet de vérifier la présence de diabète en plus d'en mesurer la sévérité. Il est cependant important de préciser que cette mesure doit être combinée à d'autres mesures, incluant une épreuve d'hyperglycémie orale provoquée. Une glycémie à jeun inférieure à 6,1 mmol/L est considérée favorable (OMS, 1999).

Insuline à jeun : L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas qui contribue au maintien du sucre sanguin à un niveau optimum. Son dosage permet d'évaluer l'équilibre glycémique et la capacité sécrétrice du pancréas, mais ne participe pas directement au diagnostic du diabète, ni au contrôle de la maladie. Il est habituellement utilisé comme marqueur de risque de trouble au niveau du métabolisme glucidique. Les valeurs standards varient énormément d'une étude à l'autre et peu s'entendent sur une valeur seuil précise. Dans le cas de la présente étude, le niveau d'insuline indicateur de risque a été établi à 109 pmol/L, tel qu'utilisé par McLaughlin et ses collaborateurs (2003).

2.3 Gènes et polymorphismes étudiés

Un nombre de 36 polymorphismes (SNPs) dans 18 gènes candidats de l'obésité ont été sélectionnés dans le cadre de cette étude. Les gènes ont été ciblés selon leur rôle possible dans l'étiologie de l'obésité et de par leur association avec la maladie démontrée dans plusieurs études et pour différentes populations. Le choix des SNPs s'est fait en premier lieu en se basant sur la littérature les associant avec l'obésité ou ses phénotypes intermédiaires et ceux localisés dans les parties codantes des gènes étaient privilégiés. Certains SNPs ont également été ciblés au niveau du promoteur et des portions non traduites (5'UTR et 3'UTR). Le promoteur est une région reconnue pour être liée à des différences de niveaux d'expression du produit du gène et les portions 5' et 3'UTR, bien que non codantes, contiennent un certain nombre d'éléments régulateurs, incluant les sites

d'initiation, de polyadénylation, dont l'activité peut être influencée positivement ou négativement par un SNP donné (Murthy et al., 1996). Le Tableau 4 présente les SNPs étudiés pour chacun des gènes sélectionnés.

Afin d'assurer une couverture complète des mécanismes ciblés, un certain nombre de gènes participant au même sentier métabolique ont été choisis pour l'analyse génotypique. Vingt-cinq pour cent (9/36) des gènes sélectionnés dans cette étude jouent un rôle dans la prise alimentaire et la dépense énergétique. La loupe de régulation à long terme de la prise alimentaire par la leptine est un exemple de sentier métabolique exploré. La Figure 4 présente la relation existant entre ces différents gènes. Au total, huit gènes impliqués dans ce processus endocrinien ont été étudiés dans cette étude.

Un autre sentier métabolique exploré dans le cadre de cette étude consiste à la production de chaleur par la protéine découplante de type 1 (UCP1). Il s'agit d'un processus permettant de découpler la phosphorylation oxydative (procédé servant à la production d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP)) ce qui résulte en la production d'énergie sous forme de chaleur (Boss et al., 1998). La figure 5 présente les gènes impliqués dans ce processus et illustre la relation existant entre ce sentier métabolique et celui de la régulation de la prise alimentaire en incluant un certain nombre de gènes du métabolisme des lipides qui sont également étudiés dans la présente étude. Les troubles lipidiques étant très reliés au problème d'obésité, un certain nombre de gènes associés au métabolisme des lipides ont donc été étudiés.

Tableau 4 : Gènes de susceptibilité ou de protection et polymorphismes ciblés

Gène Symbole (description)	Position génétique	Fonctions	Polymorphismes		Références
			SNP *	# référence	
ApoE (<i>Apolipoprotéine E</i>)	19q13.2	Impliqué dans le transport du cholestérol et des phospholipides	e2/ e3/ e4	N/D	Lin et Kao, 2003
ADRB2 (<i>Récepteur beta 2 adrénergique</i>)	5q33.1	Impliqué dans la sensibilité de la cellule adipeuse à la lipolyse et la mobilisation des graisses	R16G Q27E	rs1042713 rs1042714	Rosmond et al., 2000 Ellsworth et al., 2002 Ukkola et al., 2001
ADRB3 (<i>Récepteur beta 3 adrénergique</i>)	8p12-p11.2	Impliqué dans la régulation de la lipolyse et de la thermogenèse (métabolisme énergétique)	W64R	rs4994	Clément et al., 1995 Motoyama et al., 1997
AGT (<i>Agiotensinogène</i>)	1q42.2	Impliqué dans le développement hyperplasique des adipocytes	M235T	rs699	Tiago et al., 2002
APM1 (<i>Adiponectine</i>)	3q27.3	Impliquée dans la régulation de l'homéostasie énergétique et dans le métabolisme du glucose et des lipides	R112C	N/D	Comuzzie et al., 2001 Stumvoll et al., 2002
FABP2 (<i>Fatty Acid Binding Protein 2</i>)	4q26	Protéine cytoplasmique impliquée dans le transport et le métabolisme des acides gras intracellulaires	A54T	rs1799883	Berthier et al., 2001 Damcott et al., 2003
GHRL (<i>Ghreline</i>)	3p25.3	Produit par le système digestif et induit l'appétit par l'intermédiaire du NPY et de l'AGRP	R51Q L72M	N/D rs696217	Ukkola et al., 2001
LDLR (<i>Récepteur des LDL</i>)	19p13.2	Régule le cholestérol sérique en le liant au LDL et en induisant son endocytose (principalement au niveau du foie)	W66G	N/D	Mattevi et al., 2000
LEP (<i>Leptine</i>)	7q32.1	Hormone impliquée dans la régulation de la prise alimentaire + dépense énergétique à long terme	R105W V110M	N/D rs1800564	Strobel et al., 1998
LEPR (<i>Récepteur de la leptine</i>)	1p31.2	Récepteur de la leptine, facteur de l'obésité	Q223R	rs1137101	Chagnon et al., 1999 Rosmond et al., 2000
LPL (<i>Lipase lipoprotéique</i>)	8p21.3	Enzyme clef de la lipolyse Hydrolyse les triglycérides des chylomicrons circulants et les VLDL	D9N	rs1801177	Gerdes et al., 1997 Humphries et al., 1998 Ruel et al., 2002 Morabia et al., 2003
			G188E	N/D	
			P207L	N/D	
			N291S	rs268	
			V370M	rs298	
			A427T	rs5934	
			S447X	rs328	
			T1973C	rs3289	
PPARα (<i>Peroxisome proliferated-activated receptor alpha</i>)	22q13.31	Participe principalement à la régulation du métabolisme lipidique au niveau hépatique.	L162V	rs1800206	Evans et al., 2001 Kersten, 2002

Tableau 4 : Gènes de susceptibilité ou de protection et polymorphismes (SNPs) ciblés (suite)

Gène Symbole (description)	Position génétique	Fonctions	Polymorphismes		Références
			SNP *	# référence	
PPARγ2 (<i>Peroxisome proliferated-activated receptor gamma2</i>)	3p25.2	Régulateur principal de la différenciation adipocytaire et de l'homéostasie du glucose	P12A P113Q C1431T	1801282 1800571 rs3856806	Vohl et al., 2000 Meirhaeghe et al., 2002 Doney et al., 2002
MC3R (<i>Récepteurs aux mélanocortines de type 5</i>)	20q13.31	Impliqué dans la régulation de la prise alimentaire	T6K V81I I183N	rs3746619 rs3827103 N/D	Hani et al., 2001
MC4R (<i>Récepteur aux mélanocortines de type 4</i>)	18q21.32	Rôle important dans l'homéostasie énergétique et récepteur central dans la régulation de la prise alimentaire par la leptine	V103I	rs2229616	Vaisse et al., 1999 Rosmond et al., 2001
NPY (<i>Récepteur des neuropeptides Y</i>)	7p15.3	Rôle important dans la régulation hypothalamique de la prise alimentaire et de la balance énergétique	L7P L22M	rs16139 rs5571	Mattevi et al., 2002
TNFα (<i>Tumour necrosis factor alpha</i>)	6p21.3	Cytokine proinflammatoire ayant une action entre autre sur le métabolisme des lipides et la résistance à l'insuline	R29R- G/T C/T- promoteur	rs2228088 rs2515924	Fernandez-Real et al., 1997 Pauzova et al., 2000
ucp1 (<i>Protéine découplante de type 1</i>)	4q31.1	Découple phosphorylation oxydative de l'ATP = perte d'énergie sous forme de chaleur	M229L	rs2270565	Mori et al., 2001

* e2=allèle ϵ 2; ϵ 3=allèle ϵ 3; ϵ 4=allèle ϵ 4; R16G=remplacement d'une arginine par une glycine au codon 16; Q27E=remplacement d'une glutamine par un acide glutamique au codon 27; W64R=Remplacement d'une tryptophane par une arginine au codon 64; M235T=remplacement d'une méthionine par une thréonine au codon 235; R112C=remplacement d'une arginine par une cytosine au codon 112; A54T=remplacement d'une alanine par une thréonine au codon 54; R51Q=remplacement d'une arginine par une glutamine au codon 51; L72M=remplacement d'une leucine par une méthionine au codon 72; W66G=remplacement d'une tryptophane par une glycine au codon 66; R105W=remplacement d'une arginine par une tryptophane au codon 105; V110M=remplacement d'une valine par une méthionine au codon 110; Q223R=remplacement d'une glutamine par une arginine au codon 223; D9N=remplacement d'un acide aspartique une asparagine au codon 9; G188E=remplacement d'une glycine par une au codon 188; P207L=remplacement d'une proline par une leucine au codon 207; N291S=remplacement d'une asparagine par une sérine au codon 291; V370M= remplacement d'une valine par une méthionine au codon 370; A427T=remplacement d'une alanine par une thréonine au codon 427; S447X=remplacement d'une sérine par un codon stop au codon 447; T1973C=remplacement d'une thymine par une cytosine au nucléotide 1973; L162V=remplacement d'une leucine par une valine au codon 162; P12A=remplacement d'une proline par une adénine au codon 12; P113Q=remplacement d'une proline par une glutamine au codon 113; C1431T=remplacement d'une cytosine par une thymine au nucléotide 1431; T6K=remplacement d'une thréonine par une lysine au codon 6; V81I=remplacement d'une valine par une isoleucine au codon 81; I183N=remplacement d'une isoleucine par une asparagine au codon 183; V103I=remplacement d'une valine par une isoleucine au codon 103; L7P=remplacement d'une leucine par une proline au codon 7; L22M=remplacement d'une leucine par une méthionine au codon 22; R29R=remplacement d'une guanine par une thymine résultant en une mutation silencieuse au codon 29; C/T-promoteur=remplacement d'une cytosine par une thymine dans la région du promoteur; M229L=remplacement d'une méthionine par une leucine au codon 229.

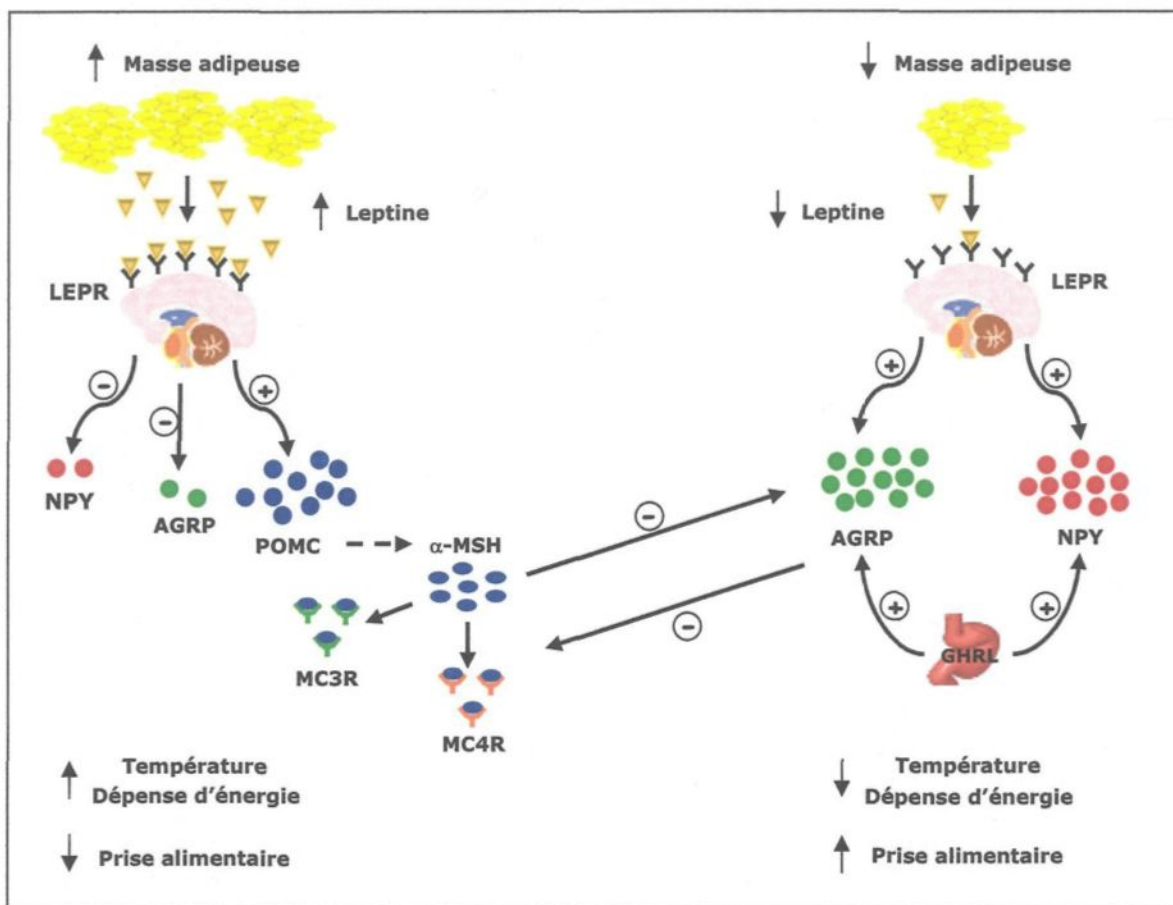


Figure 4 : Schéma de la loupe de régulation à long terme de la prise alimentaire et de la dépense énergétique par la leptine. La leptine (LEP) est une hormone impliquée dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. Elle est produite par les adipocytes, sécrétée proportionnellement au contenu lipidique du tissu adipeux et se lie à ses récepteurs (LEPR) situés principalement au niveau de l'hypothalamus (Schwartz et al., 2000). Une élévation des niveaux de leptine due à un important contenu lipidique entraîne une diminution de la prise alimentaire. La leptine agit également sur diverses populations neuronales synthétisant des neuropeptides impliqués dans la régulation de la balance énergétique et également de la prise alimentaire. Le neuropeptide Y (NPY) et la protéine agouti (AGRP) (antagoniste du MC4R) sont dits « orexigènes » car ils stimulent la prise alimentaire (Wilson et al., 1999). La pro-omiomélanor cortine (POMC) et le produit de son clivage, l'*alpha melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH), qui se lie aux récepteurs de mélanocortines de type 3 (MC3R) et de type 4 (MC4R), sont anorexigènes puisqu'ils inhibent la prise alimentaire et la dépense énergétique (Schwartz et al., 2000). L'hormone ghréline (GHRL), sécrétée par l'estomac, augmente la prise alimentaire en stimulant la sécrétion et l'activité du NPY et de l'AGRP (Jegou et al., 2003).

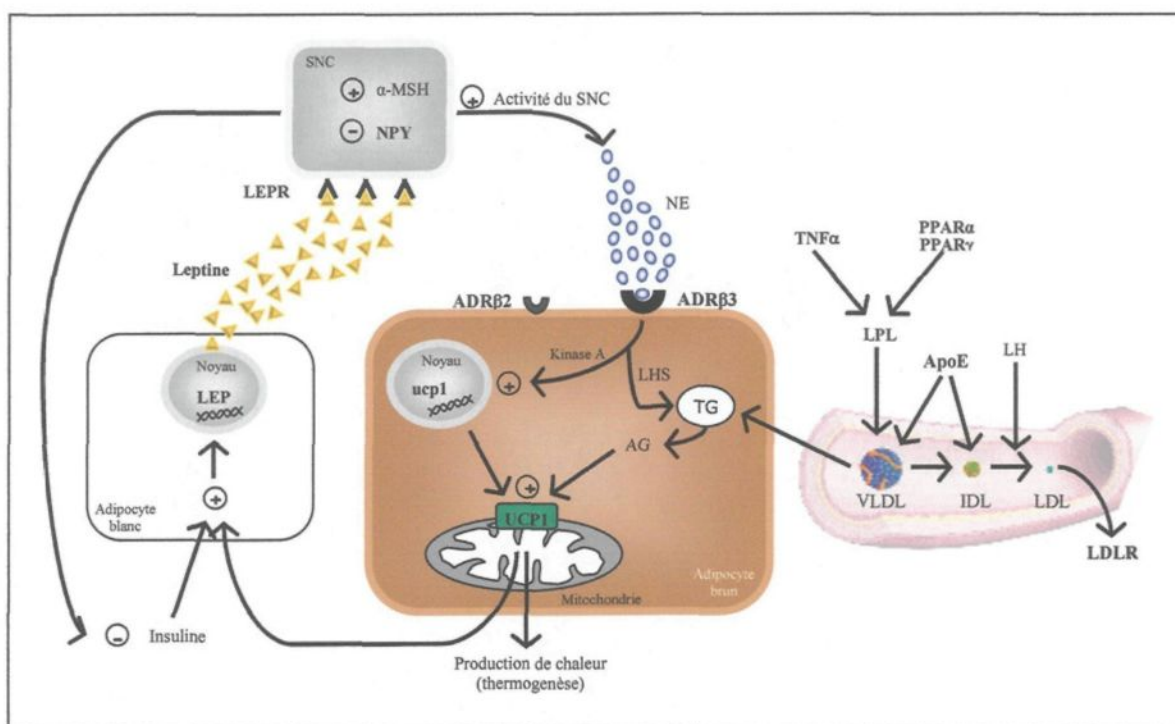


Figure 5 : Schéma du mécanisme de production de chaleur par la protéine découplante de type 1 (UCP1), le tout en interaction avec la loupe de régulation de la leptine et certains gènes du métabolisme des lipides. Les gènes en caractère gras indiquent ceux étudiés dans le présent mémoire. La UCP1 est une protéine exprimée au niveau des mitochondries des adipocytes bruns et impliquée dans le processus de production d'énergie sous forme de chaleur (thermogenèse) (Boss et al., 1998). La sécrétion de norépinéphrine (NE), au niveau du système nerveux central (SNC), est stimulée entre autre par la sécrétion d'hormones impliquée dans la régulation de la prise alimentaire, comme l'*alpha melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH). Elle se lie au récepteur bêta adrénergique de type 3 (ADR β_3), son principal récepteur dans ce processus. Une fois la NE liée, ceci enclenche une cascade menant à la stimulation de la transcription du gène *ucp1*. La protéine UCP1 est exprimée au niveau de la membrane interne des mitochondries (Palou et al., 1998). L'activation du récepteur bêta adrénergique de type 2 (ADR β_2) augmente également l'expression de la UCP1 mais de façon plus modeste. Une fois transcrite, la UCP1 est impliquée dans un mécanisme qui découple la phosphorylation oxydative en faisant entrer à nouveau des protons dans la matrice mitochondriale (thermogenèse) (Palou et al., 1998). Ce processus semble activé entre autres par les acides gras (AG) qui servent à la fois de signal intracellulaire et de carburant pour la thermogenèse. Ceux-ci peuvent provenir de l'hydrolyse par la lipase hormono-sensible (LHS) des triglycérides (TG) des réserves endogènes. Durant une stimulation adrénergique chronique, le tissu adipeux brun obtient les AG du plasma, via la lipoprotéine lipase (LPL) qui hydrolyse les TG des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) (Palou et al., 1998). Les résidus de VLDL correspondent aux lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) qui peuvent voir leur contenu en TG hydrolysé par la lipase hépatique (LH), ce qui mènera à la formation de lipoprotéine de faible densité (LDL) qui seront captés entre autres par les récepteurs de LDL (LDLR) (Gagné et Gaudet, 1997; Zambon et al., 2003). L'apolipoprotéine E est impliquée dans le catabolisme des lipoprotéines par sa capacité à se lier à des récepteurs cellulaires spécifiques (Davignon, 2002). La UCP1, tout comme l'insuline, serait également impliquée dans le régulation de la prise alimentaire en stimulant la production de leptine, ce qui mènerait à la sécrétion de NE par le SNC. Les *Peroxisome proliferated-activated receptor alpha* (PPAR α) et *Peroxisome proliferated-activated receptor gamma2* (PPAR γ 2), deux facteurs de transcription, et le *tumour necrosis factor alpha* (TNF α), pour leur part, sont des modulateurs de l'activité de la LPL (Fried et Zehner, 1989; Li et al., 2002). Cette figure est adaptée de Palou et al. (1998) et de Gagné et Gaudet (1997).

2.4 Extraction d'ADN

L'acide désoxyribonucléique (ADN) a été extrait à partir des culots sanguins par la technique d'extraction d'ADN génomique QIAGEN® Genomic-tip 100/G (#13343). Le principe de cette technique repose sur l'utilisation de différents types tampons servant d'abord à briser les membranes cellulaires et nucléaires. L'ADN est ensuite purifié au moyen d'une colonne de résine dont le rôle premier est de retenir l'ADN pendant des lavages subséquents. L'ADN purifié est finalement récupéré à l'aide d'un tampon éluant.

2.5 Techniques de génotypage

À partir des échantillons d'ADN, l'évaluation génotypique des sujets a été réalisée. Un nombre de 252 échantillons d'ADN ont été génotypés pour chacun des variants sélectionnés. Le génotypage a été effectué à l'aide de deux techniques, soit la technique de longueur des fragments de restriction (RFLP) (Wyman et White, 1980) et la technique de fluorescence par polarisation (FP) (Kwok, 2002). La majorité des SNPs ont été analysés par cette dernière technique.

La technique RFLP repose sur l'utilisation d'enzymes de restriction qui reconnaissent une séquence d'ADN précise et qui ont la capacité de couper le brin d'ADN au niveau de cette séquence. Le brin amplifié, une fois digéré par un enzyme de restriction précis, peut présenter trois possibilités de patron correspondant chacun à un des génotypes possibles (Fushimi et al., 1997).

Pour sa part, la technique FP est relativement simple et permet de réaliser du génotypage à haut débit, puisqu'elle emploie des plaques de 384 puits. Il s'agit d'une technique basée sur l'observation que lorsqu'une molécule fluorescente est excitée par une lumière blanche polarisée, la fluorescence qui est émise est également polarisée (Perrin, 1926). La méthodologie consiste en une amplification finale de la base ciblée seule et ce, à

l'aide d'un marqueur fluorescent. Ainsi, selon la fluorescence mesurée, il est possible de déterminer le génotype de chaque échantillon (Kwok, 2002).

2.6 Analyse statistique

L'analyse statistique se divise en trois parties : le calcul des fréquences alléliques, la vérification de l'équilibre Hardy-Weinberg (ÉHW) et les analyses d'association (*Odds ratios*).

2.6.1 Fréquences alléliques

La fréquence d'un allèle « p » est égale au rapport du nombre d'allèles « p » sur le nombre total d'allèles au locus considéré dans une population (Griffiths et al., 1997). Corollairement, elle est égale à la fréquence des homozygotes pour cet allèle, augmentée de la moitié de la fréquence des hétérozygotes.

Le calcul des fréquences alléliques a été effectué selon les formules suivantes :

Où : p = fréquence de l'allèle « normal » (fréquent dans la population)

q = fréquence de l'allèle « muté »

N = nombre d'individus génotypés

HN = nombre d'individus homozygotes l'allèle normal

Htz = nombre d'individus hétérozygotes

HM = nombre d'individus homozygotes pour la mutation

$$p = \frac{(2 \times HN) + (Htz / 2)}{2N}$$

$$q = \frac{(2 \times HM) + (Htz / 2)}{2N}$$

2.6.2 Vérification de l'équilibre Hardy-Weinberg

L'équilibre de Hardy-Weinberg (ÉHW), aussi appelée équilibre panmictique, a été mis en évidence au début du XX^e siècle par les chercheurs, Hardy et Weinberg et constitue le modèle théorique central de la génétique des populations. Selon la loi de HW, les fréquences alléliques restent stables de génération en génération dans une population diploïde idéale (où les unions se font au hasard) et ne dépendent que des fréquences de la génération initiale. De plus, les fréquences génotypiques ne dépendent que des fréquences alléliques (Hartl et Clark, 1997). Ainsi, à partir des fréquences alléliques obtenues dans une population et en supposant que cette population répond aux conditions de l'ÉHW, il est possible de calculer les fréquences génotypiques attendues. On vérifie ensuite l'hypothèse d'équilibre à l'aide d'un test du Chi-deux qui consiste à mesurer l'écart qui existe entre fréquences génotypiques observées avec les fréquences génotypiques attendues et à tester si cet écart est suffisamment faible pour être attribuable au hasard (Scherrer, 1984). À partir de la valeur de Chi deux obtenue, on détermine la probabilité correspondant à 1 degré de liberté (ddl). On détermine normalement le nombre de ddl par la formule $K - 1$, où k consiste au nombre de classes qui dans le cas présent, correspond au trois génotypes possibles. Dans le cas où l'on détermine les fréquences génotypiques à partir des fréquences alléliques observées, comme c'est le cas dans la présente étude, on soustrait 1 degré supplémentaire. Une probabilité supérieure à 0,05 (5 %) signifie que les différences existant entre les fréquences génotypiques observées et attendues sont donc dues au hasard. Le polymorphisme est donc en ÉHW. En deçà de cette valeur, on suppose que d'autres forces sont en cause.

2.6.3 Analyses d'association (*Odds ratio*)

Les associations ont été vérifiées par des analyses de régression logistiques à l'aide du logiciel SPSS, version 11.5 pour Windows. Une étude d'association a pour but principal de vérifier la relation existant entre la covariable étudiée et le gène d'intérêt (Khoury et al., 1993). Le groupe des sujets atteints était toujours composé,

pour chacune des covariables étudiées, des individus se situant dans l'intervalle considéré à risque pour la santé. Ce type d'analyse peut être problématique lorsqu'elle est appliquée à un trait complexe parce qu'il peut être parfois difficile de trouver le modèle précis qui explique adéquatement le patron de transmission (Lander et Schork, 1994). Dans le cadre de la présente étude, les covariables de l'obésité et qui lui sont reliées ont préalablement été corrigées pour l'âge des sujets et toutes les analyses ont été réalisées en tenant compte des variables susceptibles de venir modifier l'expression du phénotype étudié. Ces variables ont été traitées en tant que variables continues. Une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Dans certains cas, une série d'analyses de régression multivariées ont également été réalisées. Il s'agit d'effectuer une première analyse avec un modèle de base et d'y ajouter successivement les variables susceptibles d'être impliquées dans l'expression du phénotype. Ce genre d'analyse est utile lorsque l'on veut vérifier l'effet de l'allèle muté associé à la présence des différentes variables et si son influence sur le phénotype est indépendante ou non d'autres variables.

2.6.4 Analyses statistiques supplémentaires

Dans certains cas, des analyses statistiques supplémentaires aux analyses d'association proprement dites ont été effectuées afin de vérifier ou valider des hypothèses concernant les résultats obtenus. Le test- t de Student bilatéral à deux échantillons indépendants (independant simple t-test) a été utilisé. Ce genre d'analyse permet de vérifier si les moyennes de différents groupes de populations sont identiques. Si la différence entre les moyennes des échantillons est élevée par rapport à la variabilité estimée à l'intérieur des populations, alors les moyennes des populations ne sont vraisemblablement pas identiques (Scherrer, 1984). Ce test suppose que les données proviennent de populations distribuées normalement et nécessite que les variances des différents groupes soient égales (Scherrer, 1984).

L'égalité des variances des populations d'origine a été vérifiée à l'aide du test de Levene ($\alpha=0,05$).

CHAPITRE III

RÉSULTATS

Deux cent cinquante deux ($n=252$) échantillons d'ADN de travailleurs forestiers de la compagnie Abitibi Consolidated de Saint-Félicien ont été génotypés dans cette étude. Le taux de réussite de génotypage pour l'ensemble des variants (SNPs) analysés, techniques confondues, est de 97 %. Seul le variant R16G du ADR β 2, génotypé par la technique de longueur des fragments de restriction (RFLP), a présenté un taux de réussite inférieur à 95 %. Les deux techniques de génotypage utilisées, soit la fluorescence par polarisation et la technique de longueur des fragments de restriction, ont présenté une efficacité similaire, avec respectivement 97,8 % et 97,5 % de taux de réussite.

3.1 Fréquences alléliques et équilibre Hardy-Weinberg

Le Tableau 5 illustre les fréquences alléliques de tous les variants génétiques analysés au sein de la population de travailleurs forestiers.

Tableau 5 : Fréquences des allèles mutés pour les 35 variants génotypés et pour les isoformes de l'apo E dans la cohorte de travailleurs forestiers.

Gène	Variants	Fréquence allélique dans la population de travailleurs (%)	Fréquence allélique dans les populations caucasiennes (%)
Apo E	e2	13,8	8,0 ¹
	e3	74,8	77,0 ¹
	e4	11,3	15,0 ¹
ADRB2	R16G	39,3	37,9 ²
	Q27E	29,0	44,7 ²
ADRB3	W64R	10,9	14,4 ²
AGT	M235T	38,7	42,0 ³
APM1	R112C	0,0	N/D
FABP2	A54T	25,8	29,0 ⁴
GHRL	R51Q	0,0	1,6 ⁵
	L72M	11,1	18,3 ²
LDLR	W66G	1,2	N/D
LEP	R105W	0,0	N/D
	V110M	0,0	N/D
LEPR	Q223R	44,2	43,1 ⁶
LPL	D9N	2,6	1,0 - 2,0 ⁷
	G188E	0,2	0,02 - 0,1 ⁷
	P207L	0,8	1,0 ⁸
	N291S	1,0	0,5 - 3,6 ⁷
	V370M	0,0	N/D
	A427T	0,0	2,5 ⁹
	S447X	9,7	12,2 ¹⁰
	T1973C	3,8	N/D
PPARα	L162V	7,9	6,0 ¹¹
PPARγ2	P12A	14,3	11,1 ²
	P113Q	0,0	N/D
	C1431T	13,8	13,3 ¹²
MC3R	T6K	6,6	25,8 ²
	V81I	6,7	26,0 ²
	I183N	0,0	N/D
MC4R	V103I	3,4	2,6 ²
NPY	L7P	0,0	N/D
	L22M	0,0	2,1 ²
TNFα	R29R	0,0	2,9 ²
	5'UTR-C/T	0,0	N/D
ucp1	M229L	6,7	8,2 ²

¹ Mahley et Rall, 2000; ² NCBI-SNPs Database; ³ Gleiberman, 2001; ⁴ Pihlajamäki et al., 1997; ⁵ Hinney et al., 2002; ⁶ Quinton et al., 2001; ⁷ Wittrup et al., 1999; ⁸ Ruel et al., 2003; ¹¹ Evans et al., 2001; ¹² Meirhaeghe et al., 1998)

Douze variants génétiques, parmi les 36 génotypés, étaient non polymorphes dans la population de travailleurs forestiers et quatre avaient une fréquence allélique inférieure à 2,5 %. Si aucun allèle muté n'était détecté après le génotypage du tiers de l'échantillon, l'analyse du variant prenait fin et celui-ci était classifié comme étant non polymorphe au sein de la population de travailleurs forestiers. Ainsi, 25 SNPs présentaient une fréquence supérieure ou égale à 2,5 %, ce qui représente plus de la moitié des polymorphismes génotypés. Afin de vérifier si les variants étaient en ÉHW dans la population de travailleurs forestiers, des tests de Chi deux (χ^2) ont été effectués.

Tous les variants, à l'exception de deux, respectent la loi de l'ÉHW (Annexe E). Les polymorphismes E27G du ADR β 2 et Q223R du gène du LEPR présentent respectivement une probabilité de $1,5641 \times 10^{-22}$ et 0,0196, ce qui se situe en dessous de la limite inférieure d'acceptation de l'ÉHW (0,05). Le variant R16G, également du gène ADR β 2, se situe très près de la limite d'acceptation.

3.2 Analyses d'association (*Odds ratio*)

Après avoir vérifié l'ÉHW, des analyses d'association ont été réalisées entre les variants de fréquence allélique supérieure ou égale à 2,5 % et les différentes covariables de l'obésité. Le Tableau 6 présente les résultats significatifs obtenus suite à ces analyses. Les variants de susceptibilité et ceux de protection sont présentés séparément.

Tableau 6 : Associations significatives entre les variants (SNPs) et les sous-phénotypes de l'obésité.

A- Variants de protection

Gène	Variant	Taux de porteur moyen (%)		Covariable	Odd ratio	Valeur p
		Littérature	Cohorte			
Apo E	ε2	15,36	26,2	Apo B \geq 0,90 g/L ^a	0,471	0,011
FABP2	A54T	54,30	50,0	Cholestérol-HDL \leq 0,90 mmol/L ^b	0,385	0,013
				CT/HDL \geq 5,00 ^b	0,420	0,014
LEPR	Q223R	68,6	65,1	Glucose \geq 6,1 mmol/L ^a	0,274	0,014
LPL	S447X	24,48	20,2	Triglycérides \geq 1,69 mmol/L ^a	0,426	0,022
	T1973C	N/D	7,7	Cholestérol-LDL \geq 3,40 mmol/L ^b	0,275	0,050

B- Variants de susceptibilité

Gène	Variant	Taux de porteur moyen (%)		Covariable	Odd ratio	Valeur p
		Littérature	Cohorte			
Apo E	ε2	15,36	26,2	Triglycérides \geq 1,69 mmol/L ^a	1,991	0,026
LPL	D9N	1,6 à 4,4	5,2	Cholestérol-HDL \leq 0,90 mmol/L ^b	5,714	0,012
				Triglycérides \geq 1,69 mmol/L ^a	3,561	0,047
	T1973C	N/D	7,7	Cholestérol-HDL \leq 0,90 mmol/L ^b	3,952	0,020
				Glucose \geq 6,1 mmol/L ^a	4,570	0,019

^a:Les valeurs sont obtenues en tenant compte de l'âge du sujet et l'indice de masse corporelle en valeur continue.

^b:Les valeurs sont obtenues en tenant compte de l'âge du sujet, l'indice de masse corporelle, les taux de triglycérides et de glucose.

L'ensemble des résultats des analyses d'association est présenté aux annexes F et G. Étant donné le faible nombre d'individus homozygotes pour l'allèle muté pour la majorité des variants, les homozygotes et les hétérozygotes ont été regroupés. Puisque plusieurs variables pouvaient potentiellement affecter l'expression des phénotypes étudiés, les analyses de régression ont été réalisées en tenant compte de ces variables, dont la présence

de l'allèle muté, l'âge du sujet, l'IMC, les niveaux de triglycérides et de cholestérol plasmatique ainsi que les concentrations de glucose et d'insuline à jeun. Un nombre de 8 variants ont été associés à des phénotypes reliés aux complications métaboliques de l'obésité. Les taux de porteur moyen selon la littérature de même que dans la cohorte sont présentés dans ce tableau.

Association avec des covariables de l'obésité

Aucune association n'a été démontrée entre les variants étudiés et la présence d'un IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ou d'un tour de taille $\geq 1 \text{ m}$. Par contre, on note une tendance (OR=1,824; Valeur $p=0,071$) à présenter un IMC supérieur à 27 kg/m^2 chez les individus porteurs du variant S447X de la lipoprotéine lipase (annexe F). Ainsi, ce résultat a mené à la construction de différents modèles multivariés de régression dans le but de vérifier l'impact de ce variant sur l'IMC selon la présence de différentes variables ajoutées successivement au modèle de base. Le Tableau 7 présente les résultats de cette analyse.

Associations à différentes variables du bilan lipidique

L'allèle $\epsilon 2$ de l'apo E a été associé à des niveau bas d'apo B (OR =0,471; $p=0,011$) ainsi qu'à une hypertriglycémie (OR=1,991; $p=0,026$). Trois variants (D9N, S447X et T1973C) de la LPL ont également été associés avec des covariables du métabolisme des lipides, dont un (S447X) s'avère protecteur. En effet, les individus porteurs de l'allèle 447X présentent des taux plus bas de TG (OR=0,426; $p=0,022$), alors que le variant D9N est associé à une hypertriglycémie et de faibles niveaux de HDL. Pour ce qui est du variant T1973C, celui est associé à des taux bas de HDL.

Associations avec des covariables du métabolisme du glucose

Deux variants ont été associés à la glycémie à jeun. Alors que la mutation Q223R du gène LEPR est associé à une faible glycémie à jeun (OR=0,274; $p=0,014$) et s'avère protecteur, le variant T1973C est associé à un plus grand risque de souffrir d'hyperglycémie (OR=4,570; $p=0,019$).

3.3 Analyses statistiques supplémentaires

Variant S447X du gène LPL et IMC

Puisqu'une tendance à présenter une $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ était observée chez les individus porteurs de l'allèle 447X de la LPL, une analyse de régression multivariée a été réalisée. Le modèle de base tient en compte l'âge du sujet et la présence de l'allèle muté. Ainsi, entre chacune des analyses, on ajoute une variable au modèle, ce qui permet d'observer l'impact de cette variable ajoutée sur le phénotype étudié selon la présence de l'allèle muté. De ce fait, il est possible de déterminer si l'influence qu'exerce l'allèle muté sur le phénotype est sous l'influence d'une autre variable ou si l'effet est dû uniquement à la présence de cet allèle.

Tableau 7 : Analyses de régression multivariée du risque de présenter un indice de masse corporelle supérieure à 27 kg/m² associé à la présence de l'allèle 447X de la lipoprotéine lipase (LPL).

Variable	Modèle 1* (S447X) <i>Odds ratio</i>	Modèle 2 (Modèle 1 + CT) <i>Odds ratio</i>	Modèle 3 (Modèle 2 + Glucose) <i>Odds ratio</i>	Modèle 4 (Modèle 3 + TG) <i>Odds ratio</i>
S447X	1,824	1,785	1,787	2,139
95 % CI	[0,949-3,505]	[0,926-3,438]	[0,928-3,442]	[1,016-3,917]
Valeur p	0,071	0,083	0,083	0,028
CT		1,201	1,179	0,946
95 % CI		[0,926-1,618]	[0,868-1,601]	[0,738-1,244]
Valeur p		0,229	0,291	0,744
Glucose			1,075	0,958
95 % CI			[0,820-1,411]	[1,324-2,941]
Valeur p			0,600	0,948
TG				1,973
95 % CI				[1,324-2,941]
Valeur p				0,001

* La variable étudiée, soit l'indice de masse corporelle a été corrigée pour l'âge des sujets. CT = Cholestérol total $\geq 5,2$ mmol/L; Glucose = Glycémie à jeun $\geq 6,1$ mmol/L; TG = Triglycérides $\geq 1,69$ mmol/L.

Comme illustré par le modèle 1, on remarque une tendance entre le variant S447X et l'IMC (OR=1,824; p=0,071). Les niveaux de cholestérol total (modèle 2) et la glycémie à jeun (modèle 3) n'exercent aucun effet sur l'expression du phénotype d'obésité et viennent même atténuer légèrement l'effet de l'allèle 447X sur l'IMC. L'association entre le variant et l'IMC devient significative uniquement dans le dernier modèle soit, lorsque les triglycérides sont introduits dans les modèles d'analyses.

Effet combiné du variant D9N et de l'obésité sur les niveau de HDL

Les analyses d'association démontrent que les individus porteurs de l'allèle 9N du gène de la LPL ont un risque plus élevé de présenter des concentrations de HDL-C inférieures à 0,90 mmol/L. Afin de vérifier si l'effet de ce polymorphisme sur les niveaux de HDL-C était accentué par la présence d'obésité, les travailleurs ont été divisés en 4 groupes selon la présence ou l'absence d'obésité et de l'allèle muté 9N. La Figure 6 présente le résultat des cette analyse.

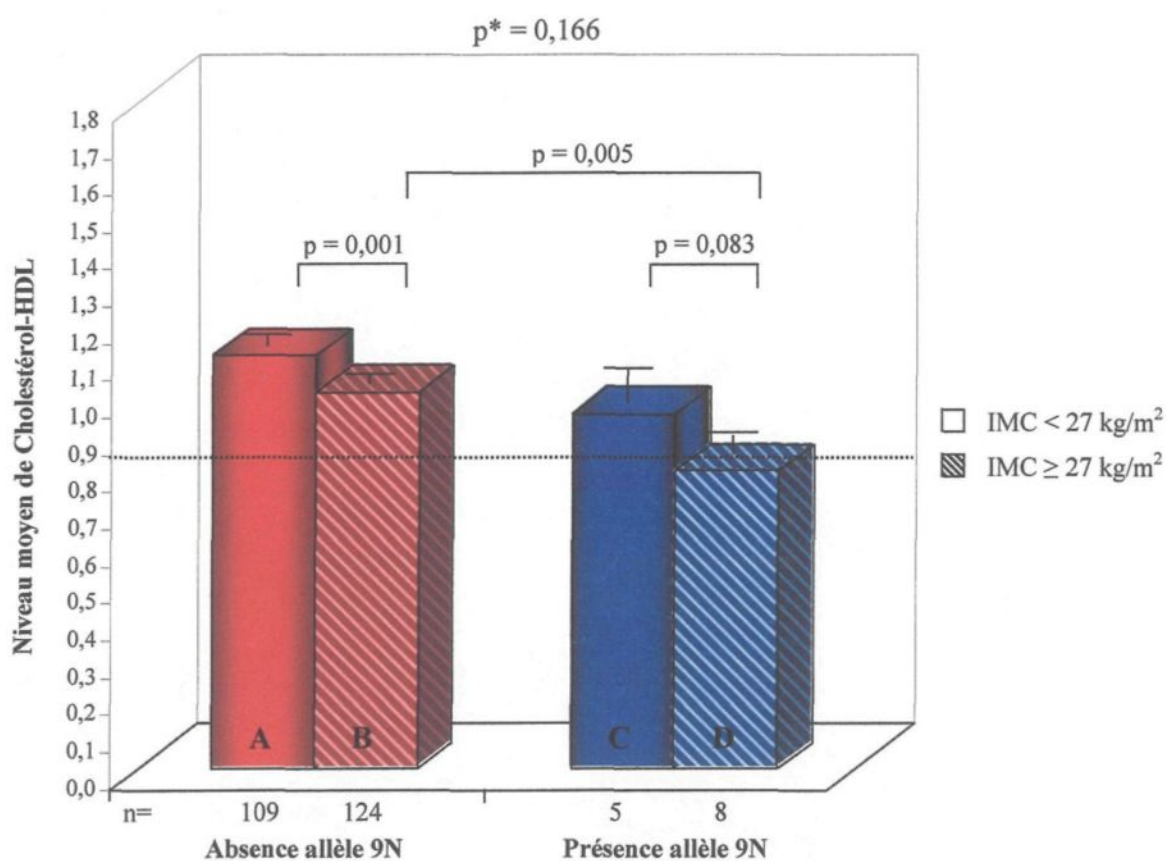


Figure 6 : Impact du polymorphisme D9N de la lipoprotéine lipase et de la présence d'obésité ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) sur les niveaux de cholestérol-HDL.

Sur un total de 246 sujets génotypés pour ce variant, 109 travailleurs sont homozygotes normaux pour le SNP et présentent un IMC normal (groupe A ou groupe contrôle) tandis que 8 travailleurs sont à la fois obèses et porteurs de l'allèle 9N. Le nombre de travailleurs qui sont ou bien porteurs de l'allèle 9N (groupe C) ou bien qui présentent un $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ (groupe D) est respectivement de 5 et 124. La limite inférieure normale (0,90 mmol/L) de HDL est indiquée par la ligne pointillée. La valeur p^* (0,166) indique le niveau de signification de l'interaction des deux facteurs en tenant en compte l'âge des sujets, des niveaux de TG et de la glycémie à jeun. Malgré que cette valeur ne soit pas statistiquement significative, on peut quand même constater l'effet de la mutation et de l'obésité sur les niveaux de HDL. En effet, par ce graphique, on remarque que la moyenne de HDL diminue graduellement chez les individus obèses (groupe B), suivis des individus porteurs de l'allèle 9N (groupe C). Les travailleurs qui présentent les deux facteurs ont les niveaux de HDL les plus bas, soit sous la valeur seuil considérée à risque. Un « t-test » a été effectué afin de comparer la moyenne de HDL de chacun des groupes. Toutes les moyennes ont été comparées entre elles par un test- t de Student bilatéral et seules les valeurs p significatives sont présentées dans le graphique. On observe d'abord une différence significative ($p=0,005$) des niveaux de HDL entre les sujets contrôles et les sujets porteurs de la mutation. Cette diminution est encore plus grande lorsque les individus souffrent en plus d'obésité. Les individus porteurs de l'allèle 9N et qui souffrent d'obésité ont des niveaux de HDL significativement ($p=0,005$) plus bas par rapport à ceux qui sont uniquement porteurs de l'allèle muté.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

4.1 Fréquences alléliques et équilibre Hardy-Weinberg

Plus de la moitié des polymorphismes (20/36) (Tableau 5) qui ont été génotypés dans cette étude présentent une fréquence allélique supérieure ou égale à 2,5 % dans la population de travailleurs forestiers. Selon un calcul de puissance statistique, une fréquence allélique de 2,5 % est suffisante pour observer des associations dans une étude de type « cas-témoins » utilisant 200 individus atteints et 200 individus appariés au groupe précédent et formant le groupe témoin (Mathieu Lemire, communication personnelle). Ainsi, les fréquences alléliques obtenues dans la présente étude offrent la possibilité d'effectuer des analyses d'association pour plusieurs variants, ce qui augmente les chances de cibler des gènes associés à l'obésité ou à des covariables reliées dans la population de travailleurs forestiers.

Les fréquences alléliques obtenues suite à l'analyse génotypique au sein de l'échantillon de travailleurs sont, pour la plupart des SNPs, comparables à celles répertoriées auprès d'autres populations caucasiennes. C'est le cas entre autres des variants P12A et C1431T du gène PPAR γ 2 qui présentent respectivement des fréquences alléliques de 14,29 et 13,80 % tandis que les fréquences moyennes caucasiennes sont de 14,4 % et 13,2 % (Meirhaeghe et al., 1998). Les allèles mutés de ces deux SNPs sont en déséquilibre de liaison et une étude a observé que ceux-ci étaient présents ensemble chez

70 % des porteurs (Doney et al., 2002). Dans le cas de la présente étude, dans près de 72 % des cas, les sujets sont porteurs des deux mutations à la fois, ce qui correspond à ce qui a été observé dans la littérature.

Pour certains variants cependant, les fréquences alléliques diffèrent légèrement de celles observées dans les populations caucasiennes. C'est le cas des variants T6K et V81I du récepteur aux mélanocortines de type 3 (MC3R) qui présentent respectivement des fréquences de 6,60 % et 6,73 % alors que des fréquences supérieures à 20 % (25,8 et 26,0 %) (NCBI, 2004) ont été observées jusqu'à maintenant dans les populations caucasiennes. La fréquence des différents allèles de l'apo E varient selon les populations, mais l'allèle $\epsilon 3$ demeure toujours le plus fréquent (Hallman et al., 1991). Dans les populations caucasiennes, on rapporte une fréquence moyenne de 8 % pour l'allèle $\epsilon 2$, 77 % pour l'allèle $\epsilon 3$ et 15 % pour l'allèle $\epsilon 4$. On observe des fréquences légèrement différentes au sein de la cohorte de travailleurs avec l'allèle $\epsilon 4$ qui s'avère le moins fréquent (11,31 %). L'allèle $\epsilon 3$ demeure le plus fréquent (74,80 %) et l'allèle $\epsilon 2$ est rencontré avec une fréquence de 13,89 %.

L'histoire démographique d'une population et les différences de structure génétique qui en résultent peuvent expliquer, du moins en partie, les différences de fréquences observées, pour certains variants, entre la population de travailleurs et les populations caucasiennes générales. Tous les travailleurs sont originaires de la région du SLSJ, région bien connue pour son effet fondateur (Bouchard, 1990). Ainsi, à cause de leur origine régionale commune et leur structure génétique particulière, il se pourrait que les travailleurs partagent un nombre restreint d'ancêtres communs de qui ils auraient hérité de blocs ancestraux contenant l'allèle muté. Inversement, il se peut également que peu d'ancêtres d'un variant spécifique se soient installés dans la région, entraînant comme conséquence un faible nombre d'individus porteurs de ce variant dans la région.

La majorité des SNPs (34/36) respectent l'ÉHW. Ainsi, pour ces variants, on peut attribuer les différences existant entre les fréquences génotypiques observées et théoriques

comme étant dues au hasard d'échantillonnage. Le polymorphisme E27G du récepteur bêta adrénergique de type 2 (ADRB β 2) présente des fréquences génotypiques très différentes de celles qui seraient attendues à l'ÉHW, ce qui est également le cas pour le SNP Q223R du gène du récepteur à la leptine (LEPR). Le variant R16G du gène ADRB β 2 tend à être à l'équilibre. On remarque que ces trois SNPs sont parmi ceux qui présentent les plus grandes fréquences alléliques. Par ailleurs, des erreurs dans l'attribution des génotypes sont à exclure puisqu'une validation des résultats a été réalisée pour les deux techniques et ce, pour deux SNPs sur des échantillons choisis aléatoirement et le taux de reproductibilité était de 95 %.

4.2 Analyses d'association et analyses statistiques supplémentaires

Les associations qui seront discutées dans cette section correspondent à celles qui sont présentées dans le Tableau 6. Les taux de porteurs moyens de la littérature et dans la cohorte étudiée sont présentés afin de démontrer la fréquence relativement élevée pour la majorité des variants associés à des covariables de l'obésité et ce, aussi bien dans la population générale que dans la cohorte de travailleurs. On constate donc que les troubles métaboliques observés sont relativement fréquents dans les populations.

4.2.1 Apolipoprotéine E

L'apo E est une protéine composée de 299 acides aminés se trouvant sur la plupart des lipoprotéines transportant le cholestérol et les TG, dont des chylomicrons et leurs résidus, des lipoprotéines de très faible densité (VLDL), des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et des lipoprotéines de haute densité (HDL), à l'exception des lipoprotéines de faible densité (LDL) (Mahley, 2000). Elle est produite en majeure partie par le foie, les surrénales, les reins, les cellules du système réticulo-endothéliale et le cerveau (St Clair et Beisiegel, 1997). Cette apolipoprotéine est impliquée dans le catabolisme des lipoprotéines par sa capacité à se lier à aux récepteurs d'apo E et des LDL (Brown et Goldstein, 1985). Il s'agit

d'une protéine polymorphe codée sur le bras long du chromosome 19 par les allèles $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$, qui déterminent les 3 isoformes principaux d'apo E (apo E2, apo E3 et apo E4). Ce polymorphisme se produit dans la partie codante du gène et modifie la fonction de la protéine, d'où son intérêt (Davignon, 2002). Les trois allèles résultent de la substitution aux sites 112 et 158, de deux acides aminés, soit une cystéine et une arginine. L'allèle $\epsilon 2$ est le résultat de la présence d'une cystéine aux acides aminés 112 et 158. L'allèle $\epsilon 3$ pour sa part résulte de la présence d'une cystéine au résidu 112 et d'une arginine au 158 alors que l'allèle $\epsilon 4$, considéré comme étant l'allèle ancestral, consiste en une arginine aux deux résidus (Davignon, 2002). La combinaison de ces allèles permet la possibilité de 6 génotypes.

Plusieurs études ont démontré que le polymorphisme de l'apo E était associé aux niveaux de cholestérol total, de LDL et de TG, aussi bien qu'aux concentrations plasmatiques d'apo B et d'apo E (Sing et Davignon, 1985; Utermann, 1987; Dallongeville et al., 1992; Boer et al., 1997). D'ailleurs, on estime que le gène de l'apo E a un impact majeur sur la variation du cholestérol plasmatique dans la population générale (Davignon et al., 1988). Dans la plupart des populations, l'allèle $\epsilon 2$ a été associé à des niveaux bas d'apo B, de cholestérol total et de LDL et à une hypertriglycémie alors que l'allèle $\epsilon 4$ exerce l'effet inverse (Boer et al., 1997). Les associations observées dans la population de travailleurs entre la présence de l'allèle $\epsilon 2$ et une hypertriglycémie et des niveaux bas d'apo B vont dans le même sens que ce qui est rapporté dans la littérature.

Le métabolisme des lipoprotéines est fortement influencé par l'isoforme d'apo E qu'elles transportent. L'apo E2 est captée moins efficacement que l'apo E3 et les VLDL et leurs résidus porteurs d'apo E4 sont métabolisés plus rapidement que les porteurs d'apo E2, par rapport aux lipoprotéines associées à l'apo E3 (Davignon, 2002). Une étude a démontré que des niveaux élevés de lipides rencontrés chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 2$ sont principalement associés à une

augmentation des niveaux de VLDL (Mulder et al., 1994), suggérant que chez les porteurs de cet allèle, la conversion des VLDL en résidus de VLDL est sévèrement affectée. De manière générale, l'apo E2 est associée à un ralentissement du métabolisme des lipoprotéines puisqu'elle se lie mal aux récepteurs spécifiques. De ce fait, le catabolisme des résidus de chylomicrons et de VLDL est ralenti, la conversion VLDL en IDL est inhibée (Orth et al., 1996), ce qui entraîne une hypertriglycémie et de faibles niveaux de LDL. Sachant qu'on retrouve une seule molécule d'apo B sur chaque molécule LDL, il est donc normal d'observer de faibles niveaux d'apo B chez les individus porteurs de l'allèle $\epsilon 2$.

4.2.2 *Intestinal Fatty acid binding protein 2*

Les *fatty acid-binding protein* (FABPs) sont une famille de protéines cytoplasmiques impliquées dans l'absorption des acides gras intestinaux et dans le transport et le métabolisme intracellulaire des acides gras à longue chaîne (Zhang et al., 1997). Les FABPs sont régulés par la composition de la diète, par des hormones et par des facteurs de transcription comme les PPARs (Glatz et al., 1993; Bernlohr et al., 1997). Plusieurs isoformes différentes de FABP ont été décrites et chacune est encodée par un gène différent. Le gène FABP2, situé sur le chromosome 4q26, code pour une isoforme intestinale (IFABP pour intestinal fatty acid-binding protein) exprimée exclusivement dans les entérocytes (Lowe et al., 1987) et qui présente une forte affinité pour les acides gras à longues chaînes (Baier et al., 1995). Plusieurs fonctions de la IFABP ont été proposées incluant la facilitation de la prise cellulaire et/ou du transport des acides gras à longues chaînes à l'intérieur des entérocytes. Après l'absorption, la plupart des acides gras sont convertis en triglycérides qui quittent les entérocytes sous forme de chylomicrons afin de se diriger vers les tissus périphériques. Les TG sont alors hydrolysés par la LPL dans les capillaires et les acides gras à longues chaînes sont ou bien oxydés sur place ou bien réestérifiés et retournent ensuite dans le plasma (Baier et al., 1995).

Le polymorphisme A54T du gène FABP2 a été identifié pour la première fois dans une cohorte d'Indiens de Pima (Baier et al., 1995). Il s'agit de la substitution d'une guanine en une adénine au codon 54 de l'exon 2, ce qui provoque le changement d'une alanine (A) pour une thréonine (T). Tel que démontré par des études *in vitro*, cette mutation résulte en une augmentation (estimée à 2 fois) de l'affinité de la FABP2 pour les acides gras à longues chaînes (Baier et al., 1995). Deux études ont démontré une association entre la présence de cette mutation et une augmentation de l'oxydation des lipides (Baier et al., 1995). L'allèle 54T a également été associé à une augmentation de la liaison des acides gras à longues chaînes, une augmentation du transport et de la sécrétion des triglycérides des chylomicrons et une augmentation concomitante du pourcentage de gras, des niveaux de triglycérides et d'insuline (Baier et al., 1995; Yamada et al., 1997). Des niveaux élevés d'acides gras à longues chaînes ont été associés à la résistance à l'insuline de même qu'au diabète. Il a d'ailleurs été rapporté que les individus porteurs de l'allèle 54T présentaient un risque plus élevé de souffrir d'insulinorésistance et d'obésité que les individus non porteurs de cet allèle (Baier et al., 1995). Ce variant a été étudié par plusieurs équipes en tant que gène candidat de l'obésité, l'hypertension, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2. Les individus porteurs de l'allèle 54T semblent avoir un risque plus élevé de souffrir d'obésité (Baier et al., 1995; Hegele et al., 1996; Yamada et al., 1997). Cependant, ce ne sont pas toutes les études qui arrivent à la même conclusion en ce qui concerne l'implication de ce variant dans l'obésité (Hegele et al., 1997; Vidgren et al., 1997; Lei et al., 1999; Tahvanainen et al., 2000). Les différences ethniques pourraient expliquer une partie de cette controverse (Pratley et al., 2000).

Le rôle de ce variant sur le métabolisme des lipides est également très controversé et il semble que ses effets sont modulés par l'obésité et le genre (Nakanishi et al., 2004), deux facteurs reliés aux métabolismes du glucose et des lipides. Bien que l'allèle 54T ait déjà été associé avec des concentrations élevées de triglycérides, aucune association à ce niveau n'a été détectée dans la présente étude.

La protéine IFABP est fortement associée au métabolisme des lipides et ce, particulièrement suite à la prise alimentaire (métabolisme post-prandial). De ce fait, comme les données lipidiques concernant les travailleurs ont été mesurées en situation de jeûne, ceci pourrait expliquer le fait que l'on n'observe pas de niveaux élevés de triglycérides au sein de la population de travailleurs forestiers. Par contre, d'après les résultats obtenus, les individus porteurs de l'allèle 54T semblent avoir tendance à présenter des niveaux élevés de HDL et par le fait même un faible indice athérogénique, ce qui lui confère un rôle de protection. Aucune association de ce genre n'a encore été répertoriée dans la littérature. Ce variant ayant toujours été associé avec un effet néfaste sur le métabolisme des lipides, l'association de protection observée dans cette étude est pour le moins étonnante. Il est clair que le rôle du gène FABP2 demeure encore à définir et que les associations sont controversées. On ne doit pas exclure la possibilité que le gène FABP2 soit lié à un autre gène (encore non identifié) qui pourrait avoir contribué aux résultats observés. Cependant, cette hypothèse est peu probable puisque le polymorphisme A54T n'est pas un marqueur silencieux et ceci est maintenant très bien défini (Baier et al., 1996; Agren et al., 1998). Nos résultats devraient être confirmés dans une plus grande cohorte avant de conclure sur un réel rôle protecteur du variant A54T. Une étude haplotypique aiderait également à mieux cerner la structure du gène.

4.2.3 Récepteur de la leptine

La leptine est libérée par les adipocytes et sa sécrétion est stimulée par l'augmentation de la masse adipeuse (Considine et al., 1996). Elle agit en tant de que facteur de la satiété par l'intermédiaire de récepteurs (LEPR) situés entre autre au niveau du cerveau et plus précisément de l'hypothalamus, une région du cerveau reconnue pour être impliquée dans la régulation de la prise alimentaire (Pelleymounter et al., 1995). Le LEPR est un membre de la famille des récepteurs de cytokines et joue un rôle clé dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique à long terme (Tartaglia et al., 1995). Ce récepteur est

également présent dans les tissus périphériques comme les cellules β pancréatiques, les hépatocytes, le muscle et le tissu adipeux (Kieffer et al., 1996). Le gène LEPR, qui code pour ce récepteur, est localisé sur le chromosome 1p31, une région qui a été liée à une réponse accrue à l'insuline au sein d'une cohorte d'Indiens de Pima (Thompson et al., 1995). Cependant, aucune mutation au niveau de ce gène n'a été ciblée pour être responsable de cette liaison (Thompson et al., 1997).

Malgré le fait que chez l'humain, le gène LEPR semble jouer un rôle mineur dans l'expression des phénotypes du diabète et de l'obésité, des marqueurs situés dans ce gène ont été associés avec ces dits phénotypes (Hsueh et al., 2003). Parmi ces marqueurs, on retrouve le variant Q223R du gène LEPR. Cette mutation consiste à la substitution d'une adénine pour une guanine au nucléotide 668 de l'exon 6, ce qui résulte en le changement d'une glutamine (Q) pour une arginine (R) un codon 223. Elle est localisée dans la région extracellulaire du LEPR à l'intérieur du premier domaine cytokine (domaine C), domaine représentant le site de liaison de la leptine. Il a été démontré que cette mutation entraîne un changement de conformation du LEPR ayant pour conséquence une diminution de son affinité pour la leptine, ce qui a été interprété comme une fonction anormale du récepteur (Quinton et al., 2001). Certaines études ont d'ailleurs démontré que les individus porteurs de l'allèle 223R étaient plus sujets à présenter une forme de résistance à la leptine, des niveaux élevés de leptine étant mesurés chez ces individus (Maffei et al., 1995).

Cette mutation est également reconnue pour son rôle dans la susceptibilité à la résistance à l'insuline, à l'hyperglycémie et au diabète de type 2 et à une tendance à présenter des niveaux élevés de LDL (Wauters et al., 2001; Chiu et al., 2004). Une étude récente réalisée sur une population caucasienne des États-Unis a rapporté que ce variant était un facteur indépendant, affectant 6 à 7 % de la sensibilité à l'insuline (Chiu et al., 2004). Ces résultats étaient en accord avec ce qui avait déjà été rapporté dans la littérature à l'effet que les sujets porteurs de l'allèle 223R sont considérés à

risque pour le syndrome métabolique dans lequel la résistance à l'insuline joue un rôle majeur (Groop, 2000). Cette même étude a également observé des niveaux élevés de LDL, de cholestérol total et une plus grande concentration plasmatique d'insuline plasmatique chez les individus porteurs de l'allèle 223R (Chiu et al., 2004).

Dans la population de travailleurs forestiers, l'allèle 223R a été associé à une glycémie à jeun inférieure à 6,1 mmol/L. Les résultats de la présente étude sont donc contraires à ce qui a déjà été démontré, bien que les travaux rapportés soient également controversés. En effet, les études portant sur ce variant révèlent pour certaines populations un rôle de susceptibilité (Yiannakouris et al., 2001; Stefan et al., 2002) alors que, pour d'autres populations, aucune association n'est rapportée (Wauters et al., 2001; Ukkola et al., 2000). Ainsi, il s'agit de la première étude où un possible rôle de protection est proposé pour le LEPR et ceci devrait être validé dans une autre cohorte originaire du SLSJ.

Une hypothèse qui pourrait expliquer le rôle protecteur de ce variant fait référence à la relation complexe qui existe entre la leptine et l'insuline. Un rôle inhibiteur de la leptine a été rapporté sur la sécrétion et l'action de l'insuline chez l'humain (Fehmann et al., 1997). Ce rôle a d'abord été observé chez les rongeurs, où l'administration de leptine avait pour effet de diminuer les niveaux d'insuline (Pellemounter et al., 1995). On sait que les LEPR sont également présents dans les cellules β pancréatiques, cellules productrices d'insuline (Kieffer et al., 1996) et plusieurs équipes ont d'ailleurs fait la démonstration que la leptine exerce son action sur l'insuline directement par l'intermédiaire de ces récepteurs (Seufert et al., 1999). Ainsi, en sachant que le variant Q223R résulte en une diminution des liaisons de la leptine pour son récepteur, on peut supposer que ceci entraîne en conséquence une diminution de l'effet d'inhibition de la leptine sur l'insuline. L'effet de stimulation de sécrétion d'insuline par le glucose serait du même coup augmenté. Cependant, certaines études proposent que la leptine exercerait son effet

d'inhibition en augmentant la sensibilité à l'insuline et la reprise du glucose et donc pas nécessairement en inhibant la sécrétion d'insuline elle-même (Cohen et al., 1996; Berti et al., 1997). Si tel est le cas, l'hypothèse émise afin d'expliquer le rôle de protection du variant Q223R est bien peu probable. Il est cependant important de noter que deux études n'ont observé aucun effet de la leptine sur la sécrétion d'insuline (Leclercq-Meyer et al., 1996; Leclercq-Meyer et al., 1997) et que deux autres études prétendent que la leptine stimulerait la sécrétion d'insuline (Shimizu et al., 1997; Tanizawa et al., 1997).

Finalement, il est important de rappeler que ce variant n'est pas en ÉHW. Ces fréquences génotypiques ne correspondent donc pas à ce que l'on devrait normalement observer dans la population. Ce phénomène pourrait également venir expliquer les résultats observés dans la présente étude. Évidemment, des analyses additionnelles sont nécessaires afin de vérifier le potentiel rôle protecteur du LEPR sur la glycémie et les niveaux de lipides.

4.2.4 Lipoprotéine lipase

La LPL est une enzyme située à la surface de l'endothélium des capillaires sanguins qui joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines en hydrolysant les triglycérides à partir des lipoprotéines plasmatiques qui en sont riches et particulièrement les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) (Quin et al., 1983). Le gène de la LPL est situé sur le chromosome 8p21.3 et contient 10 exons dont le dixième est non transcrit (Murthy et al., 1996). Des mutations au niveau de ce gène peuvent entraîner une baisse importante de l'activité de la LPL, voir même son inactivité complète dans certains cas (Murthy et al., 1996).

Un certain nombre de mutations entraînent une absence complète de l'activité catalytique de la LPL (Monsalve et al., 1990; Ma et al., 1991; Ma et al.,

1992). Il existe cependant plusieurs autres mutations de la LPL, de fréquence plus élevée, qui ont des effets plus modestes sur la fonction lipolytique de la LPL (Hokanson, 1999) et certaines d'entre elles ont été génotypées dans le cadre de cette étude.

S447X

Le polymorphisme S447X est le résultat de la substitution d'une cytosine pour une guanine au nucléotide 1595 de l'exon 9, entraînant le remplacement d'une sérine (S) par un codon stop (X) à l'acide aminé 447 dans la portion C-terminale. Cette mutation a été identifiée pour la première fois par Hata et ses collaborateurs en 1990 (Hata et al., 1990). Il s'agit d'un variant relativement fréquent dans la population avec un taux de porteurs de près de 25 % (24,5 %).

Cette mutation a été détectée chez des sujets avec de faibles taux de triglycérides et il a été suggéré qu'elle pourrait être protectrice contre l'hypertriglycémie (Gagné et al., 1999) et elle a d'ailleurs été associée à une diminution du risque de MCV (Peacock et al., 1992; Zhang et al., 1995). Des niveaux significativement plus bas de triglycérides ($p=0,010$) observés chez les travailleurs forestiers porteurs de l'allèle 447X sont donc en accord avec ce qui est généralement rapporté dans la littérature.

Certaines études ont également rapporté une association avec des niveaux élevés de HDL (Groenemeijer et al., 1997; Gagné et al., 1999), ce qui soulignerait également le rôle protecteur qu'exercerait ce variant sur la triglycémie et les MCV. Cependant, aucune différence dans les niveaux de HDL plasmatiques entre les individus porteurs de l'allèle 447X et les non porteurs n'a été observée dans la cohorte de travailleurs forestiers. Il est important de préciser que cette association n'est pas observée dans toutes les populations.

Les mécanismes expliquant ce rôle protecteur (triglycérides et HDL) sont encore peu connus. Des résultats contradictoires concernant l'effet de ce variant sur l'activité catalytique de la LPL ont été publiés (Faustinella et al., 1991; Kozaki et al., 1993; Previato et al., 1994; Zhang et al., 1996; Groenemeijer et al., 1997). Il a été suggéré que le variant S447X pourrait résulter en une augmentation de la production de la LPL et également de son activité lipolytique (Kozaki et al., 1993; Zhang et al., 1996; Groenemeijer et al., 1997). Les résultats d'études *in vitro* suggèrent d'ailleurs une plus grande production de LPL-447X, se traduisant par une augmentation de son activité (Fisher et al., 1997). Ceci est une explication biologiquement logique puisqu'une plus grande activité lipolytique de la LPL résulterait en une diminution des niveaux de triglycérides et en une augmentation dans le transfert aux particules HDL₃ de protéines, de phospholipides et de cholestérol des particules VLDL résultant en une augmentation des taux de HDL₂ (le principal déterminant de la variation des concentrations de HDL (Patsh et al., 1978)).

L'analyse d'association entre le variant S447X et l'IMC révèle une certaine tendance (OR=1,824; $p=0,071$) des individus porteurs de l'allèle 447X à présenter un IMC $\geq 27\text{kg/m}^2$ (annexe F) dans la présente étude. Ce variant ayant toujours été reconnu pour un rôle protecteur, cette observation a mené à l'élaboration d'analyses supplémentaires. Ainsi, quatre modèles d'analyse de régression ont été réalisés dans le but de vérifier l'impact du SNP, associé à la présence de différentes variables susceptibles d'être impliquées dans l'expression du phénotype, soient la glycémie à jeun, les niveaux de cholestérol plasmatique et les niveaux de triglycérides. À la lumière des résultats obtenus (Tableau 7), on remarque que le variant S447X a un effet sur l'IMC, mais il semble que celui-ci ne soit pas indépendant de la triglycéridémie. En effet, on observe une association statistiquement significative uniquement lorsque les triglycérides sont insérés dans le modèle. Il se pourrait donc que ce SNP joue un rôle sur la triglycéridémie, qui elle exerce à son tour une influence sur l'IMC. Cependant, étant donné que ce variant s'avère protecteur pour

les niveaux de triglycérides dans la population de travailleurs, l'hypothèse émise ne semble pas logique. Le réel mécanisme expliquant le lien existant entre ce variant et les triglycérides sur l'IMC ne peut pas être déterminé à partir des résultats présentés. Des analyses supplémentaires devront donc être réalisées afin d'expliquer ces résultats qui peuvent avoir un impact relativement important puisque l'on sait que ce variant est actuellement étudié pour être utilisé en pharmacogénétique comme traitement chez des individus souffrant d'hypertriglycémie (Ross et al., 2004).

D9N

La mutation D9N consiste en la substitution d'une guanine pour une adénine au nucléotide 280 de l'exon 2, ayant pour conséquence le changement d'un acide aspartique (D) pour une asparagine (N). Cette mutation a souvent été associée à une augmentation substantielle des niveaux de triglycérides, à de faibles niveaux de cholestérol-HDL et à la présence de molécules LDL petites et denses, ce qui contribue à la progression de troubles athérosclérotiques (Mailly et al., 1995; Gerdes et al., 1997).

L'hypothèse la plus probable pouvant expliquer le rôle de ce variant sur l'expression de ce phénotype des individus porteurs de l'allèle muté est une diminution de l'activité de la LPL. L'étude la plus détaillée concernant l'activité de la LPL chez des porteurs de l'allèle 9N a été réalisée par Mailly et ses collaborateurs (1995). Ceux-ci ont observé une réduction moyenne de 30 % (15 à 40 %) de l'activité catalytique de la LPL. Les résultats d'autres études sont rapidement venus appuyer cette hypothèse (Gerdes et al., 1997). La mutation D9N a également été associée à une réduction modeste de la quantité d'enzyme LPL libérée (Gerdes et al., 1997). Cette diminution d'activité de la LPL pourrait faire en sorte que la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides soit légèrement retardée et le dernier repas aurait donc un effet sur les concentrations de

lipoprotéines détectées lors du prélèvement. La baisse d'activité de la LPL viendrait aussi expliquer les faibles niveaux de HDL, dont les composés en lipides et protéines de surface sont le produit de la lipolyse des chylomicrons et des VLDL. En effet, il y a quelques évidences d'association entre la variabilité génétique dans le gène de la LPL et les niveaux de HDL (Taskinen et Nikkila, 1981). Dans le cadre de la présente étude, de faibles niveaux de HDL et une hypertriglycémie ont été observés chez les sujets porteurs de l'allèle 9N, ce qui est en accord avec la littérature.

Effet combiné de la présence de la mutation D9N et d'obésité sur les niveaux de HDL

Il a été suggéré que les porteurs du variants 9N étaient prédisposés à présenter des niveaux élevés de triglycérides et des niveaux bas de HDL, mais que ceci ne serait pas indépendant de la présence d'autres facteurs environnementaux (alimentation riche en gras et en sucres, surplus de poids) et/ou génétiques (Wittekoek et al., 1999). Ces mêmes auteurs rapportent que l'expression phénotypique de la mutation D9N est très hétérogène (comme pour la plupart des mutations de la LPL), ce qui sous-entend l'implication d'autres facteurs. La prise de poids est sans doute le facteur qui augmente le plus l'expression de ce variant.

Mailly et ses collaborateurs (1995) ont été les premiers à identifier une interaction entre l'obésité et la présence de la mutation D9N (Mailly et al., 1995). Cette interaction a été vérifiée dans la cohorte de travailleurs forestiers. Tout comme Mailly et d'autres équipes (Fisher et al., 1997; Wittekoek et al., 1999), on observe un effet plus important du variant D9N sur les niveaux de HDL chez les individus souffrant d'obésité (Figure 6). En effet, les individus porteurs de la mutation D9N et qui souffrent en même temps d'obésité ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) ont tendance ($p=0,083$) à présenter des niveaux de HDL encore plus bas, soit inférieure à 0,90 mmol/L, que ceux qui sont seulement porteurs de l'allèle muté. Cette

différence n'est pas statistiquement significative, mais permet quand même de constater l'effet combiné des deux facteurs. Le mécanisme précis expliquant cette interaction génotype\IMC n'est pas encore élucidé.

Des études ont émis l'hypothèse que chez un individu porteur du variant 9N, de faibles niveaux de LPL serait en mesure de maintenir de faibles niveaux de particules riches en triglycérides et des niveaux élevés de HDL sous les conditions idéales d'alimentation et avec une adiposité minimale. Cependant, quand de tels individus deviendraient obèses, l'augmentation des niveaux de VLDL par le foie accablerait ce système déjà altéré, ce qui entraînerait une diminution des niveaux de HDL et une hypertriglycémie (Ma et al., 1994; Fisher et al., 1997). Dans une autre étude, on a supposé que la mutation D9N provoquerait un délai dans la sécrétion de la protéine LPL à l'état postprandial chez les individus obèses, ce qui entraînerait un délai dans son action (Gerdes et al., 1997).

T1973C

Le variant T1973C est situé dans la portion 3'UTR et consiste à la substitution d'une thymine pour une cytosine au nucléotide 1973 (NCBI, 2004). L'analyse d'association a révélé une influence significative du variant T1973C sur les niveaux de cholestérol-HDL et LDL ainsi que sur la glycémie à jeun. D'après les résultats de la présente étude, les individus porteurs de l'allèle 1973C semblent présenter une plus forte tendance à souffrir d'hypertriglycémie, à présenter des niveaux bas de HDL et des niveaux élevés de glucose en situation de jeûne. Ce variant étant peu répertorié dans la littérature, il est impossible de comparer les résultats obtenus avec ceux d'autres études dans d'autres populations. Il est également impossible de conclure sur une explication concernant les associations observées dans la cohorte étudiée puisque très peu d'information fonctionnelle est disponible sur ce variant. Cependant, à la lumière de ces résultats et en se basant sur les observations faites pour d'autres variants (D9N, N291S) de la LPL, on pourrait

supposer que la présence de l'allèle 1973C entraîne une modification de l'activité catalytique de la protéine LPL et plus précisément une baisse de son activité. Cette hypothèse serait plausible puisque l'on sait que le niveau d'activité catalytique de la LPL est un déterminant important des niveaux de lipides plasmatiques et que certains variants de la LPL (comme D9N), associés à une baisse d'activité de la LPL, entraînent des conséquences semblables à la présence du polymorphisme T1973C (Mailly et al., 1995; Zhang et al., 1996; Gerdes et al., 1997).

Il ne faut cependant pas exclure la possibilité de l'existence d'un autre variant avec lequel T1973C serait en déséquilibre de liaison et qui serait en réalité responsable de l'apparition de ce phénotype. Pour valider cette hypothèse, d'autres études seraient requises.

Les analyses d'association au sein de la population de travailleurs révèlent également que les individus porteurs de l'allèle 1973C présentent des niveaux bas de LDL. Ce résultat est à première vue étonnant puisque ce variant, de toute évidence, ne semble pas exercer un rôle de protection sur les niveaux lipidiques et de glucoses. Il a cependant été démontré que la seule mesure des concentrations de LDL n'est pas toujours un bon indicateur du risque de MCV puisque plusieurs patients souffrant de MCV présentent des niveaux de cholestérol plasmatiques normaux (Genest et al., 1992). Genest et ses collaborateurs ont d'ailleurs observé que près de 50 % des patients avec MCV présentaient des concentrations en LDL normales (Genest et al., 1992). On explique maintenant ce phénomène par le fait que les LDL mesurées sont parfois plus petites et plus denses. En effet, les molécules LDL sont en quelque sorte une collection hétérogène de particules de taille et de densité variables (Lindgren et al., 1969). Austin et ses collaborateurs ont classé ces particules en deux phénotypes précis : phénotype B, avec une prédominance de particules LDL petites et denses et phénotype A, avec une prédominance de particules larges et plus dispersées (Austin et al., 1990). La concentration de LDL peut donc paraître normale, et seules des analyses très

sophistiquées et non utilisées en pratique courante (formule de Friedewald), permettraient de retrouver des particules LDL petites et denses (Vague, 2001). Ainsi, l'association révélant un rôle protecteur du variant T1973C sur les niveaux de LDL est probablement explicable par le fait que les LDL mesurés étaient, pour une forte proportion des travailleurs, petites et denses et que ceci n'a pas été détecté par la mesure utilisée pour déterminer les niveaux de cholestérol.

Afin de vérifier cette hypothèse, un test-*t* de Student bilatéral a été réalisé afin de comparer les concentrations moyennes d'apo B chez différents groupes d'individus selon qu'ils sont porteurs ou non de l'allèle muté et qu'ils présentent ou non des niveaux élevés de LDL. Basé sur le principe documenté qu'une seule molécule d'apo B se trouve sur chacune des particules LDL, il serait possible de déterminer d'une certaine façon la présence de particules LDL denses et petites. Étant donné le faible nombre de travailleurs ($n=4$) qui présentaient à la fois des niveaux élevés de LDL et qui étaient porteurs de la mutation, ces résultats ne peuvent pas être considérés. Cependant, on observait malgré tout une tendance à présenter des niveaux élevés d'apo B chez ces sujets.

4.3 Interprétation de l'ensemble des résultats

Lorsque l'on se concentre sur l'analyse des résultats dans leur ensemble, on constate que la plupart des associations démontrées dans la présente étude ont déjà été rapportées dans d'autres études. Ainsi, ces résultats permettent premièrement de confirmer ou infirmer le rôle des différents variants étudiés dans l'obésité et les problèmes métaboliques qui lui sont reliés dans la population de travailleurs forestiers. Deuxièmement, ils démontrent que la cohorte de travailleurs forestiers est représentative de la population du SLSJ. À titre d'exemple, une étude réalisée auprès de 435 sujets, tous originaires du SLSJ, a obtenu respectivement pour les allèles ϵ_2 , ϵ_3 et ϵ_4 des fréquences de 13,8 %, 74,9 % et 11,3 % (Brisson et al., 2000), ce qui est pratiquement identique à celles ($\epsilon_2=13,9$ %, $\epsilon_3=74,8$ %, $\epsilon_4=11,3$ %).

$\epsilon^4=11,3\%$) répertoriées dans la population de travailleurs forestiers. Finalement, les résultats de ce mémoire permettent de conclure sur l'utilité d'une population « isolée » dans l'étude d'un trait complexe comme l'obésité. En effet, les calculs de puissance statistique démontrent que pour obtenir une association génotype/phénotype lorsqu'un variant présente une fréquence allélique de 2,5 %, il faut un minimum de 2000 participants de la population générale (Mathieu Lemire, communication personnelle). L'échantillon de la présente étude est composé de 252 travailleurs forestiers, ce qui est nettement inférieur à l'effectif proposé selon les calculs de puissance statistique.

Évidemment, on pourrait être tenté d'expliquer ce phénomène par le fait que tous les travailleurs sont originaires de la région du SLSJ, région reconnue pour son effet fondateur. En effet, l'utilisation d'une population à effet fondateur fait partie des stratégies d'étude d'un trait complexe et a fait ses preuves depuis plusieurs années (Lander et Schork, 1994; Peltonen et al., 2000; Newman et al., 2004). Cependant, la plupart des études réalisées sur des individus originaires de la région du SLSJ ont nécessité des effectifs plus importants pour démontrer des associations semblables et, lorsque l'échantillon était de taille comparable à celui de la présente étude, il s'agissait d'études cas-témoins (Ruel et al., 2002)

Une étude semblable à ce projet de maîtrise a été effectuée au sein d'une large cohorte hollandaise (van Rossum et al., 2002). Les résultats variaient énormément d'un groupe d'individus à l'autre et les auteurs expliquaient cette différence en partie par la grande variété des facteurs environnementaux rencontrés parmi les sujets participant à l'étude. Ceci démontre une fois de plus l'avantage d'utiliser une population où tous les individus partagent un environnement de vie et de travail similaire (population isolée) pour l'étude de trait complexe.

CHAPITRE V

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce projet de maîtrise, qui constitue l'étape initiale d'une étude visant à vérifier l'impact des facteurs génétiques et environnementaux sur le développement de l'obésité, avait pour premier objectif de dresser une liste de variants reconnus dans la littérature pour être associés à l'obésité ou des troubles métaboliques reliés, afin de cibler ceux qui étaient fréquents ($\geq 2,5$ %) dans la population de travailleurs forestiers. Parmi les 36 variants génotypés, douze se sont révélés non polymorphes, quatre ont présenté une fréquence allélique inférieure à 2,5 % et plus de la moitié (25) des variants avaient une fréquence allélique supérieure à 2,5 %.

En deuxième lieu, ce projet avait pour objectif de réaliser des analyses d'association entre les variants fréquents et les phénotypes d'obésité et les troubles métaboliques qui lui sont reliés afin de cibler les variants associés dans la population de travailleurs forestiers et ainsi de mieux dresser les patrons des prochaines étapes. Les analyses statistiques ont permis de cibler cinq variants de protection et trois de susceptibilité pour des variables du métabolisme des lipides et du glucose. Toutefois, aucune association n'a été observée pour des phénotypes de l'obésité proprement dit, soit l'IMC et le tour de taille, à l'exception du variant S447X de la LPL pour lequel on observe une tendance à présenter un IMC supérieur à 27 kg/m². Cependant, cet effet ne semble pas indépendant des niveaux de triglycérides.

Les données de la présente étude fournissent donc les premières informations concernant les gènes candidats de l'obésité et les troubles métaboliques qui lui sont reliés au sein de la population de travailleurs forestiers et permettent ainsi de mieux dresser le patron des étapes subséquentes. Évidemment, des analyses plus détaillées devront être effectuées afin de vérifier et valider les résultats observés dans cette étude. Premièrement, il serait important d'augmenter l'effectif de l'échantillon d'étude afin de s'assurer un nombre suffisant de sujets pour chacun des phénotypes étudiés. En effet, les travailleurs qui forment la cohorte actuelle ont été sélectionnés sous le seul critère qu'ils demeuraient dans les camps durant la semaine. Ainsi, pour certains phénotypes, comme par exemple la glycémie et l'insulinémie à jeun, on observe respectivement que 18 et 17 individus sur 252 qui présentent des niveaux situés dans les intervalles considérés à risque pour la santé. Deuxièmement, il serait intéressant d'étudier certains gènes de façon plus approfondie, comme le gène de la LPL, pour lequel un variant (T1973C) peu documenté a été associé à plusieurs phénotypes, ainsi que les gènes FABP2 et LEPR pour lesquels un rôle protecteur, encore jamais rapporté auparavant, a été observé dans la population de travailleurs forestiers. L'étude haplotypique et le séquençage de ces gènes devraient permettre une meilleure caractérisation de ceux-ci. Troisièmement, une fois les analyses refaites sur un effectif plus grand, il serait important de valider les résultats obtenus dans une autre cohorte. Finalement, des études d'interaction gènes-environnement, en comparant des sujets dans les camps et des sujets hors camps, pourraient permettre de vérifier l'impact de l'environnement dans le développement de l'obésité ou des problèmes métaboliques reliés.

La recherche de gènes associés à l'obésité s'avère ardue et des problèmes souvent rencontrés concernent la taille de l'échantillon qui est bien souvent trop faible ou le manque d'homogénéité des individus composant l'échantillon. La présente étude a permis de démontrer que l'utilisation d'une population avec un environnement circonscrit, même avec un faible effectif, permet la détection d'associations, ce qui serait impossible avec un échantillon de la population générale. Ce type de population permet ainsi de réduire la variabilité des facteurs environnementaux et ainsi de mieux juger de l'implication des facteurs génétiques dans l'expression du phénotype étudié.

À long terme, ces travaux devraient permettre l'intégration des données issues de l'environnement et de la génétique pour fins de prévention, d'intervention et de traitement mieux ciblés à la santé cardiovasculaire des travailleurs. Ils devraient également permettre le développement d'infrastructures exportables en génétique préventive pour d'autres communautés ouvrières oeuvrant dans un environnement représentant un risque accru pour la santé cardiovasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbott RD, Ross GW, White LR, Nelson JS, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Blanchette PL, Popper JS et Petrovitch H. **Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease**, *Neurology*, 2002; 59 (7): 1051-1057.
- Abu-Abid S, Szold A et Klausner J. **Obesity and cancer**, *J Med*, 2002; 33 (1-4): 73-86.
- Agren JJ, Valve R, Vidgren H, Laakso M et Uusitupa M. **Postprandial lipemic response is modified by the polymorphism at codon 54 of the fatty acid-binding protein 2 gene**, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998; 18 (10): 1606-1610.
- Allison DB, Zannolli R, Faith MS, Heo M, Pietrobelli A, VanItallie TB, Pi-Sunyer FX et Heymsfield SB. **Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999; 23 (6): 603-611.
- Arner P. **Regional adiposity in man**, *J Endocrinol*, 1997; 155 (2): 191-192.
- Ashavaid TF, Kondkar AA et Nair KG. **Identification of two LDL receptor mutations causing familial hypercholesterolemia in Indian subjects**, *J Clin Lab Anal*, 2000; 14 (6): 293-298.
- Austin MA, King MC, Vranizan KM et Krauss RM. **Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk**, *Circulation*, 1990; 82 (2): 495-506.
- Baier LJ, Sacchettini JC, Knowler WC, Eads J, Paolisso G, Tataranni PA, Mochizuki H, Bennett PH, Bogardus C et Prochazka M. **An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance**, *J Clin Invest*, 1995; 95 (3): 1281-1287.

- Baier LJ, Bogardus C et Sacchettini JC. **A polymorphism in the human intestinal fatty acid binding protein alters fatty acid transport across Caco-2 cells**, *J Biol Chem*, 1996; 271 (18): 10892-10896.
- Barsh GS, Farooqi IS et O'Rahilly S. **Genetics of body-weight regulation**, *Nature*, 2000; 404 (6778): 644-651.
- Baumgartner RN, Heymsfield SB et Roche AF. **Human body composition and the epidemiology of chronic disease**, *Obes Res*, 1995; 3 (1): 73-95.
- Bernlohr DA, Simpson MA, Hertzal AV et Banaszak LJ. **Intracellular lipid-binding proteins and their genes**, *Annu Rev Nutr*, 1997; 17: 277-303.
- Berthier MT, Couillard C, Prud'homme D, Nadeau A, Bergeron J, Tremblay A, Despres JP et Vohl MC. **Effects of the FABP2 A54T mutation on triglyceride metabolism of viscerally obese men**, *Obes Res*, 2001; 9 (11): 668-675.
- Berti L, Kellerer M, Capp E et Haring HU. **Leptin stimulates glucose transport and glycogen synthesis in C2C12 myotubes: evidence for a P13-kinase mediated effect**, *Diabetologia*, 1997; 40 (5): 606-609.
- Bigaard J, Frederiksen K, Tjonneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL et Sorensen TI. **Waist and hip circumferences and all-cause mortality: usefulness of the waist-to-hip ratio?**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004:
- Boer JM, Ehnholm C, Menzel HJ, Havekes LM, Rosseneu M, O'Reilly DS et Tiret L. **Interactions between lifestyle-related factors and the Apo E polymorphism on plasma lipids and apolipoproteins. The EARS Study. European Atherosclerosis Research Study**, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17 (9): 1675-1681.
- Boss O, Muzzin P, Giacobino JP. **The uncoupling proteins, a review**, *Eur J Endocrinol*, 1998; 139 (1): 1-9.
- Bouchard C, Perusse L, Leblanc C, Tremblay A et Theriault G. **Inheritance of the amount and distribution of human body fat**, *Int J Obes*, 1988; 12 (3): 205-215.
- Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, Dussault J, Moorjani S, Pinault S et Fournier G. **The response to long-term overfeeding in identical twins**, *N Engl J Med*, 1990; 322 (21): 1477-1482.
- Bouchard G, De Braekelleer M. **Histoire d'un génome: population et génétique dans l'est du Québec**, 1991, Presse de l'Université du Québec, Québec. 607 pages.
- Bouchard TJ, Jr. **Genes, environment, and personality**, *Science*, 1994; 264 (5166): 1700-1701.

- Brisson D, Vohl MC, St-Pierre J, Mathieu J, Gaudet D. **La « dyslipidémie hypertensive » dans la dystrophie myotonique de Steinert : Effet modulateur du génotype de l'apolipoprotéine E**, *Med/Sci*, 2001; 16 (suppl. 1) :22.
- Brown MS et Goldstein JL. **The receptor model for transport of cholesterol in plasma**, *Ann N Y Acad Sci*, 1985; 454: 178-182.
- Buck CW et Donner AP. **Factors affecting the incidence of hypertension**, *Cmaj*, 1987; 136 (4): 357-360.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C et Heath CW, Jr. **Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults**, *N Engl J Med*, 1999; 341 (15): 1097-1105.
- Capuano V, Bambacaro A, D'Arminio T, Vecchio G et Cappuccio L. **Correlation between body mass index and others risk factors for cardiovascular disease in women compared with men**, *Monaldi Arch Chest Dis*, 2003; 60 (4): 295-300.
- Chagnon YC, Chung WK, Perusse L, Chagnon M, Leibel RL et Bouchard C. **Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Quebec Family Study**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999; 23 (3): 278-286.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ et Willett WC. **Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men**, *Diabetes Care*, 1994; 17 (9): 961-969.
- Chen D et Garg A. **Monogenic disorders of obesity and body fat distribution**, *J Lipid Res*, 1999; 40 (10): 1735-1746.
- Cheung CC, Clifton DK et Steiner RA. **Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus**, *Endocrinology*, 1997; 138 (10): 4489-4492.
- Chiu KC, Chu A, Chuang LM et Saad MF. **Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance**, *Eur J Endocrinol*, 2004; 150 (5): 725-729.
- Chretien M et Seidah NG. **Chemistry and biosynthesis of pro-opiomelanocortin. ACTH, MSH's, endorphins and their related peptides**, *Mol Cell Biochem*, 1981; 34 (2): 101-127.
- Clement K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver KD, Shuldiner AR, Froguel P et Strosberg AD. **Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity**, *N Engl J Med*, 1995; 333 (6): 352-354.

- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P et Guy-Grand B. **A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction**, *Nature*, 1998; 392 (6674): 398-401.
- Cohen B, Novick D et Rubinstein M. **Modulation of insulin activities by leptin**, *Science*, 1996; 274 (5290): 1185-1188.
- Cohen BH. **Chronic obstructive pulmonary disease: a challenge in genetic epidemiology**, *Am J Epidemiol*, 1980; 112 (2): 274-288.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM et Dietz WH. **Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey**, *Bmj*, 2000; 320 (7244): 1240-1243.
- Comuzzie AG et Allison DB. **The search for human obesity genes**, *Science*, 1998; 280 (5368): 1374-1377.
- Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, Martin LJ, Jacob HJ, Black AE, Maas D, Takahashi M, Kihara S, Tanaka S, Matsuzawa Y, Blangero J, Cohen D et Kissebah A. **The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome**, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86 (9): 4321-4325.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL et al. **Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans**, *N Engl J Med*, 1996; 334 (5): 292-295.
- Coppack SW, Jensen MD et Miles JM. **In vivo regulation of lipolysis in humans**, *J Lipid Res*, 1994; 35 (2): 177-193.
- Couillard, G. **Analyse des facteurs associés à l'adoption des comportements liés à la santé cardiovasculaire chez les travailleurs forestiers**. Mémoire de maîtrise, Département de médecine sociale et préventive, 2000, Université Laval.
- Dallongeville J, Lussier-Cacan S et Davignon J. **Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis**, *J Lipid Res*, 1992; 33 (4): 447-454.
- Damcott CM, Feingold E, Moffett SP, Barmada MM, Marshall JA, Hamman RF et Ferrell RE. **Variation in the FABP2 promoter alters transcriptional activity and is associated with body composition and plasma lipid levels**, *Hum Genet*, 2003; 112 (5-6): 610-616.
- Davenport CB. **Body build and its inheritance**. *Carnegie Institution*, Washington, 1923.

- Davignon J. **Apolipoprotéine E, une molécule polymorphe et pléiotrope: Rôle dans l'athérosclérose et au-delà**, *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2002; 2 (14): 107-120.
- Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. **Genetic aspects of susceptibility to obesity and related dyslipidemias**, *Mol Cell Biochem*, 1992; 113 (2): 151-69.
- Despres JP. **Health consequences of visceral obesity**, *Ann Med*, 2001; 33 (8): 534-41.
- Doney A, Fischer B, Frew D, Cumming A, Flavell DM, World M, Montgomery HE, Boyle D, Morris A et Palmer CN. **Haplotype analysis of the PPARGgamma Pro12Ala and C1431T variants reveals opposing associations with body weight**, *BMC Genet*, 2002; 3 (1): 21.
- Douketis JD, Feightner JW, Attia J, Feldman WF, with Canadian Task Force on Preventive Health Care. **Periodic Health Examination, 1999 Update: 1. Detection, Prevention and Treatment of Obesity**, *CMAJ* 1999; 160:513-25
- Duflou J, Virmani R, Rabin I, Burke A, Farb A et Smialek J. **Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity**, *Am Heart J*, 1995; 130 (2): 306-313.
- Ellsworth DL, Coady SA, Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Gustat J, Boerwinkle E et Berenson GS. **Influence of the beta2-adrenergic receptor Arg16Gly polymorphism on longitudinal changes in obesity from childhood through young adulthood in a biracial cohort: the Bogalusa Heart Study**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002; 26 (7): 928-937.
- Engeland A, Bjorge T, Tverdal A et Sogaard AJ. **Obesity in adolescence and adulthood and the risk of adult mortality**, *Epidemiology*, 2004; 15 (1): 79-85.
- Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, Runkel N, Distler A et Sharma AM. **Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue**, *J Hypertens*, 1999; 17 (4): 555-560.
- Evans D, Aberle J, Wendt D, Wolf A, Beisiegel U et Mann WA. **A polymorphism, L162V, in the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) gene is associated with lower body mass index in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus**, *J Mol Med*, 2001a; 79 (4): 198-204.
- Evans D, Wolf AM, Nellessen U, Ahle S, Kortner B, Kuhlmann HW et Beisiegel U. **Association between polymorphisms in candidate genes and morbid obesity**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001b; 25: S19-21.

- Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, Cheetham T et O'Rahilly S. **Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency**, *J Clin Invest*, 2000; 106 (2): 271-279.
- Faustinella F, Chang A, Van Biervliet JP, Rosseneu M, Vinaimont N, Smith LC, Chen SH et Chan L. **Catalytic triad residue mutation (Asp156----Gly) causing familial lipoprotein lipase deficiency. Co-inheritance with a nonsense mutation (Ser447---Ter) in a Turkish family**, *J Biol Chem*, 1991; 266 (22): 14418-14424.
- Fehmann HC, Berghofer P, Brandhorst D, Brandhorst H, Hering B, Bretzel RG et Goke B. **Leptin inhibition of insulin secretion from isolated human islets**, *Acta Diabetol*, 1997; 34 (4): 249-252.
- Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J et Ricart W. **Tumour necrosis factor-alpha(TNF-alpha) polymorphisms -857C/A and -863C/A are associated with TNF-alpha secretion from human adipose tissue**, *Diabetologia*, 2002; 45 (1): 149-150.
- Fisher RM, Humphries SE et Talmud PJ. **Common variation in the lipoprotein lipase gene: effects on plasma lipids and risk of atherosclerosis**, *Atherosclerosis*, 1997; 135 (2): 145-159.
- Ford ES, Williamson DF et Liu S. **Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults**, *Am J Epidemiol*, 1997; 146 (3): 214-222.
- Frayn KN, Williams CM et Arner P. **Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases?**, *Clin Sci (Lond)*, 1996; 90 (4): 243-253.
- Fried SK et Kral JG. **Sex differences in regional distribution of fat cell size and lipoprotein lipase activity in morbidly obese patients**, *Int J Obes*, 1987; 11 (2): 129-140.
- Fried SK, Zechner R. **Cachectin/tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase mRNA levels, synthesis, and activity**, *J Lipid Res*, 1989; 30 (12): 1917-23.
- Friedewald WT, Levy RI et Fredrickson DS. **Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge**, *Clin Chem*, 1972; 18 (6): 499-502.
- Friedman JM. **A war on obesity, not the obese**, *Science*, 2003; 299 (5608): 856-858.
- Friedrich MJ. **Epidemic of obesity expands its spread to developing countries**, *Jama*, 2002; 287 (11): 1382-1386.

- Froguel P et Boutin P. **Genetics of pathways regulating body weight in the development of obesity in humans**, *Exp Biol Med (Maywood)*, 2001; 226 (11): 991-996.
- Fushimi H, Komatsu K, Isobe M et Namba T. **Application of PCR-RFLP and MASA analyses on 18S ribosomal RNA gene sequence for the identification of three Ginseng drugs**, *Biol Pharm Bull*, 1997; 20 (7): 765-769.
- Gagné C et Gaudet D. **Les dyslipoprotéïnémies: l'approche clinique**, 2e éditions, 1997; 157 pages.
- Gagne SE, Larson MG, Pimstone SN, Schaefer EJ, Kastelein JJ, Wilson PW, Ordovas JM et Hayden MR. **A common truncation variant of lipoprotein lipase (Ser447X) confers protection against coronary heart disease: the Framingham Offspring Study**, *Clin Genet*, 1999; 55 (6): 450-454.
- Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T et Heymsfield SB. **How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups?**, *Am J Epidemiol*, 1996; 143 (3): 228-239.
- Gantz I, Miwa H, Konda Y, Shimoto Y, Tashiro T, Watson SJ, DelValle J et Yamada T. **Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor**, *J Biol Chem*, 1993; 268 (20): 15174-15179.
- Gaudet D, Arsenault S, Belanger C, Hudson T, Perron P, Bernard M et Hamet P. **Procedure to protect confidentiality of familial data in community genetics and genomic research**, *Clin Genet*, 1999; 55 (4): 259-264.
- Genest J, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, Wilson PW, Salem DN et Schaefer EJ. **Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease**, *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19 (4): 792-802.
- Genest J, Frohlich J, Fodor G et McPherson R. **Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update**, *Cmaj*, 2003; 169 (9): 921-924.
- Gerdes C, Fisher RM, Nicaud V, Boer J, Humphries SE, Talmud PJ et Faergeman O. **Lipoprotein lipase variants D9N and N291S are associated with increased plasma triglyceride and lower high-density lipoprotein cholesterol concentrations: studies in the fasting and postprandial states: the European Atherosclerosis Research Studies**, *Circulation*, 1997; 96 (3): 733-740.
- Giacobino JP. **Uncoupling proteins, leptin, and obesity: an updated review**, *Ann N Y Acad Sci*, 2002; 967: 398-402.

- Glatz JF, Vork MM, Cistola DP et van der Vusse GJ. **Cytoplasmic fatty acid binding protein: significance for intracellular transport of fatty acids and putative role on signal transduction pathways**, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1993; 48 (1): 33-41.
- Gleiberman L. **Salt, hypertension, evolution**, *Psychosom Med*, 2001; 63 (2): 325-327.
- Green ED, Maffei M, Braden VV, Proenca R, DeSilva U, Zhang Y, Chua SC, Jr., Leibel RL, Weissenbach J et Friedman JM. **The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7**, *Genome Res*, 1995; 5 (1): 5-12.
- Grievink L, Alberts JF, O'Niel J et Gerstenbluth I. **Waist circumference as a measurement of obesity in the Netherlands Antilles; associations with hypertension and diabetes mellitus**, *Eur J Clin Nutr*, 2004:
- Groenemeijer BE, Hallman MD, Reymer PW, Gagne E, Kuivenhoven JA, Bruin T, Jansen H, Lie KI, Bruschke AV, Boerwinkle E, Hayden MR et Kastelein JJ. **Genetic variant showing a positive interaction with beta-blocking agents with a beneficial influence on lipoprotein lipase activity, HDL cholesterol, and triglyceride levels in coronary artery disease patients. The Ser447-stop substitution in the lipoprotein lipase gene. REGRESS Study Group**, *Circulation*, 1997; 95 (12): 2628-2635.
- Groop L. **Genetics of the metabolic syndrome**, *Br J Nutr*, 2000; 83 Suppl 1: S39-48.
- Grunstein RR et Wilcox I. **Sleep-disordered breathing and obesity**, *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1994; 8 (3): 601-628.
- Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B et Skoog I. **An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease**, *Arch Intern Med*, 2003; 163 (13): 1524-1528.
- Hani EH, Dupont S, Durand E, Dina C, Gallina S, Gantz I et Froguel P. **Naturally occurring mutations in the melanocortin receptor 3 gene are not associated with type 2 diabetes mellitus in French Caucasians**, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86 (6): 2895-2898.
- Hata A, Robertson M, Emi M et Lalouel JM. **Direct detection and automated sequencing of individual alleles after electrophoretic strand separation: identification of a common nonsense mutation in exon 9 of the human lipoprotein lipase gene**, *Nucleic Acids Res*, 1990; 18 (18): 5407-5411.
- Hegele RA, Harris SB, Hanley AJ, Sadikian S, Connelly PW et Zinman B. **Genetic variation of intestinal fatty acid-binding protein associated with variation in**

- body mass in aboriginal Canadians**, *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81 (12): 4334-4337.
- Hegele RA, Young TK et Connelly PW. **Are Canadian Inuit at increased genetic risk for coronary heart disease?**, *J Mol Med*, 1997; 75 (5): 364-370.
- Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, Mikkelsen KL et Larsson B. **Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old swedish men-a 22-year follow-up. The study of men born in 1913**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000; 24 (1): 33-37.
- Hinney A, Hoch A, Geller F, Schafer H, Siegfried W, Goldschmidt H, Remschmidt H et Hebebrand J. **Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students**, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87 (6): 2716.
- Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, Heibult O, Becker I, Ziegler A, Gerber G, Sina M, Gorg T, Mayer H, Siegfried W, Fichter M, Remschmidt H et Hebebrand J. **Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans**, *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84 (4): 1483-1486.
- Hirsch J et Batchelor B. **Adipose tissue cellularity in human obesity**, *Clin Endocrinol Metab*, 1976; 5 (2): 299-311.
- Hokanson JE. **Functional variants in the lipoprotein lipase gene and risk cardiovascular disease**, *Curr Opin Lipidol*, 1999; 10 (5): 393-399.
- Hsueh WC, St Jean PL, Mitchell BD, Pollin TI, Knowler WC, Ehm MG, Bell CJ, Sakul H, Wagner MJ, Burns DK et Shuldiner AR. **Genome-wide and fine-mapping linkage studies of type 2 diabetes and glucose traits in the Old Order Amish: evidence for a new diabetes locus on chromosome 14q11 and confirmation of a locus on chromosome 1q21-q24**, *Diabetes*, 2003; 52 (2): 550-557.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM et Castelli WP. **Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study**, *Circulation*, 1983; 67 (5): 968-977.
- Humphries SE, Nicaud V, Margalef J, Tiret L et Talmud PJ. **Lipoprotein lipase gene variation is associated with a paternal history of premature coronary artery disease and fasting and postprandial plasma triglycerides: the European Atherosclerosis Research Study (EARS)**, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998; 18 (4): 526-534.

- Jegou S, Mounien L, Boutelet I, Vaudry H. **The YY3-36 peptide, a new therapeutic weapon against obesity?** *Med Sci (Paris)*, 2003; 19 (5): 537-9.
- Kaaks R, Lukanova A et Kurzer MS. **Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review**, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002; 11 (12): 1531-1543.
- Karason K, Wallentin I, Larsson B et Sjostrom L. **Effects of obesity and weight loss on left ventricular mass and relative wall thickness: survey and intervention study**, *Bmj*, 1997; 315 (7113): 912-916.
- Kersten S. **Peroxisome proliferator activated receptors and obesity.**, *Eur J Pharmacol*, 2002; 440 (2-3): 223-234.
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, Stanczyk FZ, Stephenson HE, Jr., Falk RT, Miller R, Schatzkin A, Allen DS, Fentiman IS, Wang DY, Dowsett M, Thomas HV, Hankinson SE, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Berrino F, Muti P, Micheli A, Krogh V, Sieri S, Pala V, Venturelli E, Secreto G, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, Neriishi K, Land CE, Cauley JA, Kuller LH, Cummings SR, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, Comstock GW, Gordon GB et Miller SR. **Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women**, *J Natl Cancer Inst*, 2003; 95 (16): 1218-1226.
- Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. **Fundamentals of Genetic Epidemiology**, Oxford University Press, New York, 1993, 383 pages.
- Kieffer TJ, Heller RS et Habener JF. **Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells**, *Biochem Biophys Res Commun*, 1996; 224 (2): 522-527.
- Kim-Motoyama H, Yasuda K, Yamaguchi T, Yamada N, Katakura T, Shuldiner AR, Akanuma Y, Ohashi Y, Yazaki Y et Kadowaki T. **A mutation of the beta 3-adrenergic receptor is associated with visceral obesity but decreased serum triglyceride**, *Diabetologia*, 1997; 40 (4): 469-472.
- Kolterman OG, Insel J, Saekow M et Olefsky JM. **Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects**, *J Clin Invest*, 1980; 65 (6): 1272-1284.
- Kopelman PG. **Sleep apnoea and hypoventilation in obesity**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1992; 16 Suppl 2: S37-42.
- Kopelman PG. **Obesity as a medical problem**, *Nature*, 2000; 404 (6778): 635-643.
- Korkeila M, Kaprio J, Rissanen A et Koskenvuo M. **Effects of gender and age on the heritability of body mass index**, *Int J Obes*, 1991; 15 (10): 647-654.

- Kozaki K, Gotoda T, Kawamura M, Shimano H, Yazaki Y, Ouchi Y, Orimo H et Yamada N. **Mutational analysis of human lipoprotein lipase by carboxy-terminal truncation**, *J Lipid Res*, 1993; 34 (10): 1765-1772.
- Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G et Gruters A. **Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans**, *Nat Genet*, 1998; 19 (2): 155-157.
- Kulkarni SK et Kaur G. **Obésity: an insight into its neurochemical basis and treatment**, *Indian Journal of Pharmacology*, 1999; 31: 388-403.
- Kwok PY. **SNP genotyping with fluorescence polarization detection**, *Hum Mutat*, 2002; 19 (4): 315-323.
- Lahlou N, Clement K, Carel JC, Vaisse C, Lotton C, Le Bihan Y, Basdevant A, Lebouc Y, Froguel P, Roger M et Guy-Grand B. **Soluble leptin receptor in serum of subjects with complete resistance to leptin: relation to fat mass**, *Diabetes*, 2000; 49 (8): 1347-1352.
- Lander ES et Schork NJ. **Genetic dissection of complex traits**, *Science*, 1994; 265 (5181): 2037-2048.
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E et Sjostrom L. **Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden**, *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984; 289 (6454): 1257-1261.
- Lapidus L et Bengtsson C. **Regional obesity as a health hazard in women--a prospective study**, *Acta Med Scand Suppl*, 1988; 723: 53-59.
- Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P et Tibblin G. **Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913**, *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984; 288 (6428): 1401-1404.
- Leclercq-Meyer V, Considine RV, Sener A et Malaisse WJ. **Do leptin receptors play a functional role in the endocrine pancreas?**, *Biochem Biophys Res Commun*, 1996; 229 (3): 794-798.
- Leclercq-Meyer V et Malaisse WJ. **Failure of leptin to counteract the effects of glucose on insulin and glucagon release by perfused rat pancreas**, *Med Sci Res* 25 :257-259. 1997.

- Lee JH, Reed DR et Price RA. **Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997; 21 (10): 935-940.
- Lei HH, Coresh J, Shuldiner AR, Boerwinkle E et Brancati FL. **Variants of the insulin receptor substrate-1 and fatty acid binding protein 2 genes and the risk of type 2 diabetes, obesity, and hyperinsulinemia in African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study**, *Diabetes*, 1999; 48 (9): 1868-1872.
- Leibel RL, Chung WK et Chua SC, Jr. **The molecular genetics of rodent single gene obesities**, *J Biol Chem*, 1997; 272 (51): 31937-31940.
- Lemieux S et Despres JP. **Metabolic complications of visceral obesity: contribution to the aetiology of type 2 diabetes and implications for prevention and treatment**, *Diabete Metab*, 1994; 20 (4): 375-393.
- Lemieux S, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C et Despres JP. **Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996; 20 (7): 618-624.
- Lew EA et Garfinkel L. **Variations in mortality by weight among 750,000 men and women**, *J Chronic Dis*, 1979; 32 (8): 563-576.
- Li L, Beauchamp MC, Renier G. **Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma agonists upregulate human macrophage lipoprotein lipase expression**, *Atherosclerosis*, 2002; 165 (1): 101-10.
- Lin HP et Kao JT. **Apolipoprotein varepsilon 2/3 genotype and type III hyperlipoproteinemia among Taiwanese**, *Clin Chim Acta*, 2003; 330 (1-2): 173-178.
- Lindgren FT, Jensen LC, Wills RD et Freeman NK. **Flotation rates, molecular weights and hydrated densities of the low-density lipoproteins**, *Lipids*, 1969; 4 (5): 337-344.
- Lissner L et Heitmann BL. **Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology**, *Eur J Clin Nutr*, 1995; 49 (2): 79-90.
- Long AD et Langley CH. **The power of association studies to detect the contribution of candidate genetic loci to variation in complex traits**, *Genome Res*, 1999; 9 (8): 720-731.
- Lowe JB, Sacchettini JC, Laposata M, McQuillan JJ et Gordon JI. **Expression of rat intestinal fatty acid-binding protein in Escherichia coli. Purification and comparison of ligand binding characteristics with that of Escherichia coli-**

- derived rat liver fatty acid-binding protein, *J Biol Chem*, 1987; 262 (12): 5931-5937.
- Lyu LC, Hsu CY, Yeh CY, Lee MS, Huang SH et Chen CL. **A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan**, *Am J Clin Nutr*, 2003; 78 (4): 690-701.
- Ma Y, Henderson HE, Murthy V, Roederer G, Monsalve MV, Clarke LA, Normand T, Julien P, Gagne C, Lambert M et al. **A mutation in the human lipoprotein lipase gene as the most common cause of familial chylomicronemia in French Canadians**, *N Engl J Med*, 1991; 324 (25): 1761-1766.
- Ma Y, Wilson BI, Bijvoet S, Henderson HE, Cramb E, Roederer G, Ven Murthy MR, Julien P, Bakker HD, Kastelein JJ et al. **A missense mutation (Asp250---Asn) in exon 6 of the human lipoprotein lipase gene causes chylomicronemia in patients of different ancestries**, *Genomics*, 1992; 13 (3): 649-653.
- Ma Y, Ooi TC, Liu MS, Zhang H, McPherson R, Edwards AL, Forsythe IJ, Frohlich J, Brunzell JD et Hayden MR. **High frequency of mutations in the human lipoprotein lipase gene in pregnancy-induced chylomicronemia: possible association with apolipoprotein E2 isoform**, *J Lipid Res*, 1994; 35 (6): 1066-1075.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S et al. **Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects**, *Nat Med*, 1995; 1 (11): 1155-1161.
- Mahley RW et Rall SCJ. **Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein.**, *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2000; 1: 507-537.
- Maily F, Tugrul Y, Reymer PW, Bruin T, Seed M, Groenemeyer BF, Asplund-Carlson A, Vallance D, Winder AF, Miller GJ et al. **A common variant in the gene for lipoprotein lipase (Asp9-->Asn). Functional implications and prevalence in normal and hyperlipidemic subjects**, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995; 15 (4): 468-478.
- Maily F, Fisher RM, Nicaud V, Luong LA, Evans AE, Marques-Vidal P, Luc G, Arveiler D, Bard JM, Poirier O, Talmud PJ et Humphries SE. **Association between the LPL-D9N mutation in the lipoprotein lipase gene and plasma lipid traits in myocardial infarction survivors from the ECTIM Study**, *Atherosclerosis*, 1996; 122 (1): 21-28.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH et Speizer FE. **Body weight and mortality among women**, *N Engl J Med*, 1995; 333 (11): 677-685.

- Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulange A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P et Teboul M. **Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation**, *Faseb J*, 2001; 15 (14): 2727-2729.
- Mattevi VS, Coimbra CE, Jr., Santos RV, Salzano FM et Hutz MH. **Association of the low-density lipoprotein receptor gene with obesity in Native American populations**, *Hum Genet*, 2000; 106 (5): 546-552.
- Mattevi VS, Zembruski VM et Hutz MH. **Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002; 26 (9): 1179-1185.
- McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C et Reaven G. **Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant**, *Ann Intern Med*, 2003; 139 (10): 802-809.
- Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Lebel P, Dallongeville J, Deeb S, Auwerx J et Amouyel P. **A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene influences plasma leptin levels in obese humans**, *Hum Mol Genet*, 1998; 7 (3): 435-440.
- Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Auwerx J, Deeb SS et Amouyel P. **Impact of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma2 Pro12Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000; 24 (2): 195-199.
- Messerli FH. **Cardiovascular effects of obesity and hypertension**, *Lancet*, 1982; 1 (8282): 1165-1168.
- Moll PP, Burns TL, Lauer RM. **The genetic and environmental sources of body mass index variability: the Muscatine Ponderosity Family Study**, *Am J Hum Genet*, 1991; 49 (6): 1243-55.
- Monsalve MV, Henderson H, Roederer G, Julien P, Deeb S, Kastelein JJ, Peritz L, Devlin R, Bruin T, Murthy MR et al. **A missense mutation at codon 188 of the human lipoprotein lipase gene is a frequent cause of lipoprotein lipase deficiency in persons of different ancestries**, *J Clin Invest*, 1990; 86 (3): 728-734.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB et O'Rahilly S. **Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans**, *Nature*, 1997; 387 (6636): 903-908.

- Morabia A, Cayanis E, Costanza MC, Ross BM, Bernstein MS, Flaherty MS, Alvin GB, Das K, Morris MA, Penchaszadeh GK, Zhang P et Gilliam TC. **Association between lipoprotein lipase (LPL) gene and blood lipids: a common variant for a common trait?**, *Genet Epidemiol*, 2003; 24 (4): 309-321.
- Mori H, Okazawa H, Iwamoto K, Maeda E, Hashiramoto M et Kasuga M. **A polymorphism in the 5' untranslated region and a Met229-->Leu variant in exon 5 of the human UCP1 gene are associated with susceptibility to type II diabetes mellitus**, *Diabetologia*, 2001; 44 (3): 373-376.
- Mulder M, van der Boom H, de Knijff P, Braam C, van den Maagdenberg A, Leuven JA et Havekes LM. **Triglyceride-rich lipoproteins of subjects heterozygous for apolipoprotein E2(Lys146-->Gln) are inefficiently converted to cholesterol-rich lipoproteins**, *Atherosclerosis*, 1994; 108 (2): 183-192.
- Murthy V, Julien P et Gagne C. **Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene.**, *Pharmacol Ther*, 1996; 70 (2): 101-135.
- Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ et Dietz WH. **Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935**, *N Engl J Med*, 1992; 327 (19): 1350-1355.
- Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, Okubo M et Kohno N. **The effect of polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein 2 gene on fat metabolism is associated with gender and obesity amongst non-diabetic Japanese-Americans**, *Diabetes Obes Metab*, 2004; 6 (1): 45-49.
- Newman DL, Hoffjan S, Bourgain C, Abney M, Nicolae RI, Profits ET, Grow MA, Walker K, Steiner L, Parry R, Reynolds R, McPeck MS, Cheng S et Ober C. **Are common disease susceptibility alleles the same in outbred and founder populations?**, *Eur J Hum Genet*, 2004; 12 (7): 584-590.
- Odunsi K et Kidd KK. **A paradigm for finding genes for a complex human trait: polycystic ovary syndrome and follistatin**, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96 (15): 8315-8317.
- O'Rahilly S, Farooqi IS, Yeo GS et Challis BG. **Minireview: human obesity-lessons from monogenic disorders**, *Endocrinology*, 2003; 144 (9): 3757-3764.
- Organisation mondiale de la santé (World Health Organization). **Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic, Report of WHO Consultation**, Geneva, 1998

- Organisation mondiale de la Santé. **Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications** : Report of a WHO consultation. Part 1 : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva : World Health Organization, 1999.
- Orth M, Wahl S, Hanisch M, Friedrich I, Wieland H et Luley C. **Clearance of postprandial lipoproteins in normolipemics: role of the apolipoprotein E phenotype**, *Biochim Biophys Acta*, 1996; 1303 (1): 22-30.
- Ott J. **Analysis of human genetic linkage**, Revisited Edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1991, 302 pages.
- Palou A, Pico C, Bonet ML, Oliver P. **The uncoupling protein, thermogenin**, *Int J Biochem Cell Biol*, 1998 ; 30 (1): 7-11.
- Paradis G, Navratil O. **Rapports d'activités « Nutrition et santé cardiovasculaire », préparé pour la compagnie Abitibi Consolidated Inc.**, 2001 et 2002.
- Patsch JR, Gotto AM, Jr., Olivercrona T et Eisenberg S. **Formation of high density lipoprotein2-like particles during lipolysis of very low density lipoproteins in vitro**, *Proc Natl Acad Sci US A*, 1978; 75 (9): 4519-4523.
- Patterson PD, Moore CG, Probst JC et Shinogle JA. **Obesity and physical inactivity in rural America**, *J Rural Health*, 2004; 20 (2): 151-159.
- Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, Tremblay J, Kotchen TA, Larochelle P, Cowley AW et Hamet P. **Role of tumor necrosis factor-alpha gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians**, *Hypertension*, 2000; 36 (1): 14-19.
- Peacock RE, Hamsten A, Nilsson-Ehle P et Humphries SE. **Associations between lipoprotein lipase gene polymorphisms and plasma correlations of lipids, lipoproteins and lipase activities in young myocardial infarction survivors and age-matched healthy individuals from Sweden**, *Atherosclerosis*, 1992; 97 (2-3): 171-185.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T et Collins F. **Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice**, *Science*, 1995; 269 (5223): 540-543.
- Peltonen L PA, Lange K. **Use of population isolates for mapping complex traits.**, *Nat Rev Genet*, 2000; Dec;1(3): 182-190.
- Perrin F. **Polarisation de la lumière de fluorescence. Vie moyenne de molécules dans l'état excité**, *J Phys Radium*, 1926; 7: 390-401.

- Perusse L. **Genetics of human obesity: results from genetic epidemiology studies**, *Ann Endocrinol (Paris)*, 2000; 61 Suppl 6: 24-30.
- Pihlajamaki J, Rissanen J, Heikkinen S, Karjalainen L et Laakso M. **Codon 54 polymorphism of the human intestinal fatty acid binding protein 2 gene is associated with dyslipidemias but not with insulin resistance in patients with familial combined hyperlipidemia**, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17 (6): 1039-1044.
- Previato L, Guardamagna O, Dugi KA, Ronan R, Talley GD, Santamarina-Fojo S et Brewer HB, Jr. **A novel missense mutation in the C-terminal domain of lipoprotein lipase (Glu410-->Val) leads to enzyme inactivation and familial chylomicronemia**, *J Lipid Res*, 1994; 35 (9): 1552-1560.
- Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA et Priyadarshi SS. **Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis**, *Environ Res*, 2001; 86 (2): 122-127.
- Quinn D, Shirai K et Jackson RL. **Lipoprotein lipase: mechanism of action and role in lipoprotein metabolism**, *Prog Lipid Res*, 1983; 22 (1): 35-78.
- Quinton ND, Lee AJ, Ross RJ, Eastell R et Blakemore AI. **A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women**, *Hum Genet*, 2001; 108 (3): 233-236.
- Rankinen T, Kim SY, Perusse L, Despres JP et Bouchard C. **The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999; 23 (8): 801-809.
- Ravussin E et Bogardus C. **Energy balance and weight regulation: genetics versus environment**, *Br J Nutr*, 2000; 83 Suppl 1: S17-20.
- Reisin E, Frohlich ED, Messerli FH, Dreslinski GR, Dunn FG, Jones MM et Batson HM, Jr. **Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension**, *Ann Intern Med*, 1983; 98 (3): 315-319.
- Rice T, Perusse L, Bouchard C et Rao DC. **Familial clustering of abdominal visceral fat and total fat mass: the Quebec Family Study**, *Obes Res*, 1996; 4 (3): 253-261.
- Risch N et Merikangas K. **The future of genetic studies of complex human diseases**, *Science*, 1996; 273 (5281): 1516-1517.
- Rosengren A, Wedel H et Wilhelmsen L. **Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. A prospective population study**, *Eur Heart J*, 1999; 20 (4): 269-277.

- Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, Chagnon M, Perusse L, Lindell K, Carlsson B, Bouchard C et Bjorntorp P. **Hypertension in obesity and the leptin receptor gene locus**, *J Clin Endocrinol Metab*, 2000a; 85 (9): 3126-3131.
- Rosmond R, Ukkola O, Chagnon M, Bouchard C et Bjorntorp P. **Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in relation to cardiovascular risk factors in men**, *J Intern Med*, 2000b; 248 (3): 239-244.
- Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C et Bjorntorp P. **A missense mutation in the human melanocortin-4 receptor gene in relation to abdominal obesity and salivary cortisol**, *Diabetologia*, 2001; 44 (10): 1335-1338.
- Ross CJ, Twisk J, Meulenberg JM, Liu G, van den Oever K, Moraal E, Hermens WT, Rip J, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA, Hayden MR. **Long-term correction of murine lipoprotein lipase deficiency with AAV1-mediated gene transfer of the naturally occurring LPL(S447X) beneficial mutation**, *Hum Gene Ther*, 2004; 15 (9): 906-19.
- Ruel IL, Gaudet D, Perron P, Bergeron J, Julien P et Lamarche B. **Characterization of LDL particle size among carriers of a defective or a null mutation in the lipoprotein lipase gene: the Quebec LIPD Study**, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002a; 22 (7): 1181-1186.
- Ruel IL, Gaudet D, Perron P, Pascot A, Despres JP, Bergeron J, Julien P et Lamarche B. **Determinants of HDL particle size in patients with the null (P207L) or defective (D9N) mutation in the lipoprotein lipase gene: the Quebec LipD Study**, *Atherosclerosis*, 2002b; 162 (2): 269-276.
- Ruel IL, Gaudet D, Perron P, Bergeron J, Julien P et Lamarche B. **Effect of obesity on HDL and LDL particle sizes in carriers of the null P207L or defective D9N mutation in the lipoprotein lipase gene: the Quebec LipD Study**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003; 27 (5): 631-637.
- Salans LB, Cushman SW et Weismann RE. **Studies of human adipose tissue. Adipose cell size and number in nonobese and obese patients**, *J Clin Invest*, 1973; 52 (4): 929-941.
- Santé et Bien-être Canada. **Lignes directrices pour un poids santé**. Rapport d'un groupe d'experts convoqués par la Direction de la promotion de la santé. Santé et Bien-être Canada, 1988
- Seidell JC, Bakker CJ et van der Kooy K. **Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution--a comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic resonance**, *Am J Clin Nutr*, 1990; 51 (6): 953-957.

- Seufert J, Kieffer TJ et Habener JF. **Leptin inhibits insulin gene transcription and reverses hyperinsulinemia in leptin-deficient ob/ob mice**, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999; 96 (2): 674-679.
- Shannak K, Rajput A, Rozdilsky B, Kish S, Gilbert J et Hornykiewicz O. **Noradrenaline, dopamine and serotonin levels and metabolism in the human hypothalamus: observations in Parkinson's disease and normal subjects**, *Brain Res*, 1994; 639 (1): 33-41.
- Shimizu H, Ohtani K, Tsuchiya T, Takahashi H, Uehara Y, Sato N et Mori M. **Leptin stimulates insulin secretion and synthesis in HIT-T 15 cells**, *Peptides*, 1997; 18 (8): 1263-1266.
- Shirai K. **Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease**, *Curr Med Res Opin*, 2004; 20 (3): 295-304.
- Sing CF et Davignon J. **Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation**, *Am J Hum Genet*, 1985; 37 (2): 268-285.
- Snyder EE, Walts B, Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T et Bouchard C. **The human obesity gene map: the 2003 update**, *Obes Res*, 2004; 12 (3): 369-439.
- Sonmez K, Akcakoyun M, Akcay A, Demir D, Duran NE, Gencbay M, Degertekin M et Turan F. **Which method should be used to determine the obesity, in patients with coronary artery disease? (body mass index, waist circumference or waist-hip ratio)**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003; 27 (3): 341-346.
- Sorensen TI, Price RA, Stunkard AJ et Schulsinger F. **Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings**, *Bmj*, 1989; 298 (6666): 87-90.
- Statistique Canada, **Enquête nationale sur la santé de la population**, 1994-1995, 1998-1999.
- Statistique Canada. **Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes**, 2000-2001.
- St Clair RW et Beisiegel U. **What do all the apolipoprotein E receptors do?**, *Curr Opin Lipidol*, 1997; 8 (5): 243-245.
- Strain GW et Zumoff B. **The relationship of weight-height indices of obesity to body fat content**, *J Am Coll Nutr*, 1992; 11 (6): 715-718.
- Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M et Strosberg AD. **A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity**, *Nat Genet*, 1998; 18 (3): 213-215.

- Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL et McClearn GE. **The body-mass index of twins who have been reared apart**, *N Engl J Med*, 1990; 322 (21): 1483-1487.
- Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ et Schulsinger F. **An adoption study of human obesity**, *N Engl J Med*, 1986; 314 (4): 193-198.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. **Central nervous system control of food intake**, *Nature*, 2000; 404 (6778): 661-71.
- Tahvanainen E, Molin M, Vainio S, Tiret L, Nicaud V, Farinero E, Masana L et Ehnholm C. **Intestinal fatty acid binding protein polymorphism at codon 54 is not associated with postprandial responses to fat and glucose tolerance tests in healthy young Europeans. Results from EARS II participants**, *Atherosclerosis*, 2000; 152 (2): 317-325.
- Tanizawa Y, Okuya S, Ishihara H, Asano T, Yada T et Oka Y. **Direct stimulation of basal insulin secretion by physiological concentrations of leptin in pancreatic beta cells**, *Endocrinology*, 1997; 138 (10): 4513-4516.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J et al. **Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R**, *Cell*, 1995; 83 (7): 1263-1271.
- Taskinen MR et Nikkila EA. **High density lipoprotein subfractions in relation to lipoprotein lipase activity of tissues in man--evidence for reciprocal regulation of HDL2 and HDL3 levels by lipoprotein lipase**, *Clin Chim Acta*, 1981; 112 (3): 325-332.
- Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH et Bogardus C. **Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians**, *Hum Mol Genet*, 1997; 6 (5): 675-679.
- Tiago AD, Samani NJ, Candy GP, Brooksbank R, Libhaber EN, Sareli P, Woodiwiss AJ et Norton GR. **Angiotensinogen gene promoter region variant modifies body size-ambulatory blood pressure relations in hypertension**, *Circulation*, 2002; 106 (12): 1483-1487.
- Treuth MS, Butte NF et Sorkin JD. **Predictors of body fat gain in nonobese girls with a familial predisposition to obesity**, *Am J Clin Nutr*, 2003; 78 (6): 1212-1218.
- Ukkola O, Tremblay A, Despres JP, Chagnon YC, Campfield LA et Bouchard C. **Leptin receptor Gln223Arg variant is associated with a cluster of metabolic abnormalities in response to long-term overfeeding**, *J Intern Med*, 2000; 248 (5): 435-439.

- Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, Sjostrom L et Bouchard C. **Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans**, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001a; 86 (8): 3996-3999.
- Ukkola O, Tremblay A et Bouchard C. **Beta-2 adrenergic receptor variants are associated with subcutaneous fat accumulation in response to long-term overfeeding**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001b; 25 (11): 1604-1608.
- Utermann G. **Apolipoprotein E polymorphism in health and disease**, *Am Heart J*, 1987; 113 (2 Pt 2): 433-440.
- Vague J, Vague P, Tramon M, Vialettes B et Mercier P. **Obesity and diabetes**, *Acta Diabetol Lat*, 1980; 17 (2): 87-99.
- Vague P. **Syndrome polymétabolique**. In *Traité de nutrition clinique de l'adulte*; Eds Medecine-Sciences Flammarion, Paris, 2001; 451-456.
- Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B et Froguel P. **Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity**, *J Clin Invest*, 2000; 106 (2): 253-262.
- van der Kooy K, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Droop A et Bakker CJ. **Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat**, *Am J Clin Nutr*, 1993; 57 (3): 327-333.
- van Rossum CT, Hoebee B, Seidell JC, Bouchard C, van Baak MA, de Groot CP, Chagnon M, de Graaf C et Saris WH. **Genetic factors as predictors of weight gain in young adult Dutch men and women.**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002; 26 (4): 517-528.
- Vidgren HM, Sipilainen RH, Heikkinen S, Laakso M et Uusitupa MI. **Threonine allele in codon 54 of the fatty acid binding protein 2 gene does not modify the fatty acid composition of serum lipids in obese subjects**, *Eur J Clin Invest*, 1997; 27 (5): 405-408.
- Vohl MC, Lepage P, Gaudet D, Brewer CG, Betard C, Perron P, Houde G, Cellier C, Faith JM, Despres JP, Morgan K et Hudson TJ. **Molecular scanning of the human PPAR α gene: association of the L162V mutation with hyperapobetalipoproteinemia**, *J Lipid Res*, 2000; 41 (6): 945-952.
- Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N et Fowler JS. **Brain dopamine and obesity**, *Lancet*, 2001; 357 (9253): 354-357.

- Warbrick MM et Vaisse C. **Emerging trends in the search for genetic variants predisposing to human obesity**, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003; 6 (4): 369-375.
- Watanabe J et Tochikubo O. **Relationship between visceral fat accumulation and hypertension in obese men**, *Clin Exp Hypertens*, 2003; 25 (3): 199-208.
- Wauters M, Mertens I, Chagnon M, Rankinen T, Considine RV, Chagnon YC, Van Gaal LF et Bouchard C. **Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001a; 25 (5): 714-720.
- Wauters M, Mertens I, Rankinen T, Chagnon M, Bouchard C et Van Gaal L. **Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese women with impaired glucose tolerance**, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001b; 86 (7): 3227-3232.
- Wee CC, McCarthy EP, Davis RB et Phillips RS. **Obesity and breast cancer screening**, *J Gen Intern Med*, 2004; 19 (4): 324-331.
- Weiss KM et Terwilliger JD. **How many diseases does it take to map a gene with SNPs?**, *Nat Genet*, 2000; 26 (2): 151-157.
- Wilkins K. **Incident arthritis in relation to excess weight**, *Health Rep*, 2004; 15 (1): 39-49.
- Wilson BD, Ollmann MM, Barsh GS. *The role of agouti-related protein in regulating body weight*, *Mol Med Today*, 1999; 5 (6): 250-6.
- Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Kahn HS et Byers T. **Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort**, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1993; 17 (5): 279-286.
- Wittekoek ME, Moll E, Pimstone SN, Trip MD, Lansberg PJ, Defesche JC, van Doormaal JJ, Hayden MR et Kastelein JJ. **A frequent mutation in the lipoprotein lipase gene (D9N) deteriorates the biochemical and clinical phenotype of familial hypercholesterolemia**, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999; 19 (11): 2708-2713.
- Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A et Nordestgaard BG. **Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis**, *Circulation*, 1999; 99 (22): 2901-2907.
- Wolk R, Shamsuzzaman AS et Somers VK. **Obesity, sleep apnea, and hypertension**, *Hypertension*, 2003; 42 (6): 1067-1074.

- Wright AF, Carothers AD et Pirastu M. **Population choice in mapping genes for complex diseases**, *Nat Genet*, 1999; 23 (4): 397-404.
- Wyman AR et White R. **A highly polymorphic locus in human DNA**, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980; 77 (11): 6754-6758.
- Yamada K, Yuan X, Ishiyama S, Koyama K, Ichikawa F, Koyanagi A, Koyama W et Nonaka K. **Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men**, *Diabetologia*, 1997; 40 (6): 706-710.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P et Kadowaki T. **The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity**, *Nat Med*, 2001; 7 (8): 941-946.
- Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D et Mantzoros CS. **The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability**, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86 (9): 4434-4439.
- Zambon A, Bertocco S, Vitturi N, Polentarutti V, Vianello D, Crepaldi G. **Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol-rich lipoproteins**, *Biochem Soc Trans*, 2003; 31 (Pt 5): 1070-4.
- Zhang F, Lucke C, Baier LJ, Sacchettini JC et Hamilton JA. **Solution structure of human intestinal fatty acid binding protein: implications for ligand entry and exit**, *J Biomol NMR*, 1997; 9 (3): 213-228.
- Zhang H, Henderson H, Gagne SE, Clee SM, Miao L, Liu G et Hayden MR. **Common sequence variants of lipoprotein lipase: standardized studies of in vitro expression and catalytic function**, *Biochim Biophys Acta*, 1996; 1302 (2): 159-166.
- Zhang Q, Cavanna J, Winkelman BR, Shine B, Gross W, Marz W et Galton DJ. **Common genetic variants of lipoprotein lipase that relate to lipid transport in patients with premature coronary artery disease**, *Clin Genet*, 1995; 48 (6): 293-298.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L et Friedman JM. **Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue**, *Nature*, 1994; 372 (6505): 425-432.

Zhao LP, Hsu L, Davidov O, Potter J, Elston RC et Prentice RL. **Population-based family study designs: an interdisciplinary research framework for genetic epidemiology**, *Genet Epidemiol*, 1997; 14 (4): 365-388.

ANNEXE A

FORMULE DE CONSENTEMENT REMIS AUX TRAVAILLEURS

- CENTRE DE MÉDECINE GÉNÉRIQUE COMMUNAUTAIRE DE L'U. DE MONTRÉAL -
- UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI -
- UNIVERSITÉ LAVAL -
- RÉGIE RÉGIONALE DU SLSJ -
- CLINIQUE DES MALADIES LIPIDIQUES -
- CENTRE DE RECHERCHE SUR LES MALADIES LIPIDIQUES DE L'U. DE MONTRÉAL -
- ABITIBI CONSOLIDATED-

FORMULE DE CONSENTEMENT

Analyse génotypique de gènes de susceptibilité à l'obésité au sein d'une cohorte de travailleurs forestiers de la compagnie Abitibi Consolidated de Saint-Félicien.

Raison d'être de l'étude

En 1998, vous avez été appelé à participer à une étude menée par Monsieur Germain Couillard concernant les habitudes de vie et l'état de santé des travailleurs des camps forestiers de la compagnie « Donohue » de Saint-Félicien, maintenant connue sous l'appellation « Abitibi Consolidated ». Au cours de cette étude, vous vous êtes soumis à plusieurs tests médicaux et des prélèvements sanguins ont également été effectués. Les échantillons sanguins qui ont été utilisés pour faire les différents tests en laboratoire

INITIALES : _____

(ex. votre bilan lipidique complet) sont actuellement conservés au Centre de médecine génique communautaire du Complexe Hospitalier de la Sagamie. Ceux-ci sont identifiés à l'aide d'un code et les données nominatives correspondant à ce code sont conservées dans les dossiers du service de santé d'Abitibi Consolidated.

Pour faire suite à ce premier projet, une nouvelle étude impliquant la participation des travailleurs des camps forestiers de l'Abitibi Consolidated de Saint-Félicien se déroulera prochainement. Cette étude vise à évaluer l'impact des facteurs génétiques et environnementaux (habitudes alimentaires et d'activités physiques) dans le développement de l'obésité (prise de poids) au sein d'un groupe de travailleurs oeuvrant dans un environnement à risque, soient les travailleurs des camps forestiers.

Dans la littérature scientifique, il est rapporté que plusieurs gènes (des centaines) seraient associés à l'obésité. Dans la population québécoise, déjà un bon nombre est documenté. La première étape de notre projet consiste à effectuer une analyse génétique préliminaire. En bref, ce que nous désirons faire est d'identifier, parmi tous les gènes qui sont documentés comme étant associés à un risque de susceptibilité à l'obésité, ceux qui ont une fréquence assez élevée (variant génétique présent chez un certain nombre de travailleurs) pour être inclus dans nos études d'association avec l'obésité. Ainsi, grâce aux 250 échantillons sanguins que nous possédons et à partir desquels l'ADN sera extrait, nous désirons cibler les variations génétiques qui se retrouvent dans plusieurs des échantillons d'ADN. Cette analyse préliminaire nous permettra donc de mieux décrire le patron de notre prochaine étape et d'accroître nos chances d'établir des associations entre un ou des gènes, l'environnement et l'obésité.

Avant de débiter toute analyse génétique sur votre ADN, nous devons obtenir votre consentement écrit, c'est-à-dire votre accord pour extraire l'ADN de votre sang et l'utiliser pour notre analyse préliminaire. Afin de vous retracer, nous avons fait appel au service de santé d'Abitibi Consolidated puisqu'il est le seul à posséder la clé du code permettant de vous identifier. Toutes les données obtenues de cette étude préliminaire resteront anonymes et confidentielles et ne serviront qu'à des fins scientifiques. Les résultats ne seront pas publiés et ils seront utilisés seulement à l'intérieur du contexte de cette étude. Tous les

échantillons d'ADN extraits du sang et seront dénominalisés (codifiés) de la même façon que les échantillons sanguins. Ainsi, il sera impossible d'établir de lien entre vous et les résultats obtenus, à l'exception de votre médecin à Abitibi Consolidated (Dr Marc Audet ou Dr Bernard Gilbert). Comme il s'agit de la première étape d'une étude qui se déroulera prochainement à l'Abitibi Consolidated de Saint-Félicien, il est fort possible que vous soyez sollicité à nouveau pour participer à la suite de ce projet. Dans le cas où vous accepteriez d'y participer, les échantillons d'ADN utilisés pour l'analyse préliminaires seront alors conservés et utilisés pour la suite de l'étude. Dans la situation contraire, ces échantillons seront détruits à la fin de cette étude préliminaire.

Avantages de participer à l'étude

Cette étude préliminaire a pour but d'identifier les variations génétiques qui auront une fréquence supérieure à 2,5 % dans votre population de travailleurs. Il n'y aura donc pas de retombée immédiate pour vous. Cependant, il est fort possible que votre participation à cette étude vous permette d'identifier différents facteurs qui sont en cause et qui prédisposent à un gain de poids et ainsi d'approfondir vos connaissances relatives à l'obésité. Vous serez informés, à votre demande, de tout résultat pertinent suite aux analyses et les rapports qui seront fournis à la compagnie seront mis à votre disponibilité de sorte que vous puissiez les consulter si vous le désirez.

Finalement, cette étude aidera sûrement à créer de meilleurs programmes de prévention et de traitement.

Risques de participation à des projets de dépistage génétique

Toutes les précautions seront prises pour assurer la complète confidentialité des données génétiques que vous fournirez, car ce type d'information pourrait vous être préjudiciable s'il était obtenu, par exemple, par des compagnies d'assurance ou des employeurs. Toutefois, aucune mesure de sécurité n'est absolue et donc, votre participation à ce projet comporte ce type de risque.

Confidentialité

Le chercheur signataire garantit que toutes les données obtenues de l'étude resteront anonymes et confidentielles et ne serviront qu'à des fins scientifiques. Les résultats ne seront publiés et utilisés qu'à l'intérieur du contexte de cette étude. Toutes les données cliniques et les échantillons de sang et d'ADN seront dénominalisés (codifiés) de façon à ce que personne ne puisse établir de liens entre vous et vos résultats. Pendant la durée de ce projet, seul le service de santé à Abitibi Consolidated détiendra la clé du code permettant de vous identifier (associer votre code et vos résultats). Et ce code ne pourra être utilisé à d'autres fins que celle d'en informer votre médecin traitant pour que celui-ci vous contacte au besoin. Toutefois, le comité d'éthique à la recherche du Complexe hospitalier de la Sagamie pourra avoir accès à votre dossier et ce, uniquement dans le but de faire des vérifications concernant la conformité de la démarche scientifique au point de vue éthique.

Personnes ressources

Durant toute la durée de cette étude, vous pourrez joindre les médecins impliqués dans ce programme de recherche (Marc Audet, M.D. et Bernard Gilbert, M.D.) ou encore l'infirmière impliquée dans ce projet (Suzanne Julien, infirmière). Il est important que vous conserviez votre formulaire de consentement et le résumé du projet où figurent les numéros de téléphone des personnes responsables de l'étude.

Si vous avez des questions ou des commentaires relatifs à l'étude ou désirez des explications supplémentaires concernant les termes médicaux ou scientifiques figurant dans ce document, les personnes responsables de l'étude se feront un plaisir de répondre à vos questions.

Pour toute question ou problème, vous pourrez rejoindre :

Marc Audet, M.D. Abitibi Consolidated :

Bernard Gilbert, M.D. Abitibi Consolidated :



(418) 679-4545

Suzanne Julien, Infirmière, Abitibi Consolidated :

Responsable du projet : Catherine Laprise, Ph.D. (418) 541-1234 (poste 3070)

Nancy Tremblay, MSc. (418) 541-1234 (poste 3067)

Pour toutes questions concernant votre droit en tant que participant à un projet de recherche, vous pourrez contacter le comité d'éthique à la recherche du Complexe hospitalier de la Sagamie au (418) 541-1234 (poste 2369).

Acceptation de la participation à l'étude

Je, soussigné(e), consens par la présente à participer à l'étude intitulée :

Analyse génotypique préliminaire des gènes de susceptibilité à l'obésité au sein d'une population de travailleurs des camps forestiers de la compagnie Abitibi Consolidated de Saint-Félicien.

Ma participation à cette étude peut se terminer si le médecin responsable de l'étude le juge nécessaire. On m'assure également qu'à tout moment de l'étude, je pourrai me retirer de celle-ci sans aucun préjudice aux soins médicaux que je pourrais recevoir par la suite. Les chercheurs responsables du projet m'assurent que ces informations seront tenues confidentielles et qu'elles seront codifiées pour préserver l'anonymat des personnes impliquées.

Je reconnais avoir pris connaissance du document d'information aux participants (résumé du projet) joint à ce formulaire de consentement. J'ai eu l'opportunité de discuter de cette étude avec un membre responsable de la recherche proposée.

JE COMPRENDS QUE :

- ma décision de participer est libre et volontaire;
- pendant toute la durée de l'étude, les informations m'identifiant seront gardées confidentielles et tout échange d'information sera fait de façon dénominalisée et codifiée;

- les données permettant de m'identifier seront conservées par les médecins d'Abitibi Consolidated de Saint-Félicien, incluant le formulaire de consentement qui sera conservé de façon confidentielle;
- je peux me retirer à tout moment du programme de recherche sans aucun préjudice pour moi; dans ce cas, la clé permettant mon identification sera détruite;
- je suis conscient que de participer à cette étude ne me donne pas droit à une part des bénéfices.

JE CONSENS

- à ce que mon sang soit utilisé comme source d'ADN dans ce projet;

OUI NON

--	--

- à ce que mon ADN soit utilisé et conservé sous forme anonymisée par les responsables de l'étude (pour une période maximale de 10 ans) dans le but d'effectuer l'analyse génétique préliminaire qui permettra de sélectionner les gènes associés à l'obésité dont la fréquence sera égale ou supérieure à 2 % dans la cohorte de travailleurs forestiers étudiée. Ceci permettra de poursuivre l'étude pour tenter d'identifier des gènes considérés « à risque » ou « de protection » dans le développement de l'obésité chez les travailleurs forestiers d'Abitibi Consolidated de Saint-Félicien.;

OUI NON

--	--

- à ce que les responsables de l'étude puissent consulter mon dossier de recherche de manière codifiée.

OUI NON

--	--

À CE QUE EN CAS DE RETRAIT (A OU B)

A- mon ADN soit détruit

B- mon ADN soit conservé

Je déclare accepter librement et volontairement de participer au projet de recherche présenté. Il est clairement établi que je suis libre de me retirer de cette étude en tout temps. J'ai une copie de la formule de consentement et une copie du résumé de projet.

Je m'engage à informer le responsable du projet, le Docteur Marc Audet, de tout changement d'adresse.

Nom : _____ Prénom : _____

Date de naissance : _____
année / mois / jour

Adresse : _____
No. rue ville code postal

Téléphone : _____
 maison travail

Signature du volontaire

Date

Signature du chercheur

Date

ANNEXE B

QUESTIONNAIRE À QUESTIONS OUVERTES

a) CESSATION TABAGIQUE

D'UNE FAÇON GÉNÉRALE, NOUS ASSOCIONS DES AVANTAGES ET DES DÉSAVANTAGES À NOS COMPORTEMENTS

Quels seraient pour vous les avantages et les désavantages d'arrêter de fumer?

Avantages

Désavantages

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

DANS NOTRE ENTOURAGE, IL Y A GÉNÉRALEMENT DES PERSONNES OU DES GROUPES DE PERSONNES QUI APPROUVENT OU DÉSAPROUVENT NOS COMPORTEMENTS

Quels seraient pour vous les principales personnes ou principaux groupes de personnes qui seraient en accord ou en désaccord avec votre décision d'arrêter de fumer?

Accord

Désaccord

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

PARFOIS UN CERTAIN NOMBRE D'OBSTACLES OU BARRIÈRES PEUVENT NUIRE À LA RÉALISATION DE CERTAINS DE NOS COMPORTEMENTS

Quels seraient pour vous les obstacles ou barrières qui pourraient vous empêcher d'arrêter de fumer?

Obstacle(s) ou barrière(s)

**b) CONSOMMATION DE FRUITS FRAIS, DE LÉGUMES
CRUS ET CONSOMMATION MODÉRÉE DE VIANDES**

D'UNE FAÇON GÉNÉRALE, NOUS ASSOCIONS DES AVANTAGES ET DES DÉSAVANTAGES À NOS COMPORTEMENTS

Quels seraient pour vous les avantages et les désavantages de manger plus de fruits frais, plus de légumes crus et moins de viandes?

Avantages

Désavantages

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

DANS NOTRE ENTOURAGE, IL Y A GÉNÉRALEMENT DES PERSONNES OU DES GROUPES DE PERSONNES QUI APPROUVENT OU DÉSAPROUVENT NOS COMPORTEMENTS

Quels seraient, selon vous, les principales personnes ou principaux groupes de personnes qui seraient en accord ou en désaccord avec le fait que vous mangiez plus de fruits frais, plus de légumes crus et moins de viandes?

Accord

Désaccord

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

PARFOIS UN CERTAIN NOMBRE D'OBSTACLES OU BARRIÈRES PEUVENT NUIRE À LA RÉALISATION DE CERTAINS DE NOS COMPORTEMENTS

Quels seraient pour vous les obstacles ou barrières qui pourraient vous empêcher de manger plus de fruit frais, de légumes crus et moins de viandes?

Obstacle(s) ou barrière(s)

c) ACTIVITÉ PHYSIQUE DE LOISIR

D'UNE FAÇON GÉNÉRALE, NOUS ASSOCIONS DES AVANTAGES ET DES DÉSAVANTAGES À NOS COMPORTEMENTS

Quels seraient pour vous les avantages et les désavantages de faire de l'activité physique pour améliorer votre santé pendant vos temps libres?

Avantages

Désavantages

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

DANS NOTRE ENTOURAGE, IL Y A GÉNÉRALEMENT DES PERSONNES OU DES GROUPES DE PERSONNES QUI APPROUVENT OU DÉSAPROUVENT NOS COMPORTEMENTS

Quels seraient pour vous les principales personnes ou principaux groupes de personnes qui seraient en accord ou en désaccord avec la pratique d'activités physiques pour améliorer votre santé pendant vos temps libres?

Accord

Désaccord

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

PARFOIS UN CERTAIN NOMBRE D'OBSTACLES OU BARRIÈRES PEUVENT NUIRE À LA RÉALISATION DE CERTAINS DE NOS COMPORTEMENTS

Quels seraient pour vous les obstacles ou barrières qui pourraient vous empêcher de pratiquer des activités physiques pour améliorer votre santé pendant vos temps libres?

Obstacle(s) ou barrière(s)

ANNEXE C

QUESTIONNAIRE DESTINÉ AU TRAVAILLEURS

Section sur vos habitudes tabagiques

1. Est-ce que vous fumez?

- ☐ oui
☐ non

- Si vous avez répondu **oui** à la question 1, passez à la **Partie B**
- Si vous avez répondu **non** à la question 1, complétez la **Partie A**

Partie A

2. Je ne fume pas mais je suis exposé à la fumée de cigarette à la maison.

- ☐ oui
☐ non

3. Je ne fume pas mais je suis exposé à la fumée de cigarette au travail ou dans le camp.

- ☐ oui
☐ non

4. Je ne fume pas mais je suis exposé à la fumée de cigarette durant mes loisirs.

- ☐ oui
☐ non

5. J'ai toujours été un non-fumeur.

- ☐ oui
☐ non

- Si vous avez répondu **oui** à la question 5,
passez à la question 19 de la section portant sur l'alimentation.
- Si vous avez répondu **non** à la question 5,
passez à la question 6 à la page suivante.

6. Je ne fume plus:

- ☐ depuis moins de 3 mois
- ☐ depuis moins de 3 ans
- ☐ depuis plus de 3 ans

Passez maintenant à la **question 19** de la section portant sur l'alimentation.

Partie B

7. Je fume:

- ☐ 10 cigarettes ou moins par jour
- ☐ de 11 à 20 cigarettes par jour
- ☐ de 21 à 30 cigarettes par jour
- ☐ 31 cigarettes et plus par jour

8. Je fume le cigare:

- ☐ oui
- ☐ non

9. Je fume la pipe:

- ☐ oui
- ☐ non

10. Avez-vous essayé de cesser de fumer au cours des 6 derniers mois (un essai correspond à une période minimum de 24 heures sans fumer avec l'intention réelle de cesser de fumer.)

- ☐ oui
- ☐ non

Passez maintenant à la question 11 **Partie C.**

Partie C

11. J'évalue que mes chances de cesser de fumer au cours des 6 prochains mois sont:

- ☐ très faibles
- ☐ faibles
- ☐ ni faibles/ni élevées
- ☐ élevées
- ☐ très élevées

12. J'ai l'intention d'arrêter de fumer au cours des 6 prochains mois:

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

13. J'ai l'intention d'arrêter de fumer au cours du prochain mois:

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

14. Si arrêter de fumer au cours du prochain mois m'amenait à avoir des sautes d'humeur, à être impatient et nerveux, je cesserais quand même de fumer.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

15. Si arrêter de fumer au cours du prochain mois m'amenait à trouver le temps long et de me sentir seul quand je suis au camp, je cesserais quand même de fumer.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

16. Si arrêter de fumer au cours du prochain mois m'amenait à prendre du poids en graisse, je cesserais quand même de fumer.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

17. Si arrêter de fumer au cours du prochain mois m'amenait à avoir des réactions de sevrage qui seraient difficiles à supporter, je cesserais quand même de fumer.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

18. Si arrêter de fumer au cours du prochain mois m'exposait à des situations difficiles à gérer comme par exemple les soirées chez des amis fumeurs, des sorties dans les bars et restaurants, je cesserais quand même de fumer.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

Section sur vos habitudes alimentaires

19. Combien de fois avez-vous mangé des fruits frais et des légumes crus au cours de la dernière semaine? (Cochez un seul temps)

- ☐ aucune fois
- ☐ lors d'un repas seulement
- ☐ environ 2 à 3 repas dans la semaine
- ☐ environ 4 à 6 repas dans la semaine
- ☐ au moins un repas par jour
- ☐ au moins 2 repas par jour

20. Combien de fois avez-vous mangé de la viande ou du poissons frits au cours de la dernière semaine? (Cochez un seul temps)

- ☐ aucune fois
- ☐ lors d'un repas seulement
- ☐ environ 2 à 3 repas dans la semaine
- ☐ environ 4 à 6 repas dans la semaine
- ☐ au moins un repas par jour
- ☐ au moins 2 repas par jour

21. Avez-vous essayé d'augmenter votre consommation de fruits frais et des légumes crus au cours du dernier mois?

- ☐ oui
- ☐ non

22. Avez-vous essayé de diminuer votre consommation de viande ou de poisson frit au cours du dernier mois?

- ☐ oui
- ☐ non

23. J'évalue que mes chances de manger plus de fruits frais et des légumes crus qu'à l'habitude au cours du prochain mois sont:

- ☐ très faibles
- ☐ faibles
- ☐ ni faibles/ni élevées
- ☐ élevées
- ☐ très élevées

24. J'ai l'intention de manger plus de fruits frais et des légumes crus qu'à l'habitude au cours du prochain mois.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

25. Au cours du prochain mois, si je vais au restaurant les fins de semaine, je mangerai quand même plus de fruits frais et des légumes crus qu'à l'habitude.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

26. Au cours du prochain mois, si les fruits frais et les légumes crus au menu ne sont pas mes préférés, j'en mangerai quand même plus qu'à l'habitude.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

27. Au cours du prochain mois, si mon horaire de travail ne s'y prête pas beaucoup, je mangerai quand même plus de fruits frais et des légumes crus qu'à l'habitude.

- ☐ très improbable *
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

28. Au cours du prochain mois, si la disponibilité de fruits frais et des légumes crus au menu est restreinte, j'en mangerai quand même plus qu'à l'habitude.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

29. Au cours du prochain mois, si les menus du camp m'offrent un plus grand choix de fruits frais et des légumes crus, j'en mangerai plus qu'à l'habitude.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

30. J'évalue que mes chances de diminuer ma consommation de viandes ou de poissons frits au cours du prochain mois sont:

- ☐ très faibles
- ☐ faibles
- ☐ ni faibles/ni élevées
- ☐ élevées
- ☐ très élevées

31. J'ai l'intention de diminuer ma consommation de viandes ou de poissons frits au cours du prochain mois.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

32. Au cours du prochain mois, si je vais au restaurant les fins de semaine, je diminuerai quand même ma consommation de viandes ou de poissons frits.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

33. Au cours du prochain mois, si les viandes ou les poissons frits au menu sont mes préférées, je diminuerai quand même ma consommation de viandes ou de poissons frits.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

34. Au cours du prochain mois, si mon horaire de travail ne s'y prête pas beaucoup, je diminuerai quand même ma consommation de viandes ou de poissons frits.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

35. Au cours du prochain mois, si la disponibilité des viandes ou de poissons frits au menu est abondante, je diminuerai quand même ma consommation de viandes ou de poissons frits.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

36. Au cours du prochain mois, si les menus du camp n'offrent pas un grand choix de fruits frais et de légumes crus, je diminuerai quand même ma consommation de viandes ou de poissons frits.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

37. Au cours de la dernière semaine, combien de fois avez-vous consommé des produits laitiers? (lait, yogourt, fromage crème)

- ☐ aucune fois
- ☐ lors d'un repas seulement
- ☐ environ 2 à 3 repas dans la semaine
- ☐ environ 4 à 6 repas dans la semaine
- ☐ au moins un repas par jour
- ☐ au moins 2 repas par jour

38. Au cours de la dernière semaine, combien d'oeufs avez-vous mangé ?

- ☐ aucune fois
- ☐ environ 1 à 2 dans la semaine
- ☐ environ 2 à 3 dans la semaine
- ☐ environ 4 à 6 dans la semaine
- ☐ au moins 1 par jour
- ☐ au moins 2 repas par jour

**Section sur vos habitudes de pratique d'activité physique de loisir
au camp**

39. Au cours des 3 derniers mois, combien de fois avez-vous pratiqué une ou plusieurs activités physiques de 20 à 30 minutes par séance durant vos temps libres au camp?
(Cochez un seul temps)

- ☐ aucune fois
- ☐ moins d'une fois par mois
- ☐ environ 1 fois par mois
- ☐ environ 2 à 3 fois par mois
- ☐ 1 à 2 fois par semaine
- ☐ au moins 3 fois par semaine

40. J'évalue que mes chances de pratiquer régulièrement des activités physiques dans mes temps libres au camp au cours du prochain mois sont:

- ☐ très faibles
- ☐ faibles
- ☐ ni faibles/ni élevées
- ☐ élevées
- ☐ très élevées

41. J'ai l'intention de pratiquer régulièrement des activités physiques dans mes temps libres au camp au cours du prochain mois.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

42. Au cours du prochain mois, si j'avais peu de temps libre au camp, je pratiquerais quand même régulièrement des activités physiques dans mes temps libres.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

43. Au cours du prochain mois, si mon horaire de travail n'était pas modifié, je pratiquerais quand même des activités physiques dans mes temps libres au camp.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

44. Au cours du prochain mois, si je terminais ma journée de travail fatigué, je pratiquerais quand même des activités physiques dans mes temps libres au camp.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

45. Au cours du prochain mois, si les installations sportives et de conditionnement physique étaient plus ou moins adéquates, je pratiquerais quand même des activités physiques dans mes temps libres au camp.

- ☐ très improbable
- ☐ improbable
- ☐ ni improbable/ni probable
- ☐ probable
- ☐ très probable

46. Laquelle des six phrases ci-dessous décrit le mieux votre situation face à la pratique des activités physique au camp? (Pour cette question, cochez un seul choix)

- ☐ Présentement, je ne fais pas d'activité physique au camp et je ne pense pas commencer à en faire au cours des 6 prochains mois.
- ☐ Présentement, je ne fais pas d'activité physique au camp mais je pense commencer à en faire au cours des 6 prochains mois.
- ☐ Présentement, je fais un peu d'activité physique au camp mais pas sur une base régulière.
- ☐ Présentement, je fais régulièrement de l'activité physique au camp mais j'ai commencé cette pratique seulement au cours des 6 derniers mois.
- ☐ Présentement, je fais régulièrement de l'activité physique au camp et cela depuis plus de 6 mois.
- ☐ J'ai déjà pratiqué régulièrement de l'activité physique au camp mais j'ai cessé d'en faire,
Pourquoi? _____

47. Présentement, je fais régulièrement de l'activité physique au camp mais j'ai commencé cette pratique seulement depuis que je suis de retour au camp.

- ☐ oui
- ☐ non

Informations générales

48. Votre sexe?

- ☐ Homme
☐ Femme

49. Quelle est votre date de naissance?

année: _____

mois: _____

jour: _____

50. Avez-vous une conjointe ou un conjoint?

- ☐ oui
☐ non

Si vous avez répondu non, vous êtes:

- ☐ séparé(e)
☐ célibataire
☐ veuf
☐ divorcé (e)

51. Quel est votre niveau de scolarité?

- ☐ niveau primaire non-complété
☐ niveau primaire complété
☐ niveau secondaire non-complété
☐ niveau secondaire complété
☐ niveau collégial (Cégep) non-complété
☐ niveau collégial (Cégep) complété
☐ niveau universitaire

52. Quel est le total de tous vos revenus bruts annuel?

- ☐ moins de 30 000
- ☐ entre 30 000 et 40 000
- ☐ entre 40 000 et 50 000
- ☐ entre 50 000 et 60 000
- ☐ plus de 60 000

53. Avez-vous des enfants?

- ☐ oui
- ☐ non

Si oui, combien _____

ANNEXE D

QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX INFIRMIERS

Information sur le tabagisme

Les travailleurs peuvent-ils se procurer des produits du tabac dans votre camp? oui non

Commentaires: _____

Existe-t-il des zones réservées aux non-fumeurs? oui non

Commentaires: _____

Y a-t-il un ou des fumoirs désignés? oui non

Commentaires: _____

De façon générale, comment cohabitent fumeurs et non-fumeurs ,

- ☐ Il n'y a pas de conflits
☐ Parfois certains se plaignent
☐ Il est fréquent que des non-fumeurs se plaignent

Commentaires: _____

Avez-vous des programmes de cessation tabagique?		oui	non
Commentaires: _____			

Comme infirmier, vous sentez-vous en mesure de conseiller un travailleur qui désire arrêter de fumer?			
<input type="radio"/> pas du tout			
<input type="radio"/> un peu			
<input type="radio"/> beaucoup			
<input type="radio"/> parfaitement			
Commentaire: _____			

Vous percevez-vous compétent pour aider ceux qui désirent arrêter de fumer?		oui	non
Commentaires: _____			

Est-ce qu'il y a dans le camp une politique sur le tabagisme?		oui	non
Commentaires: _____			

Information sur l'alimentation

À votre avis, le cuisinier de votre camp recherche-t-il à préparer, le plus souvent possible, des repas santé? oui non

Commentaires:

Les travailleurs sont-ils contraints à un seul service
Peuvent-ils se servir à leur guise?

oui non
oui non

Commentaires:

Les travailleurs ont-ils facilement accès à des friandises, des croustilles, des boissons gazeuses et autres aliments du même type? oui non

Commentaires:

Avez-vous (exercez-vous) un contrôle sur le type d'aliments offert aux travailleurs? oui non

Commentaires: (Si ce n'est pas vous, qui exerce ce contrôle?)

Est-ce qu'il y a toujours des fruits et des légumes frais à la disponibilité des travailleurs? oui non

Commentaires:

Les travailleurs peuvent-ils avoir facilement accès à des aliments sains en dehors des heures d'ouverture de la cafétéria? oui non

Commentaires:

Avez-vous accès à des ressources spécialisées en nutrition? oui non

Commentaires:

Y a-t-il des personnes compétentes qui peuvent conseiller les travailleurs sur leur alimentation?

oui non

Commentaires:

Les cuisiniers sont-ils encouragés à préparer des menus qui respectent les recommandations du guide alimentaire canadien? oui non

Commentaires:

Quels sont les horaires de la cafétéria?

Pouvez-vous nous fournir les menus de la cafétéria?

oui non

Si oui, inclure une copie en annexe

Comme infirmier, vous sentez-vous en mesure de conseiller un travailleur désirant modifier ses habitudes alimentaires?

- ☐ pas du tout
☐ un peu
☐ beaucoup
☐ parfaitement

Commentaires: _____

Vous percevez-vous compétent pour conseiller ceux qui désirent modifier leur alimentation? oui non

Commentaires: _____

Décrivez en quelques mots ce qu'est pour vous un repas santé.

Information sur l'activité physique

Y a-t-il dans le camp une salle équipée de matériel pour faire de l'activité physique? oui non

Commentaires: _____

Comme infirmier, vous sentez-vous en mesure de conseiller un travailleur désirant débiter un programme de conditionnement physique

- ☐ pas du tout
☐ un peu
☐ beaucoup
☐ parfaitement

Commentaires: _____

Avez-vous accès à des ressources spécialisées en activité physique pour conseiller les travailleurs? oui non

Commentaires: _____

La compagnie a-t-elle déjà adopté des politiques pour inciter les travailleurs à être plus actif? oui non

Commentaires: _____

Présentement, connaissez-vous des travailleurs qui utilisent régulièrement les équipements mis à leurs dispositions dans votre camp? oui non

Commentaires: _____

Recevez-vous des demandes de la part des travailleurs pour que la compagnie achète des équipements de conditionnement physique? oui non

Commentaires: _____

ANNEXE E

VÉRIFICATION DE L'ÉQUILIBRE HARDY-WEINBERG POUR LES VARIANTS GÉNOTYPÉS.

Gène	Variant	Valeur du χ^2	Valeur p à 1 ddl *
Apo E	$\epsilon 2 / \epsilon 3 / \epsilon 4$	0,3085	0,5786
ADRB2	R16G	2,9178	0,0876
	E27G	95,3890	$1,5641 * 10^{-22}$
ADRB3	W64R	0,3371	0,5615
AGT	M235T	0,5830	0,4452
FABP2	A54T	2,6575	0,1030
GHRL	L72M	0,2619	0,6088
LDLR	W66G	0,0366	0,8483
LEPR	Q223R	5,4483	0,0196
LPL	D9N	0,1766	0,6743
	G188E	0,0012	0,9719
	P207L	0,0163	0,8982
	N291S	0,0254	0,8733
	S447X	0,6122	0,4340
	T1973C	0,3918	0,5314
PPAR α	L162V	0,1265	0,7221
PPARY2	C1431T	0,8766	0,3491
	P12A	0,3455	0,5567
MC3R	T6K	0,3987	0,5278
	V81I	0,8271	0,3631
MC4R	V103I	0,3097	0,2596
UCP1	M229L	1,2706	0,2596

* Équilibre Hardy-Weinberg : probabilité $\geq 0,05$; ddl = degré de liberté.

ANNEXE F

a) RÉSULTATS DES ANALYSES D'ASSOCIATION ENTRE LES VARIANTS ET LES COVARIABLES RELIÉES À L'OBÉSITÉ ET AU MÉTABOLISME DES GLUCIDES.

Variants	IMC ^{a,b} ≥ 27 kg/m ²		Tour de taille ^b ≥ 1 m		Glycémie à jeun ^c ≥ 6,1 mmol/L		Insuline à jeun ^c ≥ 109 pmol/L	
	OR	Valeur p	OR	Valeur p	OR	Valeur p	OR	Valeur p
ApoE-ε2	1,024	0,935	0,805	0,462	1,287	0,652	0,217	0,148
ADRβ2-R16G	1,194	0,553	1,265	0,443	1,215	0,751	1,064	0,923
ADRβ2-Q27E	1,171	0,544	1,097	0,731	1,187	0,739	0,738	0,610
ADRβ3-W64R	0,887	0,707	0,790	0,470	0,437	0,547	1,355	0,668
AGT-M235T	0,869	0,604	0,710	0,209	2,004	0,249	1,125	0,836
FABP2-A54T	1,059	0,827	1,259	0,385	0,339	0,587	0,785	0,669
GHRL-L72M	1,306	0,451	0,941	0,663	0,717	0,670	1,087	0,908
LEPR-Q223R	0,832	0,501	0,985	0,956	0,274	0,014	0,312	0,057
LPL-T1973C	1,650	0,340	1,235	0,675	4,570	0,019	1,407	0,701
LPL-D9N	1,421	0,548	1,177	0,775	1,002	0,998	0,662	0,739
LPL-S447X	1,824	0,071	0,889	0,718	1,133	0,835	2,511	0,127
PPARα-L162V	0,851	0,647	0,989	0,975	0,335	0,297	2,421	0,172
PPARY2-C1431T	1,130	0,673	1,298	0,367	0,797	0,702	0,151	0,073
PPARY2-P12A	1,418	0,228	1,734	0,056	1,079	0,891	0,770	0,674
MC3R-T6K	1,161	0,688	0,847	0,662	0,961	0,960	1,475	0,646
MC3R- V81I	1,288	0,499	0,949	0,889	0,903	0,909	1,776	0,418
MC4R-V103I	0,760	0,586	0,538	0,258	0,000	0,999	0,000	0,998
UCP1-M229L	1,234	0,579	1,320	0,460	3,070	0,053	0,373	0,359

^a:IMC = Indice de masse corporelle; ^b:Les valeurs sont obtenues en tenant compte de l'âge du sujet; ^c:Les valeurs sont obtenues en tenant compte de l'âge du sujet et l'indice de masse corporelle.

**b) RÉSULTATS DES ANALYSES D'ASSOCIATION RÉALISÉES ENTRE LES VARIANTS
ET LES COVARIABLES DU MÉTABOLISME DES LIPIDES.**

Variants	Cholestérol total ^a ≥ 5,2 mmol/L		Cholestérol-HDL ^a ≤ 0,90 mmol/L		CT / HDL ^a ≥ 5,00		Apolipoprotéine B ^b ≥ 0,90 mmol/L		Cholestérol-LDL ^a ≥ 3,40 mmol/L		Triglycérides ^b ≥ 1,69 mmol/L	
	OR	Valeur p	OR	Valeur p	OR	Valeur p	OR	Valeur p	OR	Valeur p	OR	Valeur p
ApoE-e2	0,727	0,324	0,536	0,542	1,028	0,940	0,471	0,011	0,688	0,135	1,991	0,026
ADRβ2-R16G	0,989	0,973	0,847	0,682	1,170	0,689	1,116	0,724	0,868	0,644	1,230	0,539
ADRβ2-Q27E	0,711	0,241	1,974	0,942	0,816	0,548	0,740	0,277	0,919	0,757	0,896	0,700
ADRβ3-W64R	1,793	0,082	0,989	0,980	0,948	0,897	1,547	0,194	1,401	0,997	1,242	0,523
AGT-M235T	0,832	0,534	0,814	0,578	0,778	0,477	0,824	0,490	0,989	0,967	1,597	0,115
FABP2-A54T	1,109	0,713	0,385	0,013	0,420	0,014	0,835	0,501	1,016	0,953	0,932	0,802
GHRL-L72M	1,090	0,817	1,924	0,736	1,085	0,846	1,482	0,289	0,794	0,528	1,020	0,957
LEPR-Q223R	0,899	0,719	1,250	0,766	0,855	0,655	0,624	0,098	0,567	0,450	0,807	0,549
LPL-T1973C	0,378	0,117	3,952	0,020	2,237	0,194	1,545	0,433	0,275	0,050	2,850	0,054
LPL-D9N	0,580	0,390	5,714	0,012	3,889	0,077	2,229	0,237	0,613	0,431	3,561	0,047
LPL-S447X	1,251	0,520	0,590	0,263	0,637	0,301	0,821	0,549	1,199	0,580	0,426	0,022
PPARα-L162V	0,445	0,060	0,637	0,404	0,902	0,825	1,439	0,329	0,771	0,586	0,542	0,132
PPARY2-C1431T	0,788	0,450	0,604	0,216	0,439	0,033	0,892	0,699	1,075	0,808	1,224	0,505
PPARY2-P12A	0,779	0,426	0,812	0,795	0,722	0,375	1,076	0,806	0,203	0,126	1,244	0,468
MC3R-T6K	1,703	0,171	1,178	0,747	1,217	0,667	1,399	0,388	1,158	0,697	1,170	0,690
MC3R- V81I	1,450	0,339	2,089	0,117	1,574	0,311	1,867	0,123	1,238	0,568	1,078	0,848
MC4R-V103I	1,150	0,798	1,382	0,609	0,792	0,715	1,780	0,297	1,571	0,388	1,842	0,255
UCP1-M229L	0,962	0,924	0,759	0,594	0,982	0,918	1,170	0,689	1,308	0,485	0,678	0,348

^a:Les valeurs sont obtenues en tenant compte de l'âge du sujet, l'indice de masse corporelle, le niveau de triglycérides et la glycémie à jeun; ^b:Les valeurs sont obtenues en tenant compte de l'âge du sujet, l'indice de masse corporelle.