

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI

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

PAR

MARIE-ANDRÉE RÉGIS

**ÉTUDE D'ASSOCIATION ENTRE L'ASTHME
ET TROIS GÈNES CANDIDATS DANS LA POPULATION DU
SAGUENAY-LAC-SAINT-JEAN**

MARS 2002

rie-Andrée Régis, 2002



Mise en garde/Advice

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

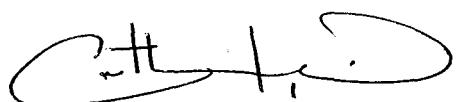
Motivated by a desire to make the results of its graduate students' research accessible to all, and in accordance with the rules governing the acceptance and diffusion of dissertations and theses in this Institution, the **Université du Québec à Chicoutimi (UQAC)** is proud to make a complete version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

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

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

RÉSUMÉ

L'asthme est reconnu comme étant l'une des maladies chroniques les plus répandues dans l'enfance et sa prévalence dans la population générale est de 5 à 10%. On le définit comme étant une maladie complexe, c'est-à-dire sous l'influence de facteurs environnementaux, ainsi que de nombreux gènes, chacun ayant une contribution variable pour chaque individu. Des groupes de chercheurs ont amorcé des études génétiques au sein de plusieurs groupes ethniques afin de documenter les bases moléculaires des différentes formes d'asthme. Ce mémoire s'inscrit dans une vaste étude qui tente d'identifier les gènes de prédisposition à l'asthme au sein d'une population à effet fondateur. Quatre polymorphismes des gènes de Fc ϵ RI- β , PPAR- α et PPAR- γ , identifiés lors d'études antérieures, ont été évalués dans la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean ainsi que pour une cohorte familiale de la région métropolitaine de Québec, en fonction du phénotype asthme. Les résultats obtenus à l'aide du test de déséquilibre de liaison (*TDT test*) ont montré qu'il n'y a aucune association entre le variant E237G-Fc ϵ RI- β et l'asthme et les conditions reliées à l'asthme. Aucun participant à l'étude ne possédait le variant I181L-Fc ϵ RI- β . Cette étude a permis de démontrer que la transmission combinée des variants L162V-PPAR- α et P12A-PPAR- γ semble présenter un effet protecteur en ce qui concerne l'atopie. Cette observation n'a toutefois pas été confirmée au sein de la cohorte familiale originaire du Québec métropolitain.



Marie-Audrey Régis

AVANT-PROPOS

La rédaction de ce mémoire a été pour moi l'étape la plus difficile dans mon cheminement de maîtrise. Je veux donc souligner, par ces quelques mots, ma gratitude envers certaines personnes.

Premièrement, merci à Catherine Laprise, ma directrice, pour sa confiance en moi. J'ai appris énormément à ses côtés et cette expérience a été des plus enrichissante. De plus, j'ai beaucoup apprécié son ouverture d'esprit, sa disponibilité et son sens de l'humour.

Merci à Hélène Vézina, ma co-directrice, pour ses nombreux conseils judicieux et sa disponibilité. Son esprit scientifique et son souci du détail m'ont fait me questionner et m'ont beaucoup appris.

Merci à toute l'équipe du Centre de médecine génique et de la Clinique des lipides pour leur bonne humeur et leur camaraderie, plus spécialement à Karine Ledoux (pour son petit bedon et ses imitations toujours très réalistes), à Denise Morin (pour ses éternuements expressifs) et à Nadia Mior (pour ses expressions colorées). Elles ont été de véritables amies au laboratoire et je conserverai toujours un excellent souvenir de nos petites poses du matin.

Merci à Diane Gagné qui a fait le recrutement des familles du SLSJ ainsi que tous les tests phénotypiques des participants. J'ai apprécié sa disponibilité à répondre à mes questions.

Un merci spécial à l'équipe du docteur Louis-Philippe Boulet, de l'Hôpital Laval, pour leur collaboration au recrutement des familles du Québec métropolitain. Aussi, merci à Célia Greenwood, du *Genome Center*, qui a fait une bonne partie des analyses statistiques.

Merci à mon compagnon de vie Robert pour son infinie patience (surtout lors de mes nombreux problèmes avec les ordinateurs). Sa présence à mes côtés a été d'un grand soutien.

Finalement, un grand merci à ma mère pour son soutien moral, sa présence et sa confiance en moi.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
AVANT-PROPOS	ii
TABLE DES MATIÈRES	iv
LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS	x
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I ÉTAT DES RECHERCHES	4
1.1 Définitions et classification de l'asthme	4
1.2 Composante inflammatoire de l'asthme	6
1.3 Implication des immunoglobulines E (IgE) dans la physiopathologie de l'asthme et de l'atopie	10
1.4 Bases biologiques en génétique	11
1.5 Classification des maladies génétiques	14
1.6 Gènes candidats	14
1.6.1 Approche par couverture complète du génome (<i>Full genome scan</i>)	14
1.6.2 Approche par gènes candidats	16
1.7 Récepteur à haute affinité pour les IgE	17
1.8 <i>Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)</i>	20
CHAPITRE II MATÉRIEL ET MÉTHODE	25

2.1	Sélection des participants	25
2.2	Collecte des données phénotypiques	26
2.2.1	La première visite	26
2.2.1.1	Questionnaire	26
2.2.1.2	Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS)	27
2.2.1.3	Mesure des débits de pointe	27
2.2.1.4	Tests cutanés d'allergie	27
2.2.1.5	Prélèvement sanguin	28
2.2.2	La deuxième visite	28
2.3	Classification du phénotype	29
2.4	Production des données génotypiques	30
2.4.1	Extraction de l'ADN	30
2.4.2	Méthode d'amplification polymérasique (PCR)	31
2.4.2.1	Test d'amplification spécifique aux allèles (ARMS test)	31
2.4.2.2	Polymorphisme de longueur de fragments de restriction (RFLP)	32
2.4.3	Récepteur à haute affinité pour les immunoglobulines E	32
2.4.4	PPARs	33
2.5	Analyses statistiques	33
2.5.1	Analyse des données phénotypiques	33
2.5.2	Analyse des données génotypiques	34
CHAPITRE III RÉSULTATS		35
3.1	Données phénotypiques	35
3.2	Données génotypiques	39
3.3	Analyses supplémentaires	42
CHAPITRE IV DISCUSSION		43
4.1	Données phénotypiques	43
4.2	Données génotypiques	44
4.2.1	Récepteur à haute affinité pour les immunoglobulines E (FceRI- β)	45
4.2.2	PPARs	47

CONCLUSION	51
PERSPECTIVES	53
BIBLIOGRAPHIE	54
ANNEXES	
A Liste des études de liaison	66
B Liste des études de mutation	88
C Questionnaire détaillé sur l'état de santé général et respiratoire du participant	
a) originaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ)	93
b) originaire de la région métropolitaine de Québec	104
D Résultats obtenus à l'aide d'un <i>TDT test</i> pour la cohorte réduite de la région métropolitaine de Québec	109
E Calcul de puissance statistique	110

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Principaux éléments sous-tendant le développement de l'asthme bronchique	5
Figure 2	Principaux éléments de la cascade inflammatoire impliqués dans l'asthme et l'allergie	9
Figure 3	Schématisation d'une immunoglobuline de type E	10
Figure 4	Schéma de l'activation d'un mastocyte en réponse à la présentation d'un allergène dans le processus inflammatoire	11
Figure 5	Schéma des différences de morphologie des chromosomes humains	12
Figure 6	a) Représentation graphique d'une molécule d'ADN b) Code génétique universel	13
Figure 7	Principaux gènes candidats de susceptibilité pour l'asthme et l'atopie	17
Figure 8	Schéma de la région 11q13 avec les détails du gène FcεRI-β	18
Figure 9	Polymorphismes testés dans la chaîne β du récepteur FcεRI	19
Figure 10	Le péroxisome dans la cellule	21
Figure 11	Structure et domaines fonctionnels des PPARs	21
Figure 12	Représentation schématique du gène du PPAR-α chez l'humain	22
Figure 13	Structure du gène du PPAR-γ ainsi que de ses ARNm et de ses protéines	23
Figure 14	Différentes courbes de la CP ₂₀ selon le pourcentage de chute du VEMS en fonction de la concentration de méthacoline	29

Figure 15	Classification des phénotypes selon la réponse aux tests cliniques	30
Figure 16	Principe de l'amplification polymérasique	31
Figure 17	Principe du test de déséquilibre de transmission. Probabilité qu'un parent porteur d'un allèle muté A1 le transmette plus souvent à son enfant atteint.	34
Figure 18	Distribution des participants selon leur phénotype et leur région d'origine	37
Figure 19	Fréquence allélique des trois gènes étudiés dans la cohorte du SLSJ et dans la population du Québec métropolitain	38

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Densités de marqueurs à utiliser lors de criblage génomique suivant le profil d'étude désiré	15
Tableau 2	Tailles des fragments obtenus par ARMS ou RFLP selon le polymorphisme testé	33
Tableau 3	Caractéristiques phénotypiques des familles du SLSJ	36
Tableau 4	Caractéristiques phénotypiques des familles de la région métropolitaine de Québec	36
Tableau 5	Analyse d'association par déséquilibre de transmission (TDT test) entre l'ASTHME et les polymorphismes P12A-PPAR- γ , L162V-PPAR- α et E237G-Fc ϵ RI- β dans la population du SLSJ	39
Tableau 6	Analyse d'association par déséquilibre de transmission (TDT test) entre l'ATOPIE et les polymorphismes P12A-PPAR- γ , L162V-PPAR- α et E237G-Fc ϵ RI- β dans la population du SLSJ	40
Tableau 7	Analyse d'association par déséquilibre de transmission (TDT test) entre l'HYPERRÉACTIVITÉ BRONCHIQUE et les polymorphismes P12A-PPAR- γ , L162V-PPAR- α et E237G-Fc ϵ RI- β dans la population du SLSJ	41
Tableau 8	Analyse d'association par déséquilibre de transmission (TDT test) entre l'ATOPIE et les polymorphismes P12A-PPAR- γ et L162V-PPAR- α dans la population du SLSJ, selon le statut phénotypique parental	42

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARMS	Méthode d'amplification spécifique aux allèles
ARNm	Acide ribonucléique messager
CP ₂₀	Concentration de métacholine qui provoque une chute de 20% du VEMS
E237G	Remplacement d'une glutamine par une glycine au codon 237
ECP	Protéine cationique de l'éosinophile
EDN	Neurotoxine dérivée de l'éosinophile
Fc ϵ RI- β	Sous-unité β du récepteur à haute affinité pour les IgE
GM-CSF	<i>Gramulocyte macrophage colony stimulating factor</i>
HLA	Antigènes des leucocytes humains
HRB	Hyperréactivité bronchique
IA	Index atopique
IBD	Gènes identiques partagés par les descendants
Ig	Immunoglobuline
Il	Interleukine
INF	Interféron
L162V	Remplacement d'une leucine pour une valine au codon 162
MBP	Protéine majeure de l'éosinophile
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
P12A	Remplacement d'une proline par une alanine au codon 12
PAF	Facteur activateur des plaquettes
PCR	Amplification polymérasique
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

RFLP	Polymorphisme de longueur de fragments de restriction
SA	Score atopique
SLSJ	Saguenay-Lac-St-Jean
TDT	Test de déséquilibre de transmission
TNF	Facteur nécrosant des tumeurs
VEMS	Volume expiratoire maximal en une seconde

INTRODUCTION

Selon l'*American Thoracic Society*, l'asthme est défini comme étant une augmentation de la réponse de la trachée et des bronches à divers stimuli. Les symptômes de cette maladie se traduisent par des épisodes de dyspnée (essoufflement), avec de la toux et des sifflements. Ces symptômes peuvent être de très légers et intermittents à graves et continus (ATS, 1987). Plusieurs mécanismes associés à l'asthme contribuent à la limitation du flux respiratoire dans le conduit aérien. L'hyperréactivité bronchique est la caractéristique clinique la plus courante. Le principal processus biologique semble être de l'inflammation due aux allergies avec la sécrétion de médiateurs par les lymphocytes, les mastocytes et les éosinophiles activés, combinée avec un taux d'IgE sériques élevé (Matthias, 1999).

Depuis la fin des années 1970 et durant plus de 10 ans, la prévalence, la morbidité et la mortalité reliées à l'asthme ont connu une forte augmentation, faisant de cette maladie un problème mondial de santé publique (Jaffuel, 1996). Au Canada, les maladies pulmonaires obstructives chroniques et les affections connexes sont responsables de 4,5 % des causes de décès, arrivant au quatrième rang après les cancers, les maladies du cœur et les maladies vasculaires cérébrales (Statistique Canada, 1997). Aujourd'hui, l'asthme est l'une des plus fréquentes maladies chroniques de l'enfance, avec une prévalence supérieure à 10% (Statistique Canada, 1997). Au Royaume-Uni, la prévalence de l'asthme diagnostiqué et de ses symptômes associés augmente d'année en année (Jarvis and Burney, 1998). On observe la même tendance en Suisse, en Suède, aux États-Unis, en Nouvelle-Zélande et dans d'autres pays industrialisés. Cela a eu pour conséquence de majorer les coûts reliés aux consultations, aux traitements, aux hospitalisations et, même d'un côté non médical, ceux reliés à la perte de

production (Jaffuel, 1996). De nombreuses études sont présentement en cours afin d'évaluer les facteurs de risque liés au développement de l'asthme.

Les études de prévalence familiale et de couples de jumeaux ont permis de mettre en évidence le rôle de déterminants héréditaires dans le développement de l'asthme, en particulier celui d'origine allergique (Laitinen *et al.*, 1998; Duffy *et al.*, 1990; Edfors-Lubs, 1971). C'est grâce aux progrès rapides en génomique qu'il a été possible de constater que très peu de maladies à composante héréditaire sont attribuables à la transmission d'un seul gène, qu'il soit transmis de façon autosomale dominante ou récessive. C'est pour répondre à l'incapacité de définir un modèle de transmission mendélien que la notion de maladie complexe est apparue au cours des années 1960 (Borish, 1999). Aujourd'hui, les chercheurs reconnaissent l'asthme et l'atopie comme étant des traits complexes, sous l'influence de facteurs environnementaux et de plusieurs gènes, chacun ayant des degrés de contribution variables pour chaque individu. Afin de documenter les bases moléculaires des différentes formes d'asthme, des groupes de chercheurs ont amorcé des études génétiques au sein de plusieurs groupes ethniques (Laprise *et al.*, 2000 (a); Ober *et al.*, 1998; Green *et al.*, 1998; CSGA, 1997). Au cours des dernières années, les résultats d'études de liaison ont permis de documenter certaines régions candidates pour l'asthme et/ou l'atopie. Une révision des nombreux travaux de liaison qui ont tenté d'identifier des loci liés à l'asthme permet de constater que les segments chromosomiques 5q, 6p, 7p, 9p, 11q, 12q, 13q et 14q semblent contenir des gènes candidats potentiellement intéressants et ce, au sein de populations d'origines ethniques diverses (revue par Wjst *et al.*, 1999; Ober *et al.*, 1998; Sandford *et al.*, 1996).

Jusqu'à maintenant, peu de travaux ont été réalisés au Québec sur la génétique de l'asthme. Un lien a été démontré entre l'atopie et un polymorphisme de Fc ϵ RI- β dans une cohorte du Québec métropolitain (Laprise *et al.*, 2000 (b)). Néanmoins, le rôle de ce polymorphisme dans l'étiologie de l'asthme est très controversé (Thomas *et al.*, 1997; Brereton *et al.*, 1994; Hizawa *et al.*, 1992; Rich *et al.*, 1992). Les caractéristiques démographiques de la population du SLSJ font en sorte que l'analyse de sujets issus de cette population favorise le repérage génomique, c'est-à-dire qu'on augmente les probabilités d'identifier des polymorphismes avec une fréquence plus élevée que dans une population

cosmopolite. En effet, à cause du mode de formation de la population (effet fondateur) et de son histoire démographique subséquente, le pool génétique de la population du SLSJ est constitué en majeure partie de gènes de fondateurs arrivés au 17^e siècle. De plus, il y a eu très peu de mariages entre francophones et non-francophones avant la Révolution tranquille dans les années 60 (principalement dû à l'interdiction des mariages entre catholiques et non-catholiques) (Bouchard et De Braekeleer, 1990). Par son histoire démographique particulière, nous pensons que la région du SLSJ est une population de choix pour l'étude de maladies à caractère multifactoriel.

Nous voulons d'abord vérifier l'association entre l'asthme et ses phénotypes associés et certains polymorphismes du récepteur à haute affinité pour les IgE (Fc ϵ RI- β). De plus, une étude récente effectuée au SLSJ a démontré une association entre deux polymorphismes des *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPARs) (L162V-PPAR- α et P12A-PPAR- γ) et un taux plasmatique élevé d'apolipoprotéine B. Les auteurs suggèrent que ces polymorphismes, plus spécifiquement celui du PPAR- α , seraient associés aux affections à composante inflammatoire (Vohl *et al.*, 2000). Dans cette optique, nous tenterons de voir s'il existe une association entre l'asthme et ces variants des PPARs.

Le principal objectif de cette étude est de comparer la fréquence de trois gènes candidats dans deux populations différentes, soit celle du SLSJ et celle de la région métropolitaine de Québec. Nous désirons :

1. Vérifier s'il existe une association entre l'asthme, l'HBR, l'atopie et deux polymorphismes de Fc ϵ RI- β , soient E237G et I181L;
2. Déterminer s'il existe une association entre l'asthme, l'HBR, l'atopie et deux polymorphismes des PPARs, soient L162V-PPAR- α et P12A-PPAR- γ ;
3. Valider les résultats à partir d'une cohorte familiale réduite de la région métropolitaine de Québec.

CHAPITRE I

ÉTAT DES RECHERCHES

1.1 Définitions et classification de l'asthme

Depuis le début des années 1960, plusieurs définitions ont été utilisées pour décrire l'asthme. Aujourd'hui, l'asthme est défini comme un syndrome clinique caractérisé par une augmentation de la réponse de la trachée et des bronches à un ensemble de stimuli, et dont les principaux symptômes sont des épisodes de dyspnée (ou essoufflement), avec cillements et toux, pouvant être de très légers et intermittents à graves et continus (American Thoracic Society, 1987). Des maladies les plus fréquentes, l'asthme a, en tout temps, affecté l'humanité. Cette maladie peut apparaître de façon spontanée, quel que soit l'âge, et son évolution varie d'une personne à l'autre, ce qui démontre une grande hétérogénéité phénotypique (Boulet, 1997).

Chez les asthmatiques, la manifestation physiologique attribuée à l'hyperréactivité bronchique se manifeste par une obstruction bronchique. Dans la plupart des cas, l'obstruction bronchique observée est réversible. Cependant, il arrive qu'elle devienne irréversible comme dans des maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) du type emphysème ou bronchite chronique (Boulet, 1997). La figure 1 présente un schéma des principaux éléments qui sous-tendent le développement de l'asthme bronchique.

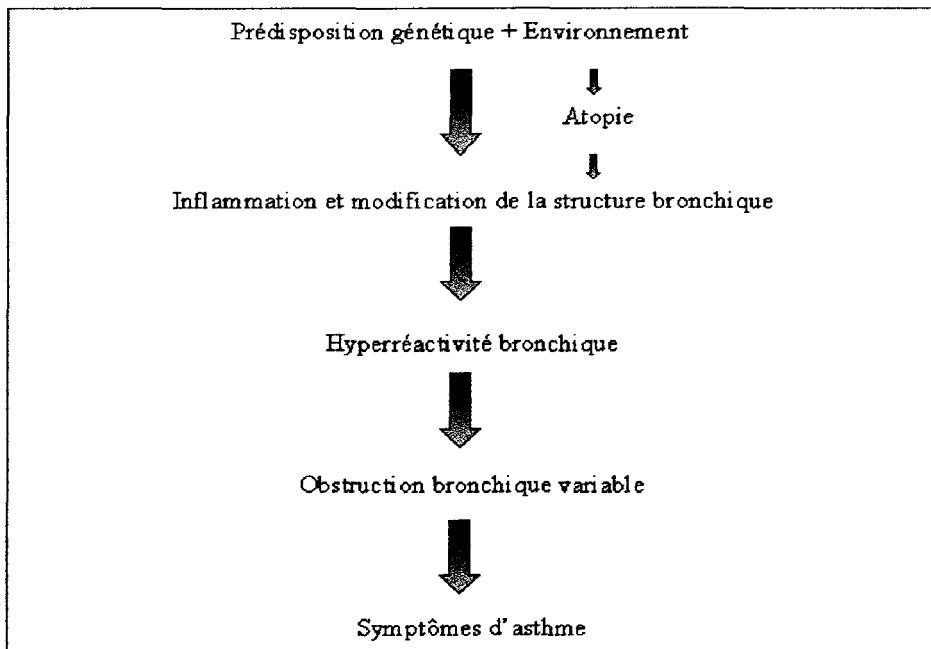


Figure 1 : Principaux éléments sous-tendant le développement de l'asthme bronchique.
(Boulet, 1997)

L'atopie, identifiée comme un facteur de risque au développement de l'asthme, se décrit comme étant une tendance à produire des immunoglobulines de type E contre des allergènes inhalés (Pepys, 1973). On peut aussi définir l'atopie par trois différents indices: premièrement, par une augmentation du taux d'IgE total dans le sérum; deuxièmement, par une réponse positive aux tests cutanés d'allergie pour des allergènes communs; et troisièmement, par la présence d'anticorps spécifiques à l'allergène des IgE (RAST) dans le sérum. On peut retrouver ces trois caractéristiques en combinaison ou séparément (Thomas *et al.*, 1997). On définit donc l'asthme par l'ensemble de ses caractéristiques cliniques et physiologiques.

Plusieurs facteurs environnementaux prédisposent au développement de l'asthme, tels la présence d'allergènes et de substances industrielles, les polluants de l'air, les infections virales, les facteurs personnels comme les changements hormonaux, et les facteurs socioéconomiques (Boulet, 1997). Certaines conditions semblent favoriser le développement de l'asthme comme la présence d'atopie, l'exposition à la fumée de tabac pendant le jeûne

âge, l'exposition précoce ou marquée aux allergènes et la présence d'infections respiratoires en bas âge (Boulet, 1997).

1.2 Composante inflammatoire de l'asthme

L'inflammation des bronches est le mécanisme de base de l'asthme. Celle-ci est à l'origine des changements morphologiques et fonctionnels de la muqueuse bronchique. Ces changements, qui apparaissent de façon progressive, détermineront l'apparition de l'hyperréactivité et de l'asthme (Jeffrey *et al.*, 1989). Plusieurs éléments caractéristiques se retrouvent chez les patients souffrant d'asthme léger ou chronique lors d'analyses histopathologiques à partir de biopsies bronchiques. En résumé, on remarque une desquamation de l'épithélium bronchique, une infiltration cellulaire de la muqueuse par des cellules inflammatoires tels des éosinophiles et des lymphocytes activés, un œdème de la muqueuse, une déposition de collagène au niveau de la membrane basale, une hyperplasie des myofibroblastes et des fibroblastes et, lors de cas plus chroniques, une hypertrophie des glandes à mucus et des fibres musculaires (Beasley *et al.*, 1989; Jeffrey *et al.*, 1989; Laitinen *et al.*, 1985; Dunnill, 1960). Plusieurs études suggèrent que cette réponse inflammatoire anormale est probablement conditionnée par des déterminants génétiques. De plus, il a été démontré que l'exposition à un environnement propice génère l'apparition de la maladie (Marsh *et al.*, 1991).

De nombreuses cellules spécialisées ainsi que des médiateurs jouent un rôle clé dans le déclenchement et l'entretien de la réponse inflammatoire. Le recrutement et l'activation des lymphocytes et des éosinophiles caractérisent l'infiltration cellulaire inflammatoire de l'asthme (Azzawi, 1990). Les lymphocytes T activés libèrent des cytokines (IL-3, IL-5, GM-CSF) qui recrutent et activent les cellules inflammatoires, dont les éosinophiles (Lopez, 1988). On retrouve une augmentation du nombre de lymphocytes activés dans le sang et dans les biopsies bronchiques de patients asthmatiques en comparaison aux individus non-asthmatiques (Wilson *et al.*, 1992; Robinson *et al.*, 1992; Azzawi *et al.*, 1990). Les lymphocytes libèrent

aussi d'autres cytokines qui modulent la fonction des cellules de la muqueuse bronchique tels les fibroblastes, les myofibroblastes et les cellules musculaires (Boulet, 1997).

Les éosinophiles sont des cellules clés dans la physiopathologie de l'asthme. Leur cytoplasme contient des granules chargés de protéines (protéine majeure de l'éosinophile (MBP), protéine cationique de l'éosinophile (ECP), neurotoxine dérivée de l'éosinophile (EDN)) qui, avec l'aide d'autres enzymes et de radicaux libres, provoquent la desquamation de l'épithélium bronchique. De grandes quantités de ces protéines ont été retrouvées dans la paroi alvéolaire de patients décédés d'une crise d'asthme (Fukuda *et al.*, 1993).

La desquamation de l'épithélium bronchique entraîne deux phénomènes qui sont très importants dans le phénotype de l'asthme. Premièrement, les terminaisons nerveuses des fibres C sont maintenant découvertes. Elles contiennent des neuropeptides qui, à l'aide de certaines cellules neuro-endocrines, agissent sur la perméabilité vasculaire, le tonus bronchique et sur la réaction inflammatoire (Barnes, 1986). Deuxièmement, l'absence d'épithélium permet la pénétration des particules inhalées dans la muqueuse bronchique. Cela prévient finalement la libération de médiateurs à propriétés bronchodilatatriques synthétisés par les cellules épithéliales (Gleich *et al.*, 1988).

Suit alors une boucle d'amplification. Les éosinophiles libèrent la leucotriène C4 et le facteur d'activation des plaquettes (PAF). Ces deux molécules induisent la contraction des muscles lisses, provoquent l'augmentation de la perméabilité vasculaire et stimulent la sécrétion de mucus. Les éosinophiles produisent et libèrent aussi des cytokines tels certaines interleukines (IL-1, 2, 3, 4, 5, 6 et 8), le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), le facteur de nécrose tumorale (TNF) et certains facteurs de transformation des cellules 1a et 1b (Moqbel *et al.*, 1995 et 1994; Bossé *et al.*, 1994). Ces cytokines entretiennent et modulent la réponse inflammatoire en activant et en recrutant d'autres éosinophiles et en activant d'autres cellules telles les monocytes, les fibroblastes et les lymphocytes B (Boulet, 1997).

On retrouve également les mastocytes dans la muqueuse du tractus respiratoire. Ceux-ci possèdent des récepteurs de haute affinité pour les immunoglobulines de type E (IgE) et seraient responsables d'une bonne partie des réactions allergiques immédiates. Ces cellules emmagasinent et produisent aussi de nombreux médiateurs tels l'histamine, des prostaglandines et des leucotriènes, qui sont libérés après stimulation antigénique (Boulet, 1997).

Finalement, compte tenu de leur rôle de défense primaire du poumon, les macrophages alvéolaires pourraient être impliqués dans l'enclenchement du processus inflammatoire (Gosset *et al.*, 1992). La figure 2 présente les principaux éléments de la cascade inflammatoire dans la muqueuse bronchique d'un sujet asthmatique allergique.

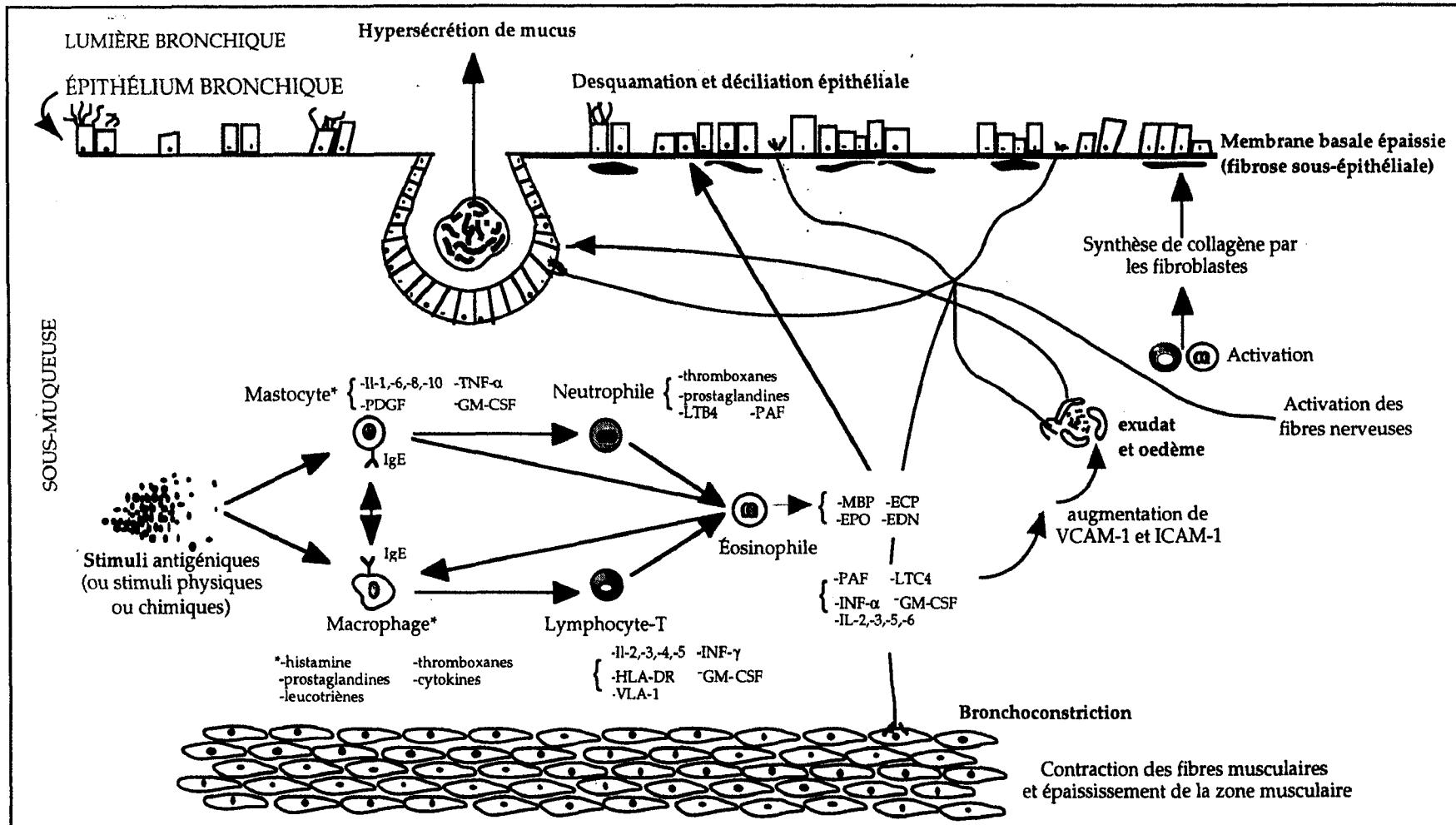


Figure 2: Principaux éléments de la cascade inflammatoire impliqués dans l'asthme et l'allergie. (Catherine Laprise, communication personnelle, 2000)

1.3 Implication des IgE dans la physiopathologie de l'asthme et de l'atopie

Les immunoglobulines (Ig) sont des anticorps qui appartiennent à la classe de protéines appelées globulines à cause de leur structure spécifique. Cette grande famille comprend 5 isotypes différents (A, D, E, G, M). Ils se caractérisent par leur spécificité et leur activité biologique, chacun ayant un rôle particulier dans la réponse immunitaire. De façon générale, ils sont tous composés de trois fragments de taille équivalente, mais on les différencie par leur structure particulière. Deux de ces fragments (Fab) attachent l'antigène de façon spécifique alors que le troisième fragment (Fc) est responsable de la fonction biologique, une fois l'antigène lié aux fragments Fab (Benjamini *et al.*, 1996). La figure 3 représente la structure d'une immunoglobuline de type E.

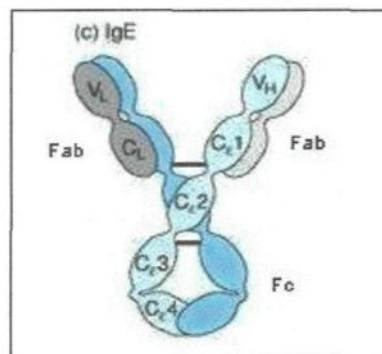


Figure 3 : Schématisation d'une immunoglobuline de type E.

Source: <http://www.whfreeman.com/immunology/CH05/figure05-15.html>

Parmi les immunoglobulines, ce sont les IgE qui sont présentes en plus faible concentration dans le sérum. Ceci est dû en partie au faible taux de synthèse de cette molécule mais aussi à la spécificité unique de la portion Fc des IgE de se lier à un récepteur à haute affinité (Fc_εRI) que l'on retrouve à la surface des mastocytes et des basophiles (Benjamini *et al.*, 1996). Cette particularité retire les IgE de la circulation. Les IgE jouent un rôle prédominant dans la réponse inflammatoire. Lorsque l'antigène se lie aux fragments Fab de l'IgE, cela active la dégranulation de l'éosinophile et le relâchement de médiateurs primaires de l'inflammation emmagasinés dans les granules. Ces médiateurs, tels l'histamine, la sérotonine, les leucotriènes et les prostaglandines, induisent la réaction inflammatoire:

augmentation de la perméabilité vasculaire, contraction des muscles lisses, recrutement d'éosinophiles et de neutrophiles, hypersécrétion de mucus (Benjamini *et al.*, 1996). La figure 4 illustre l'activation de l'inflammation en réponse à la présentation d'allergène.

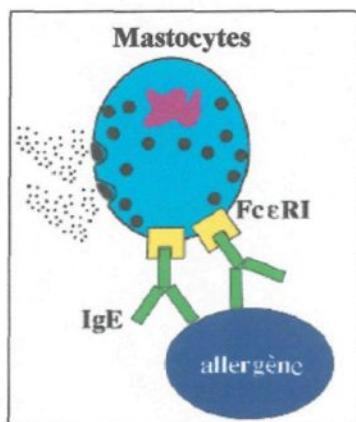


Figure 4 : Schéma de l'activation d'un mastocyte en réponse à la présentation d'un allergène dans le processus inflammatoire.

Source: http://www.path.cam.ac.uk/immuno/part1/lec13/lec13_97.html

1.4 Bases biologiques en génétique

Le noyau d'une cellule humaine possède vingt-trois chromosomes hérités de la mère et vingt-trois chromosomes hérités du père, donc vingt-trois paires en tout. Chaque paire de chromosomes est constituée par deux unités, les chromosomes homologues, d'aspect identique, contenant les mêmes gènes, mais possédant pour de nombreux gènes des versions différentes nommées allèles. Les chromosomes sexuels X et Y partagent aussi des sections d'homologies, mais ils possèdent également des régions qui leur sont propres dites non-homologues. L'ensemble de ces chromosomes constitue le caryotype (figure 5). Les vingt-trois types de chromosomes sont de morphologie différente, soit par leur taille ou par la position de leur centromère, ce qui nous permet de les différencier (Kaplan et Delpech, 1996).

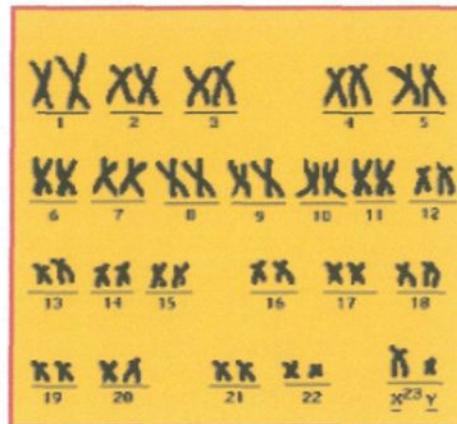


Figure 5 : Schéma des différences de morphologie des chromosomes humains.

Source: <http://cyberscol.qc.ca/Projets/Quare/clonage/dna.html>

Au niveau moléculaire, chaque chromosome est constitué de l'enroulement d'ADN (acide désoxyribonucléique). L'ADN est formé de l'assemblage de quatre nucléotides, chacun étant composé d'une base azotée (adénine, cytosine, guanine ou thymine), d'un sucre (désoxyribose) et d'un groupement phosphate. L'ADN est constitué de deux brins qui forment ensemble une double hélice où les bases azotées sont reliées par des ponts hydrogènes. Un agencement de trois bases (codon) correspond à un acide aminé qui codera ensuite pour une protéine (Kaplan et Delpech, 1996). La figure 6a représente la molécule d'ADN et la figure 6b, le code génétique universel.

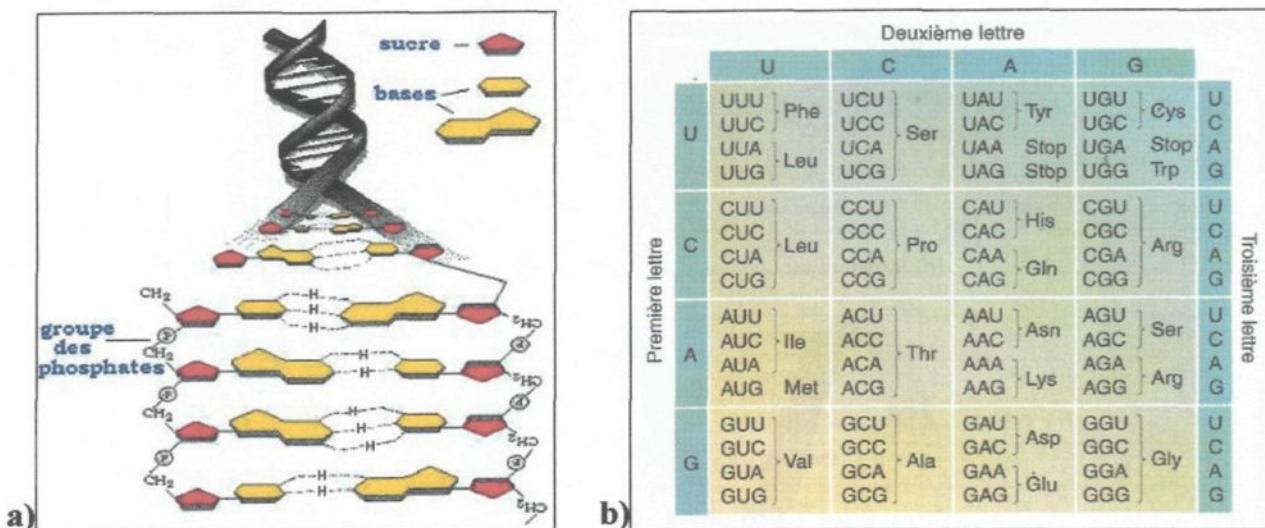


Figure 6 : a) Représentation graphique d'une molécule d'ADN **b)** Code génétique universel
Source: <http://cyberscol.qc.ca/Projets/Quare/clonage/dna.html>

Chez les eucaryotes, on a observé que différentes régions du génome possédaient différents contenus en guanine et cytosine (GC). Les différentes régions qui possèdent des densités relativement homogènes en pourcentage de GC sont appelées isochores et couvrent de longs segments de l'ADN. Il existe plusieurs familles d'isochores chez les mammifères, définies en fonction de leur densité en guanine et cytosine (Source : <http://anthropologie.unige.ch/evolution/genindex.htm>).

Familles L1 et L2 : pauvres en GC

Familles H1 et H2 : riches en GC

Famille H3 : très riche en GC

On a constaté que les isochores correspondaient approximativement aux régions des chromosomes définies par les bandes claires (riches en GC) et foncées (pauvres en GC) obtenues après coloration au Giemsa. La grande majorité des gènes se trouvent dans la fraction d'ADN la plus riche en GC, soit la famille H3 (Kaplan et Delpech, 1996).

Le gène contient l'information génétique qui détermine l'expression d'un caractère. Une fois l'ADN isolé du noyau des cellules, des variations à certains locus donnés peuvent

être observées entre les espèces et même entre les individus d'une même espèce. Ces variations sont appelées polymorphismes lorsque la fréquence de l'allèle le plus commun de ce locus est inférieur à 0,99 dans la population. Un polymorphisme peut être silencieux, peut modifier un caractère observable, et peut parfois même induire un dysfonctionnement grave (Bernot, 1996).

1.5 Classification des maladies génétiques

Une maladie génétique est reliée à des mutations d'un ou de plusieurs gènes. Quand la maladie résulte de la mutation d'un seul gène, on parle de maladie monogénique. Il est alors plus facile de cibler le gène qui est responsable de la maladie. Toutefois la plupart des maladies, comme les cancers, le diabète, la schizophrénie et l'asthme, résultent de l'altération cumulée de plusieurs gènes en interaction avec divers facteurs de l'environnement ou de facteurs liés au mode de vie. On parle alors de maladie multifactorielle ou de trait complexe. Plusieurs approches tentent de découvrir quels sont les gènes mis en cause dans ces affections.

1.6 Gènes candidats

En raison de la complexité génétique qui sous-tend le développement de l'asthme, différentes approches permettent d'obtenir des informations génétiques pour les phénotypes intermédiaires de l'asthme, tel que l'atopie, l'HRB et un taux anormalement élevé d'IgE sériques. Ainsi, il existe différents types d'études qui tentent de caractériser les gènes qui pourraient être associés à l'asthme et ses phénotypes intermédiaires.

1.6.1 Approche par couverture complète du génome (*Full genome scan*)

Cette approche consiste à utiliser des marqueurs microsatellites espacés d'environ 100 centimorgans, pour couvrir l'ensemble du génome. Lorsqu'il y a apparition d'un "pic" (lod score supérieur à 1 pour un marqueur) pour une région spécifique du génome, on cible alors

celle-ci avec des marqueurs espacés de 10 centimorgans. Le tableau 1 présente la densité de marqueurs suggérés par Daily dans le criblage génomique en relation avec le profil de la cohorte étudiée (Daily, communication personnelle, 2000). Noter qu'à chaque niveau, on restreint notre cible et on augmente les possibilités de flanquer un gène candidat. On peut alors faire ressortir certaines régions contenant des gènes candidats qui seraient susceptibles d'être associés à la maladie (Palmer et Cookson, 2000). Cette approche est intéressante dans l'analyse génétique de l'asthme car plusieurs gènes seraient impliqués dans l'expression phénotypique et chacun de ceux-ci serait associé à une composante sous-phénotypique. Ce type d'analyse permet de mettre en évidence l'implication de segments génétiques soutenant l'asthme et de préciser les analyses, en suivant des caractéristiques plus spécifiques du phénotype (l'HRB, les taux d'IgE, etc). En résumé, une couverture complète du génome permet d'abord de cibler les régions génétiques et de restreindre par la suite nos analyses, en lien avec nos connaissances sur la physiopathologie relative à l'asthme.

Tableau 1 : Densités de marqueurs à utiliser lors de criblage génomique suivant le profil d'étude désiré.

Type d'étude	Distance
Étude de liaison dans des familles nucléaires	10-20 cM
Études de fratries affectées	5-10 cM
Étude d'association dans une population isolée	1-5 cM
Cartographie à haute résolution	0,05-0,5 cM

(Source: Daily, communication personnelle, 2000)

Malgré l'adoption de critères stricts d'investigation pour cette approche, il y a à ce jour certaines différences importantes dans les sites de liaison trouvés par les équipes de chercheurs qui utilisent cette méthode. Cependant, on observe un consensus pour certaines régions du génome qui sont associées à l'asthme et à ses phénotypes, ce qui laisse penser que l'asthme serait sous l'influence de gènes majeurs et que d'autres facteurs génétiques et environnementaux s'ajouteraient pour donner l'ensemble des conditions cliniques observées au sein de multiples populations (Palmer et Cookson, 2000).

1.6.2 Approche par gènes candidats

Cette approche consiste à étudier une région ciblée du génome avec de nombreux marqueurs polymorphiques qui saturent la région où se trouve le gène candidat choisi. Le choix des gènes candidats peut se faire à l'aide d'études publiées sur l'affection choisie ou à partir du criblage génétique fait sur la cohorte étudiée. Le nombre de gènes candidats qui pourraient être impliqués dans l'étiologie de l'asthme et de ses facteurs associés est très élevé (Sandford *et al.*, 1996). Il existe une liste de gènes candidats identifiés lors d'études de liaison ou d'association avec l'asthme et ses traits associés qui progresse quotidiennement (Palmer et Cookson, 2000). La figure 7 présente les régions génétiques candidates retenues par divers groupes de recherche dans diverses cohortes en date de juillet 2001. La presque totalité des études qui ont permis l'identification de ces régions se retrouve en annexe A et B (<http://cooke.gsf.de/asthmagen/main.cfm>). Les études d'associations faites peuvent prendre plusieurs formes (*transmission disequilibrium test* (TDT), *identical by descent* (IBD), cas-témoin). Le TDT évalue la probabilité qu'un parent hétérozygote pour un allèle donné transmette plus souvent cet allèle à un enfant atteint. Le IBD calcule la proportion de gènes identiques partagés par les descendants (atteints ou non) d'une même famille. L'étude cas témoin compare un groupe atteint avec un groupe contrôle pour une variable donnée.

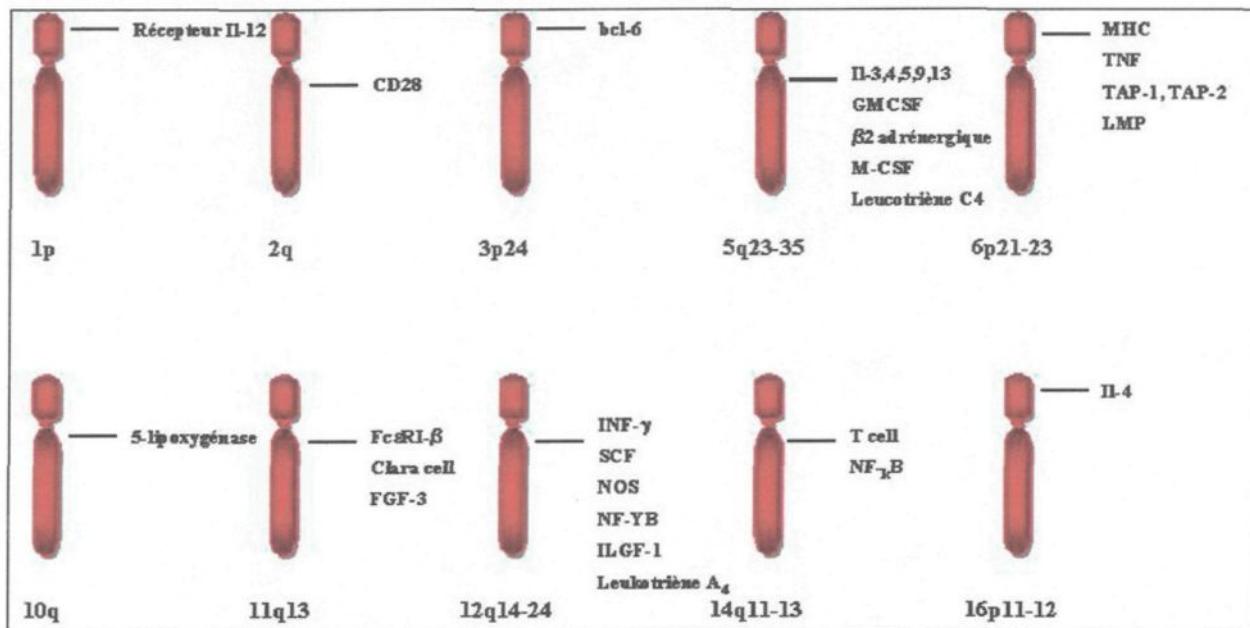


Figure 7 : Principaux gènes candidats de susceptibilité pour l'asthme et l'atopie. (Tiré des études citées en annexe A et B)

Suite à la revue de la littérature relative aux études d'association entre l'asthme allergique et divers gènes candidats, nous avons effectué une étude d'association avec certains polymorphismes du récepteur à haute affinité pour les IgE (Fc ϵ RI- β), identifiés lors de travaux antérieurs, et deux isoformes du gène du PPAR dont l'association possible avec l'asthme n'a jamais été étudiée.

1.7 Récepteur à haute affinité pour les IgE

En 1989, l'équipe de Cookson a été la première à rapporter une liaison entre une augmentation de la réponse du taux d'IgE, des symptômes cliniques d'asthme allergique et de rhinoconjonctivites et un locus situé sur le chromosome 11q13 (Cookson *et al.*, 1989). En 1994, Sandford et ses collaborateurs ont localisé dans la même région chromosomique, la chaîne bêta (β) du récepteur à haute affinité pour les IgE (Fc ϵ RI- β), et ont démontré une association avec l'atopie (Sandford *et al.*, 1993).

Fc ϵ RI- β est composé de trois sous-unités, assemblées dans un complexe trétramérique $\alpha\beta\gamma^2$, qui se retrouve à la surface des basophiles (Stevenson *et al.*, 1996) et des mastocytes (Blank *et al.*, 1989). Il est responsable de la liaison de l'antigène sur les récepteurs des IgE, ce qui entraîne l'activation cellulaire et le relâchement de médiateurs de l'inflammation et de l'allergie tels que l'interleukine 4 et d'autres cytokines (Thomas, 1998). La chaîne α est responsable de la liaison du ligand et la chaîne γ intervient dans l'assemblage du récepteur et dans le signal de transduction. La chaîne β contient un motif d'acides aminés similaire au motif ITAM, qui est impliqué dans l'activation cellulaire par l'antigène (Thomas, 1998).

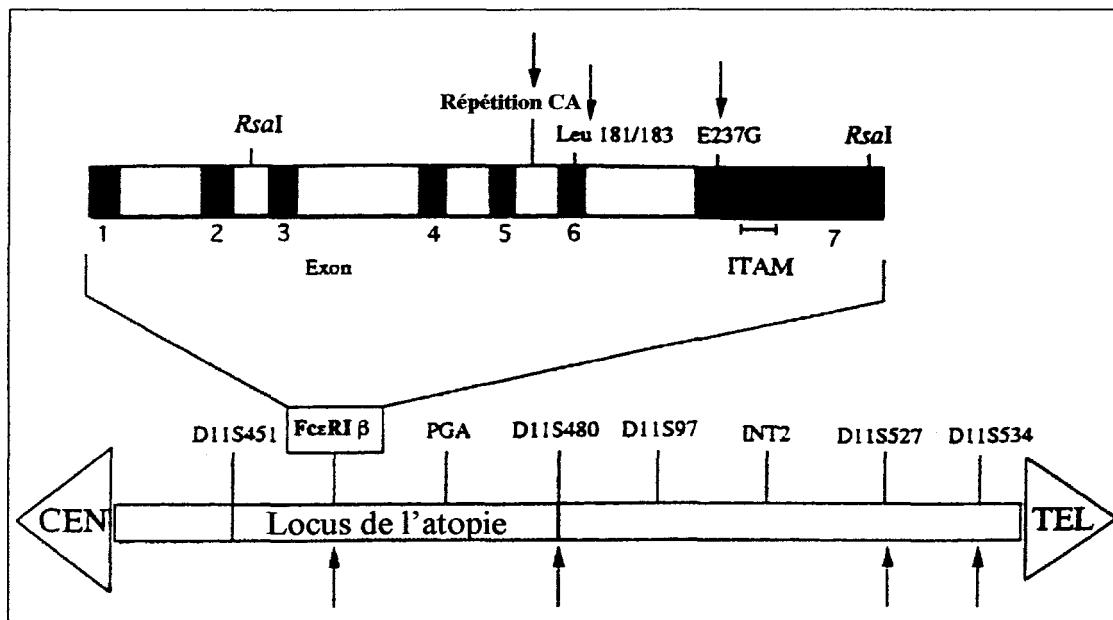


Figure 8 : Schéma de la région 11q13 avec les détails du gène Fc ϵ RI- β . (Thomas *et al.*, 1997)

Fc ϵ RI- β est composé de sept exons et de six introns, et mesure environ 11 kb (figure 8) (Kuster, 1992). Six variants de ce gène ont été identifiés: trois d'entre eux sont situés dans des régions codantes et trois dans des régions non codantes. Deux variants, I181L/L183V, remplacement d'une leucine par une isoleucine (181) ou par une valine (183), ont été identifiés au sein de deux populations de familles asthmatiques (Hill *et al.*, 1995; Shirakawa *et al.*, 1994) et ont été associés à l'atopie (Hijazi *et al.*, 1998; Li *et al.*, 1997). Un autre variant, E237G, remplacement d'une glutamine par une glycine, a été également identifié et associé

avec l'atopie dans plusieurs populations, dont celle de la Bretagne (Hill *et al.*, 1996), du Japon (Shirakawa *et al.*, 1996) et du Québec (Laprise *et al.*, 2000 (b)). La figure 9 présente l'emplacement de ces polymorphismes sur Fc ϵ RI- β .

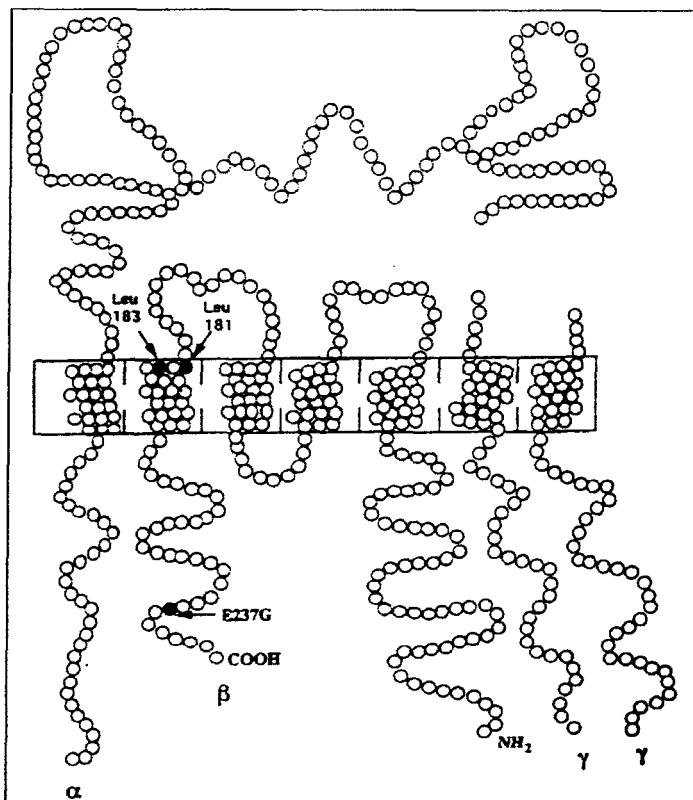


Figure 9 : Polymorphismes testés dans la chaîne β du récepteur Fc ϵ RI. (Thomas *et al.*, 1997)

Des études ont aussi montré une forte association entre l'augmentation de la réponse des IgE et trois variants non codants de Fc ϵ RI- β . Le premier variant est deux RsaI RFLP dans le deuxième intron (Shirakawa *et al.*, 1996); le deuxième est une répétition CA dans le cinquième intron (Palmer *et al.*, 1997). Finalement, le troisième est une région non traduite en 3' dans l'exon 7 (Palmer *et al.*, 1997).

Malgré ces nombreux travaux ayant montré le rôle possible de Fc ϵ RI- β dans l'asthme, plusieurs autres groupes de recherche ont été incapables de valider ces résultats (Amelung *et al.*, 1998; Martinati *et al.*, 1996; Kofler *et al.*, 1996; Hizawa *et al.*, 1992). Bien que plusieurs chercheurs aient confirmé, dans des populations d'origines diverses, une association avec

certaines conditions reliées à l'asthme (Laprise *et al.*, 2000 (b); Van Herwerden *et al.*, 1995; Collee *et al.*, 1993), la signification de la liaison entre Fc ϵ RI- β et l'asthme et ses sous-phénotypes demeure controversée.

La controverse qui demeure en ce qui concerne le lien entre l'asthme et E237G de Fc ϵ RI- β pourrait s'expliquer par la variation de la classification des critères diagnostiques de l'asthme et de ses phénotypes associés, laquelle aurait pu introduire un biais, positif ou négatif, dans l'estimation des mesures d'association (Morton, 1996).

1.8 *Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)*

Le peroxisome est un organelle (figure 10) dont le principal rôle est enzymatique. Il utilise l'oxygène pour retirer l'hydrogène à l'aide de catalase et d'oxydase. La découverte des PPARs en 1990 (Issemann et Green, 1990) a permis la compréhension de la prolifération des peroxisomes. Les PPARs sont des membres de la superfamille des récepteurs nucléaires de facteurs de transcription. Ils sont activés par les métabolites des acides gras, par les «peroxisome proliferators» et les thiazolidinediones. Les peroxisomes sont maintenant reconnus comme des importants médiateurs dans la réponse inflammatoire (Jackson *et al.*, 1999).

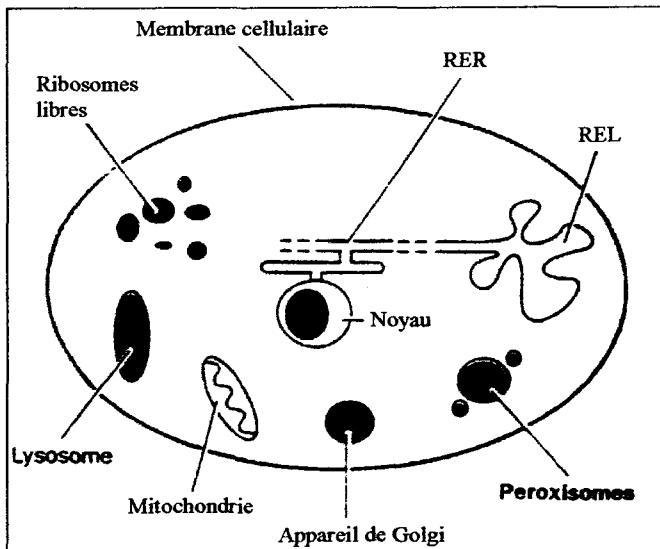


Figure 10 : Le péroxisome dans la cellule. (Vamecq et Latruffe, 1999)

Les PPARs régulent l'expression de gènes cibles en liant à l'ADN des séquences d'éléments, nommés « PPAR response elements » (PPRE) (Schoonjans *et al.*, 1996). Le PPAR est une molécule compacte qui possède trois isoformes: α , γ , δ (ou β). Chez l'humain, le PPAR- α est composé de 468 résidus d'acide aminé, comparativement à 441 pour le PPAR- δ et à 479 pour le PPAR- γ . Comme les autres membres de la superfamille, les PPARs comprennent six régions de structure (A-F) dans quatre domaines fonctionnels, tel que présenté à la figure 11 (Vamecq et Latruffe, 1999).

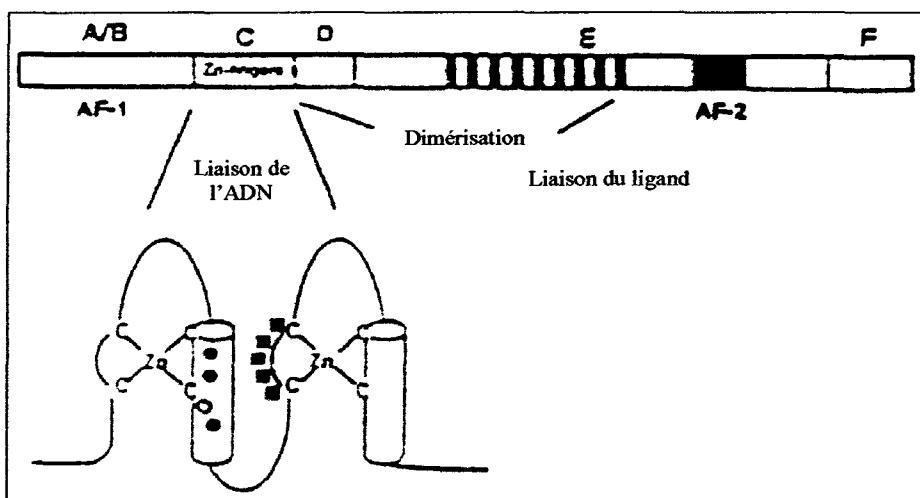


Figure 11 : Structure et domaines fonctionnels des PPARs. (Tiré de Schoonjans *et al.*, 1996)

Les PPAR- α et γ possèdent des propriétés anti-inflammatoires (Chinetti *et al.*, 2001; Jackson *et al.*, 1999; Fruchart *et al.*, 1999; Staels *et al.*, 1998; Shao *et al.*, 1998). On retrouve le PPAR- α dans les cellules endothéliales, dans celles des muscles lisses, dans les hépatocytes, dans les monocytes et dans les macrophages (Fruchart *et al.*, 1999). Une étude de Staels et ses collaborateurs a démontré que les activateurs du PPAR- α inhibaient la réponse inflammatoire des cellules des muscles lisses de l'aorte (Staels *et al.*, 1998).

Chez l'humain, le gène du PPAR- α se retrouve sur le chromosome 22 en région q12-q13.1 (Sher *et al.*, 1993). Deux mutations dans ce gène ont été trouvées pour les acides aminés 131 et 162. L'allèle contenant la mutation dans le codon 162 ($\text{CCT}^{\text{Leu}} \rightarrow \text{GTT}^{\text{Val}}$, L162V) a été retrouvé à une fréquence élevée dans la population du nord de l'Inde (Sapone *et al.*, 2000). Cette mutation est causée par une transversion d'une cytosine pour un guanine au nucléotide 484 de l'exon 5 (Vohl *et al.*, 2000). La figure 12 donne une représentation schématique du gène du PPAR- α chez l'humain.

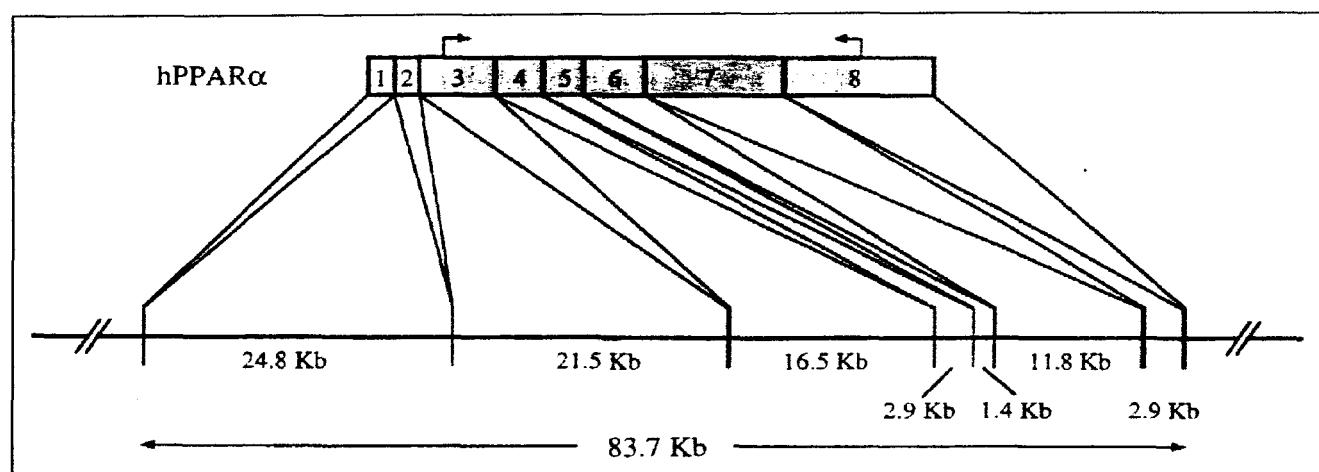


Figure 12 : Représentation schématique du gène du PPAR α chez l'humain. (Vohl *et al.*, 2000)

Le PPAR- γ est un récepteur nucléaire impliqué dans la régulation de la différenciation des adipocytes (Shao et Lazar, 1997; Yen *et al.*, 1997; Tontonoz *et al.*, 1994), dans le métabolisme des lipides (Yen *et al.*, 1997), dans la sensibilité à l'insuline (Yen *et al.*, 1997; Willson *et al.*, 1996), dans la différenciation cellulaire (Altiok *et al.*, 1997) et dans le

processus inflammatoire (Jiang *et al.*, 1998; Ricote *et al.*, 1998). De même, il stimulerait la différenciation des monocytes et des macrophages (Tontonoz *et al.*, 1998). Pour ces raisons, le PPAR- γ est considéré comme étant un gène candidat pour de nombreux désordres qui comportent une composante inflammatoire chez l'humain (Yen *et al.*, 1997).

Le gène du PPAR- γ se trouve sur le chromosome 3 en région p25 (Greene *et al.*, 1995). Il possède trois isoformes, γ -1, γ -2 et γ -3 (Fajas *et al.*, 1998; Fajas *et al.*, 1997) et est composé de 9 exons, dont 8 exons encodent la première isoforme et 7 exons encodent la deuxième et la troisième (Fajas *et al.*, 1997). La figure 13 montre la structure du gène PPAR- γ .

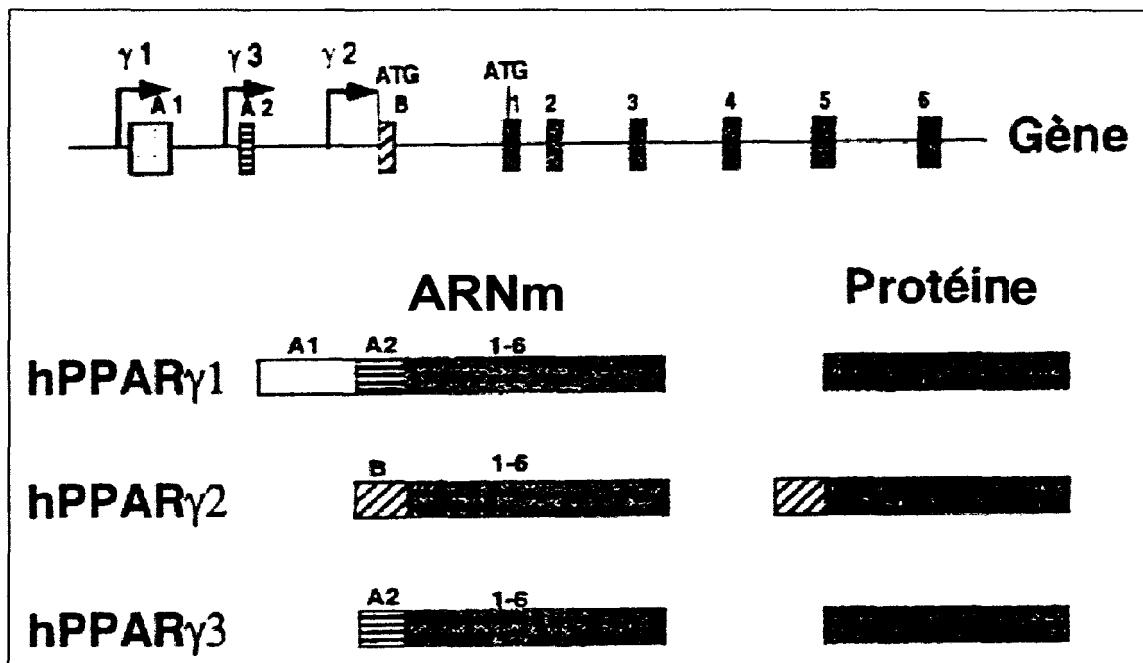


Figure 13 : Structure du gène PPAR- γ ainsi que de ses ARNm et de ses protéines. (Tiré de Auwerx, 1999)

Nous retrouvons l'expression du PPAR- γ 1 dans les tissus adipeux, les muscles, le cœur et le foie tandis que le PPAR- γ 2 est surtout retrouvé dans les tissus adipeux (Mukherjee *et al.*, 1997). On retrouve deux mutations dans le gène du PPAR- γ . La première, P115Q, est une mutation silencieuse au nucléotide 1431 ($CAC^{His} \rightarrow CAT^{His}$). La deuxième est P12A, une mutation faux sens au codon 12 ($CCG^{Pro} \rightarrow GCG^{Ala}$) au nucléotide 34, spécifique à l'exon B de

gamma-2 (Vigouroux *et al.*, 1998; Deeb *et al.*, 1998; Beamer *et al.*, 1998; Yen *et al.*, 1997). Cette dernière substitution d'acide aminé pourrait causer une altération significative dans la conformation du domaine amino terminal de la protéine (Yen *et al.*, 1997).

La mutation P115Q est très rare. Seulement quatre des 121 sujets obèses d'une cohorte allemande étaient porteurs de cette mutation. Cette mutation n'a pas été retrouvée chez les 237 sujets possédant un indice de masse corporelle normal (Ristow *et al.*, 1998). Une étude portant sur 1069 Français caucasiens n'a pu mettre en évidence la mutation P115Q dans cette population (Clement *et al.*, 2000). Un autre groupe de recherche a aussi été incapable de retrouver cette mutation dans une cohorte de 359 Allemands caucasiens (Schaffler *et al.*, 2001). Par contre, la mutation P12A a été retrouvée dans de nombreuses populations telles les Américains caucasiens, les Américains d'origine mexicaine, les Samoans, les Afro-américains, les Allemands caucasiens, les Nauruans et les Chinois (Yen *et al.*, 1997; Schaffler *et al.*, 2001).

Comme le PPAR- α et le PPAR- γ sont tous les deux exprimés dans les macrophages humains où ils exercent des effets anti-inflammatoires (Chinetti *et al.*, 2001), ce sont des candidats intéressants pour l'étude de maladies telles que l'asthme, où la composante inflammatoire joue un rôle majeur dans la manifestation de la symptomatologie. De plus, à notre connaissance, il s'agit de la première étude d'association entre l'asthme et ce gène candidat.

CHAPITRE II

MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1 Sélection des participants

Deux échantillons ont été formés pour la présente étude. Premièrement, les familles du SLSJ (106 familles) ont été sélectionnées parmi un ensemble de participants faisant partie d'une vaste étude présentement en cours au Complexe hospitalier de la Sagamie (CHS), sous la direction de la docteure Catherine Laprise. Le second groupe a été recruté dans la région métropolitaine de Québec (45 familles) par l'Unité de recherche de pneumologie et de cardiologie de l'Hôpital Laval avec la collaboration du docteur Louis-Philippe Boulet.

Ces deux populations ont été choisies car elles présentent des caractéristiques favorisant ce genre d'étude, c'est-à-dire certains traits d'homogénéité génétique résultant d'un effet fondateur.

Les critères d'inclusion ont été les mêmes pour les deux populations étudiées. Les familles étaient éligibles lorsqu'elles comptaient au moins un enfant asthmatique (âgé de plus de 4 ans) et que les deux parents étaient intéressés à participer. On ne pouvait pas inclure les familles où l'un des deux parents refusait de participer, s'il y avait eu adoption ou s'il y avait une contre-indication aux tests cliniques. Pour l'échantillon du SLSJ, l'évaluation clinique des participants a été effectuée par la responsable de l'étude, ou une infirmière, lors de deux visites d'une heure qui avaient lieu à l'hôpital.

Afin de conserver la confidentialité des données, nous avons appliqué la procédure d'encodage numérique telle que décrite par Gaudet et ses collaborateurs (Gaudet *et al.*, 1999). Celle-ci permet l'utilisation de données confidentielles et la détermination de liens à l'intérieur des familles sans risque de divulgation.

Tout en respectant les critères d'inclusion établis pour l'étude, les sujets originaires de Québec ont été recrutés à l'Unité de recherche de pneumologie et de cardiologie de l'Hôpital Laval, lorsqu'ils allaient participer à d'autres projets de recherche. Ceci explique pourquoi les données recueillies sont réduites. Les deux cohortes ont été comparées entre elles. Il est important de noter que notre population principale à l'étude est celle du SLSJ et que la population de Québec a principalement servi à valider les résultats obtenus. Les participants de Québec sont âgés entre 18 et 65 ans. Une infirmière les a rencontrés pour la première visite où ils ont répondu à un bref questionnaire. Ensuite, un test à la métacholine, des tests cutanés d'allergie et un prélèvement sanguin ont été effectués. Il n'y a pas eu de deuxième visite. On retrouve en annexe C les questionnaires utilisés pour le SLSJ et pour Québec.

2.2 Collecte des données phénotypiques

2.2.1 La première visite

2.2.1.1 Questionnaire

La première visite comprend un questionnaire détaillé sur l'état de santé général et respiratoire du participant (annexe C). Celui-ci nous renseigne sur les symptômes respiratoires actuels ou passés, sur les autres problèmes médicaux ainsi que sur les antécédents familiaux. Il nous informe aussi sur les symptômes et les facteurs déclenchant une crise d'asthme et sur l'environnement immédiat du participant (présence d'animaux, de tapis, etc.).

2.2.1.2 Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS)

La mesure des débits expiratoires est un examen simple qui permet de mesurer le degré d'obstruction bronchique. La courbe d'expiration forcée est obtenue de la manière suivante : on demande à la personne de remplir ses poumons au maximum et de les vider le plus rapidement possible sur une période de 6 secondes (ATS, 1987). Le volume d'air expiré diminue proportionnellement avec le degré d'obstruction bronchique. La réponse aux bronchodilatateurs est aussi évaluée lors de la mesure des débits expiratoires. Premièrement, il y a une mesure du VEMS et ensuite l'administration d'un agoniste β_2 . Après 10 minutes, une autre mesure du VEMS est effectuée. La réponse est exprimée en litre ou en pourcentage de la valeur prédictive. Dix minutes après l'inhalation d'un agoniste β_2 , on observe généralement une amélioration du VEMS d'environ 12 % chez un asthmatique (Boulet, 1997). C'est un test de routine qui ne présente aucun risque significatif pour le patient.

2.2.1.3 Mesure des débits de pointe

Pour permettre d'évaluer la variabilité de l'obstruction bronchique durant une période prolongée, une mesure du débit de pointe est effectuée de façon biquotidienne pour une période de deux semaines à l'aide d'un débitmètre portatif de type *Peak flow meter* de *Roxon meditech®*. Ce test mesure le débit instantané maximal lors d'une expiration forcée. Si chez un individu, le diagnostic d'asthme n'est pas mis en évidence par le VEMS et la réponse aux bronchodilatateurs, on peut évaluer la relation entre les symptômes et l'obstruction des bronches à l'aide du débitmètre (Quakenboss *et al.*, 1991). Une variabilité des débits est dite normale lorsque la moyenne sur deux semaines est inférieure à 15 % (ATS, 1987).

2.2.1.4 Tests cutanés d'allergie

Les tests d'allergie sont nécessaires afin d'évaluer si le sujet est atopique et pour déterminer à quels types d'allergènes il est sensibilisé. C'est le test cutané à la piqûre (*skin prick test*, SPT) qui est utilisé (Deborg, 1989). Une gouttelette d'extrait d'allergène est mise en

contact avec l'épiderme par une piqûre superficielle. Après 10 minutes, l'apparition d'une forme d'urticaire (œdème, rougeur) sur les parties de peau exposées à l'allergène nous indique s'il y a sensibilisation. Dans ce projet, les tests sont effectués pour les allergènes les plus communs, lesquels se divisent en 6 catégories: les animaux, la poussière, les acariens, les pollens d'herbacées et d'arbres et les moisissures. L'eau est employée comme contrôle négatif et l'histamine comme contrôle positif. Lorsque le diamètre d'induration est supérieur ou égal à 3 mm, le test est positif. Les réponses aux tests d'allergie sont quantifiées de deux manières différentes: le score atopique (SA) et l'index atopique (IA). L'index atopique représente le nombre de catégories auxquelles le sujet est sensibilisé et le score atopique est la somme en millimètres des diamètres d'induration.

2.2.1.5 Prélèvement sanguin

Finalement, une ponction veineuse de 60 ml est faite afin de faire le décompte des éosinophiles à l'aide d'un appareil Coulter® et le dosage des immunoglobulines de type E par immunoenzymofluorimétrie. La littérature suggère que ces taux sont parfois élevés dans l'asthme. Une partie du sang est centrifugée et le culot sanguin est utilisé pour extraire l'ADN afin d'analyser le matériel héréditaire.

2.2.2 La deuxième visite

Lors de la deuxième visite, le degré de réactivité des bronches est mesuré à l'aide d'un test de provocation bronchique à la métacholine (concentration de métacholine qui provoque une chute de 20% du VEMS: CP₂₀) tel que décrit et standardisé par l'*American Thoracic Society* (ATS, 2000). Premièrement, le VEMS de base est mesuré. Puis, il y a inhalation d'une solution saline durant 90 secondes et on mesure de nouveau le VEMS. La valeur la plus basse sert de référence durant le test. Le statut clinique de la personne testée et la médication qu'elle utilise pour contrôler son asthme permettent de déterminer la première dose de métacholine inhalée. Cette solution de métacholine, dont la concentration est augmentée graduellement (la dose est doublée à chaque reprise), est inhalée pour une période de 2 minutes et est suivie d'un VEMS 30, 90 secondes et trois minutes suivant chaque inhalation. Le processus est répété

jusqu'à ce que le VEMS ait chuté de 20% ou plus par rapport à la valeur de base. La baisse du VEMS est exprimée en fonction de la concentration de métacholine (mg/ml) (figure 14).

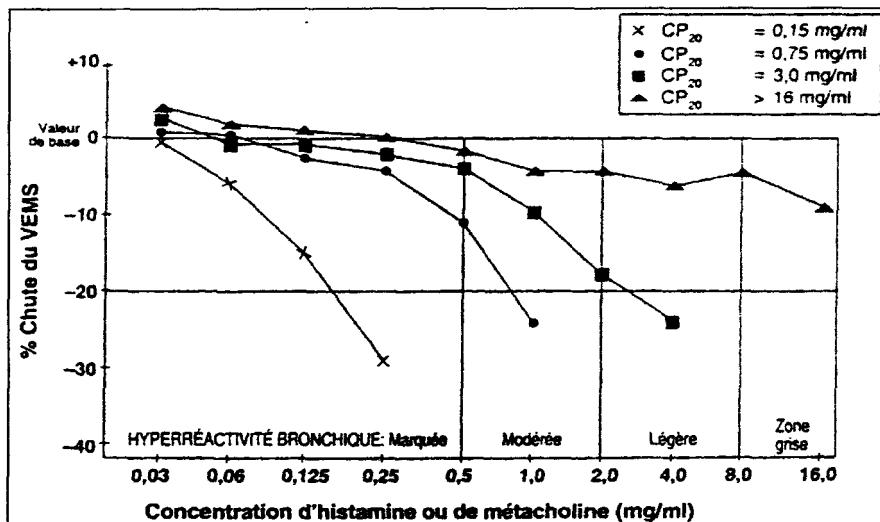


Figure 14 : Différentes courbes de la CP₂₀ selon le pourcentage de chute du VEMS en fonction de la concentration de méthacoline. (Tiré de Boulet, 1997)

Pour terminer la visite, on procède à la vérification des renseignements et de la feuille de route afin de s'assurer de la présence de toutes les données phénotypiques. L'ensemble de ces données sont inscrites dans une table de type Excel afin qu'elles soient disponibles pour les tests statistiques.

2.3 Classification du phénotype

Un sujet est caractérisé comme témoin lorsqu'il présente une CP₂₀>16 mg/ml, qu'il ne présente aucun des symptômes liés à l'asthme, que son taux d'IgE sériques est inférieur à 280 μ g/l et qu'il ne présente aucune réactivité aux tests cutanés d'allergie.

Un sujet est considéré astmatique s'il présente une CP₂₀ inférieure à 8 mg/ml en plus de symptômes caractéristiques tels que de la dyspnée, de la toux, de l'oppression thoracique et des cillements. Un sujet ayant obtenu une CP₂₀<8 mg/ml sans les symptômes relatifs à l'asthme est hyperréacteur asymptomatique (HRBA). Une personne ayant une réponse

positive aux tests cutanés d'allergie et/ou un taux d'IgE sériques supérieur à 280 µg/l est atopique. Les sujets asthmatiques-allergiques présentent une HRB ($CP_{20} < 8$ mg/ml), des symptômes, un test cutané d'allergie positif et des IgE anormalement élevés (supérieur à 280µg/l). La figure 15 présente de façon schématique les différents phénotypes respiratoires.

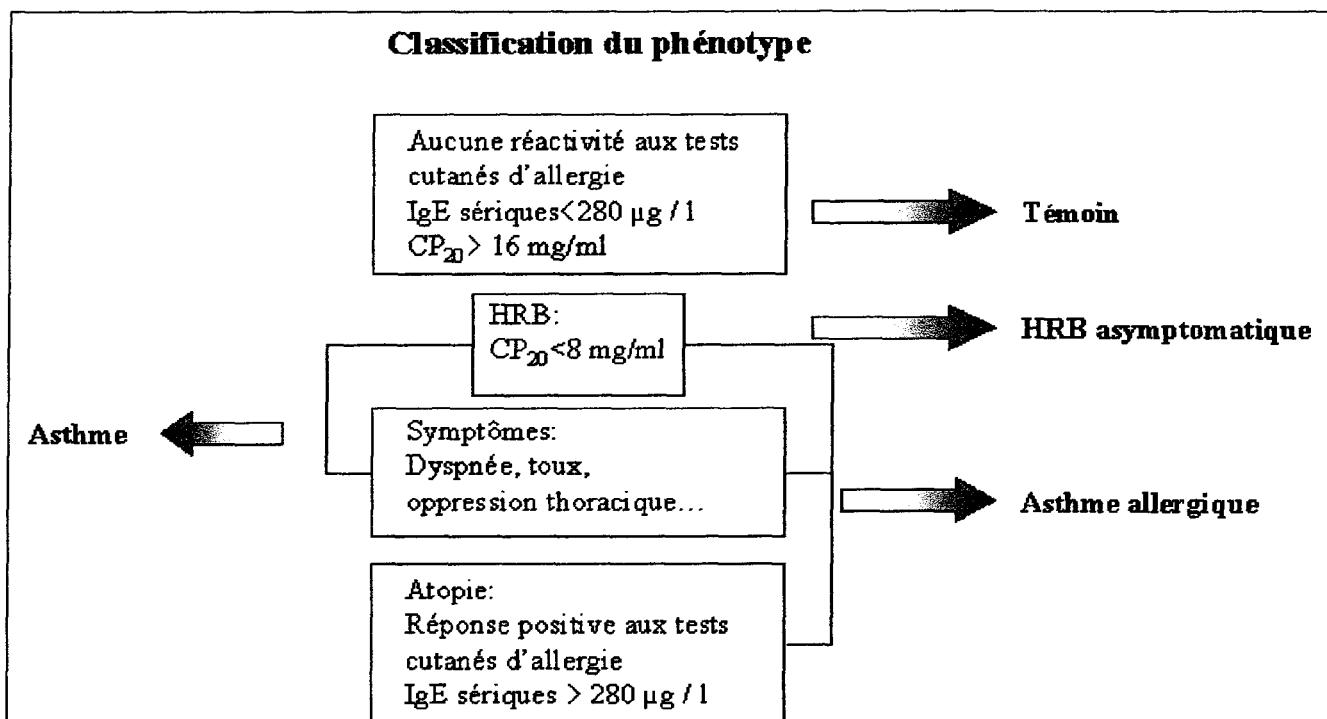


Figure 15 : Classification des phénotypes selon la réponse aux tests cliniques. (Laprise, communication personnelle)

2.4 Production des données génotypiques

2.4.1 Extraction de l'ADN

L'ADN a été extrait à l'aide du protocole d'extraction d'ADN génomique qui utilise les colonnes QUIAGEN® Genomic-tip 100/G (#13343) et les réactifs fournis avec celles-ci.

2.4.2 Méthode d'amplification polymérasique (PCR)

La technique PCR a été mise au point par Mullis en 1986 et permet la reproduction exponentielle d'un brin d'ADN (Mullis *et al.*, 1986). Les étapes de l'amplification du brin d'ADN ciblé par des amorces spécifiques sont retrouvées à la figure 16. La première étape constitue la séparation de brins. Ensuite, des amorces spécifiques viennent s'hybrider à une portion déterminée du brin d'ADN et finalement, on assiste à la formation du brin complémentaire d'ADN grâce aux nucléotides présents dans la réaction. C'est à partir de ce principe que sont vérifiées la présence ou l'absence des polymorphismes étudiés.

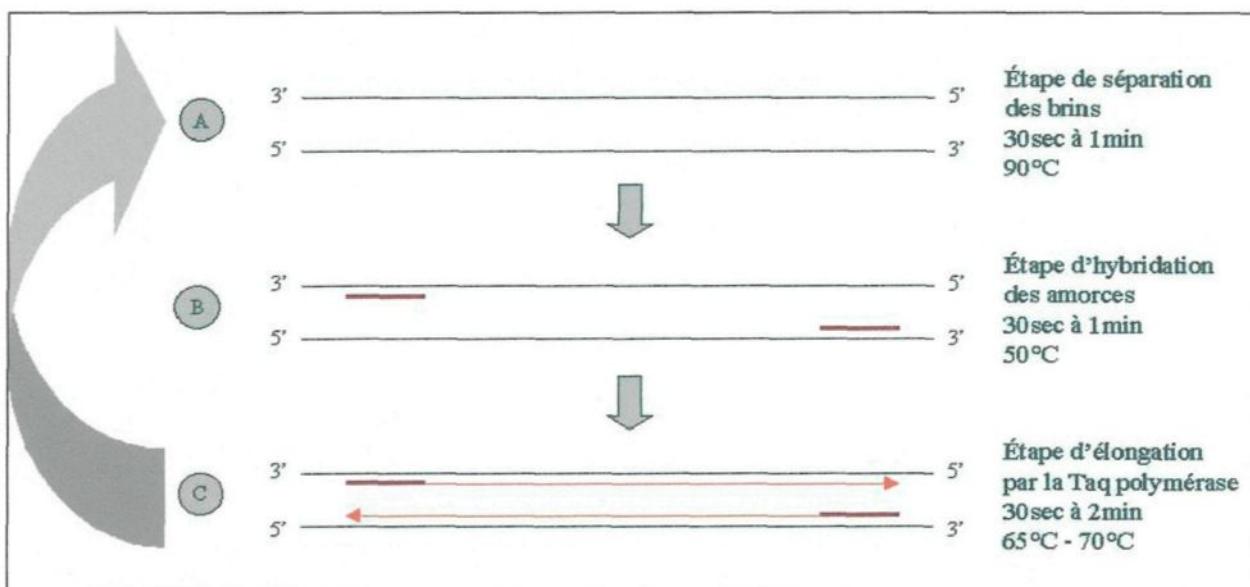


Figure 16 : Principe de l'amplification polymérasique (Tiré de Kaplan et Delpech, 1996)

2.4.2.1 Test d'amplification polymérasique (ARMS test)

Le test d'amplification polymérasique est employé pour détecter tout type de mutation comportant des changements de base unique ou des petites délétions. La technique ARMS se base sur l'utilisation d'amorces qui permettent l'amplification d'un fragment d'ADN seulement lorsque l'allèle cible est présent. Ainsi, la présence ou l'absence du produit PCR après amplification est le diagnostic de la présence ou de l'absence de l'allèle cible (Newton *et al.*, 1989).

La technique ARMS est basée sur le fait que des oligonucléotides complémentaires à une séquence d'ADN, à l'exception d'un mésappariement de l'extrémité 3', ne se lieront pas à la séquence et ne serviront donc pas d'amorces pour l'elongation du brin par la *Taq* polymérase. Il s'agit donc de synthétiser des amorces dont la séquence est complémentaire, à l'exception de l'extrémité 3' (Newton *et al.*, 1989).

2.4.2.2 Polymorphisme de longueur de fragments de restriction (RFLP)

Les enzymes de restriction sont des endonucléases qui coupent de manière définie et reproductible l'ADN double-brin. Ces enzymes sont extraites des bactéries qui les utilisent comme système de défense. Chaque enzyme coupe à un site spécifique lorsqu'elle reconnaît une séquence d'acides nucléiques particulière. Une fois la séquence reconnue, l'enzyme coupe l'ADN au niveau de celle-ci (Kaplan et Delpech, 1996).

2.4.3 Récepteur à haute affinité pour les immunoglobulines E

Pour détecter la présence du polymorphisme E237G, nous avons utilisé la technique du *ARMS test* décrite par Newton et ses collaborateurs en 1989 (Newton *et al.*, 1989). Les conditions PCR utilisées sont celles décrites par Hill et Cookson en 1996 et ont été modifiées pour une température d'hybridation à 64°C (Hill et Cookson, 1996). Les produits amplifiés ont migré sur gel d'agarose 3% contenant du bromure d'éthidium et ont été révélés sur lampe U.V.

La détection du polymorphisme I181L a été faite en suivant le protocole établi par Hill et ses collaborateurs en 1995 (Hill *et al.*, 1995). La séparation des bandes a été faite sur gel d'agarose 3% contenant du bromure d'éthidium et les résultats ont été lus sur lampe U.V.

2.4.4 PPARs

La mise en évidence du variant L162V du gène PPAR- α a été effectuée en suivant le protocole établi par Vohl et ses collaborateurs en 2000 (RFLP utilisant l'enzyme de restriction HinF1) (Vohl *et al.*, 2000). Les produits amplifiés ont été séparés sur gel de polyacrylamide 12%, colorés au bromure d'éthidium et observés sur lampe U.V.

Pour la mutation P12A du gène PPAR- γ , nous avons utilisé le protocole de Yen et ses collaborateurs (RFLP utilisant comme enzyme de restriction BstU1), avec une température d'hybridation de 59°C (Yen *et al.*, 1997). Les résultats sont révélés sur gel d'agarose 2,5%.

Le tableau 2 indique, pour chaque polymorphisme testé, les produits PCR obtenus.

Tableau 2 : Taille des fragments obtenus par ARMS ou RFLP selon le polymorphisme testé

Produit PCR	RFLP				ARMS			
	L162V-PPAR-α		P12A-PPAR-γ		E237G-FceRI-β		I181L-FceRI-β	
Bande	Normale	Mutée	Normale	Mutée	Normale	Mutée	Normale	Mutée
Longueur du fragment	270*(L)	227(V)	120(P)	100(A)	280(E)	237(G)	159(I)	214(L)

* paire de bases

2.5 Analyses statistiques

2.5.1 Analyse des données phénotypiques

L'analyse des données phénotypiques a été effectuée à l'aide du logiciel d'analyse statistique SPSS. Les moyennes et les écarts types de chacune de nos deux cohortes ont été calculés et ce, pour l'ensemble des données phénotypiques. Des comparaisons intra et inter groupes de nos deux cohortes ont été effectuées. Une moyenne géométrique pour comparer les taux d'IgE sériques et la CP₂₀ a été produite car leur distribution est logarithmique. Finalement, un test T de Student non apparié a été effectué avec un seuil de 95%.

2.5.2 Analyse des données génotypiques

Plusieurs traits monogéniques ont été localisés chez l'humain par des analyses de liaison avec des marqueurs génétiques. Dans l'étude de maladies complexes, l'utilisation de tests de déséquilibre de liaison offre une meilleure puissance statistique. En effet, ces tests sont beaucoup plus puissants que des tests de liaison seuls (Spielman and Ewens, 1998). Pour ce faire, on utilise le test de déséquilibre de transmission. Le test de déséquilibre de transmission (*TDT test*), introduit par Spielman et ses collaborateurs (Spielman *et al.*, 1993), est une méthode simple et efficace pour détecter une liaison entre un marqueur et un locus de susceptibilité d'une maladie, en présence d'un déséquilibre de liaison entre les deux loci (distortion entre un allèle transmis et un allèle non-transmis).

Donc, ce test évalue la probabilité qu'un parent hétérozygote pour un allèle associé A_1 et un allèle non-associé A_2 transmette plus souvent l'allèle A_1 que l'allèle A_2 à un enfant affecté (figure 17) (Lander et Schork, 1994). Si l'allèle n'est pas associé à l'affection, il sera transmis dans 50 pour cent des cas. Dans le cas d'une distortion, on observe que le parent atteint, ou non atteint, transmet plus souvent l'allèle associé à son enfant atteint. On compare alors le nombre de fois que l'allèle est transmis au nombre de fois qu'il est non transmis, afin de vérifier si l'allèle est lié ou inversement, s'il joue un rôle protecteur pour l'affection. Le *TDT test* convient parfaitement aux marqueurs qui pourraient être liés à des gènes qui influencerait le risque d'une maladie complexe (Risch et Merikangas, 1996; Lander et Kruglyak, 1995).

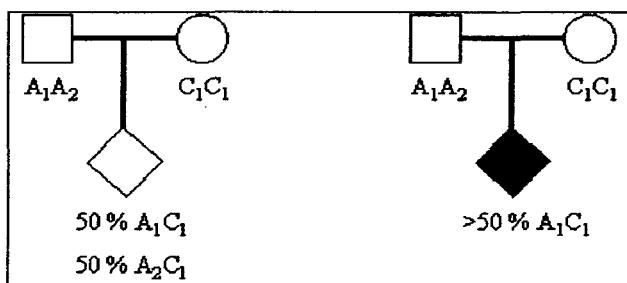


Figure 17 : Principe du test de déséquilibre de transmission. Probabilité qu'un parent porteur d'un allèle muté A_1 le transmette plus souvent à son enfant atteint.

CHAPITRE III

RÉSULTATS

3.1 Données phénotypiques

Cent six familles, pour un total de 318 individus (151 hommes/167 femmes), ont participé à notre étude pour le SLSJ. Quarante-cinq familles ont participé pour la région métropolitaine de Québec, ce qui nous faisait un ensemble de 135 sujets (66 hommes/69 femmes). Selon les critères établis, toutes ces familles étaient des trios, c'est-à-dire qu'elles étaient composées du *propositus* et de ses deux parents.

Les tableaux 3 et 4 présentent l'ensemble des moyennes des données phénotypiques qui ont été recueillies lors de l'évaluation des individus. Elles ont été calculées avec l'erreur type.

Tableau 3 : Caractéristiques phénotypiques des familles du SLSJ

Paramètres	Phénotype		Tous les sujets n=318
	Asthmatiques n=192	Non asthmatiques n=126	
Âge (année)	30 ± 1	45 ± 1*	36 ± 1
VEMS (% de la valeur prédictive)	91,3 ± 1,3	101,9 ± 1,2	95,6 ± 1,0
CP ₂₀ (mg/ml)	2,3 ± 1,1	37,6 ± 1,1	7,1 ± 1,1
IgE (µg/l)	236,9 ± 1,1	85,3 ± 1,1	154,5 ± 1,1
Éosinophiles (x10 ⁹ /l)	0,28 ± 0,02	0,17 ± 0,01	0,24 ± 0,01
Score atopique (mm) **	31,7 ± 2,4	11,6 ± 1,7	23,2 ± 1,7
Index atopique (/6) ***	2,9 ± 0,1	1,3 ± 0,1*	2,3 ± 0,1

* Indique une valeur p≤0,05

** Score atopique: somme en mm de toutes les réponses positives

*** Index atopique: moyenne des catégories d'allergènes auxquelles le sujet est sensibilisé

Tableau 4 : Caractéristiques phénotypiques des familles de la région métropolitaine de Québec

Paramètres	Phénotype		Tous les sujets n=135
	Asthmatiques n=62	Non asthmatiques n=73	
Âge (année)	34 ± 2	53 ± 1*	44 ± 1
CP ₂₀ (mg/ml)	2,0 ± 1,2	18,8 ± 1,5	3,9 ± 1,2
Index atopique (/6) **	3,5 ± 0,3	0,6 ± 0,2*	2,0 ± 0,2

* Indique une valeur p≤0,05

** Index atopique: moyenne des catégories d'allergènes auxquelles le sujet est sensibilisé

L'âge, la CP₂₀ et l'index atopique ont été comparés pour nos deux populations. La cohorte des non-asthmatiques de Québec est plus âgée que celle du SLSJ (SLSJ: 45±1; Québec: 53±1; p≤0,001). De façon générale, les deux cohortes (SLSJ: 7,1±1,1; Québec: 3,9±1,2) ont une réactivité bronchique accrue par rapport à la population normale (32 à 64 mg/ml) (Cockcroft, 1983). Pour les deux cohortes, on observe que les asthmatiques ont une réactivité bronchique légère à modérée selon les critères établis par l'ATS (SLSJ: 2,3±1,1; Québec 2,0±1,2; p=0,458). La réactivité bronchique des sujets apparentés aux asthmatiques au SLSJ est moindre que celle évaluée à Québec mais cette différence est non significative (SLSJ: 37,6±1,1; Québec: 18,8±1,5; p=0,107).

L'index atopique est plus élevé chez les propositus originaires de Québec que pour ceux du SLSJ (SLSJ: $2,9 \pm 0,1$; Québec: $3,5 \pm 0,3$; $p=0,087$). Pour les sujets apparentés au premier degré à un asthmatique, on observe l'inverse et cette différence est significative (SLSJ: $1,3 \pm 0,1$; Québec: $0,6 \pm 0,2$; $p=0,001$).

La figure 18 présente la distribution des participants à l'étude selon leur phénotype relié à l'asthme et leur région d'origine.

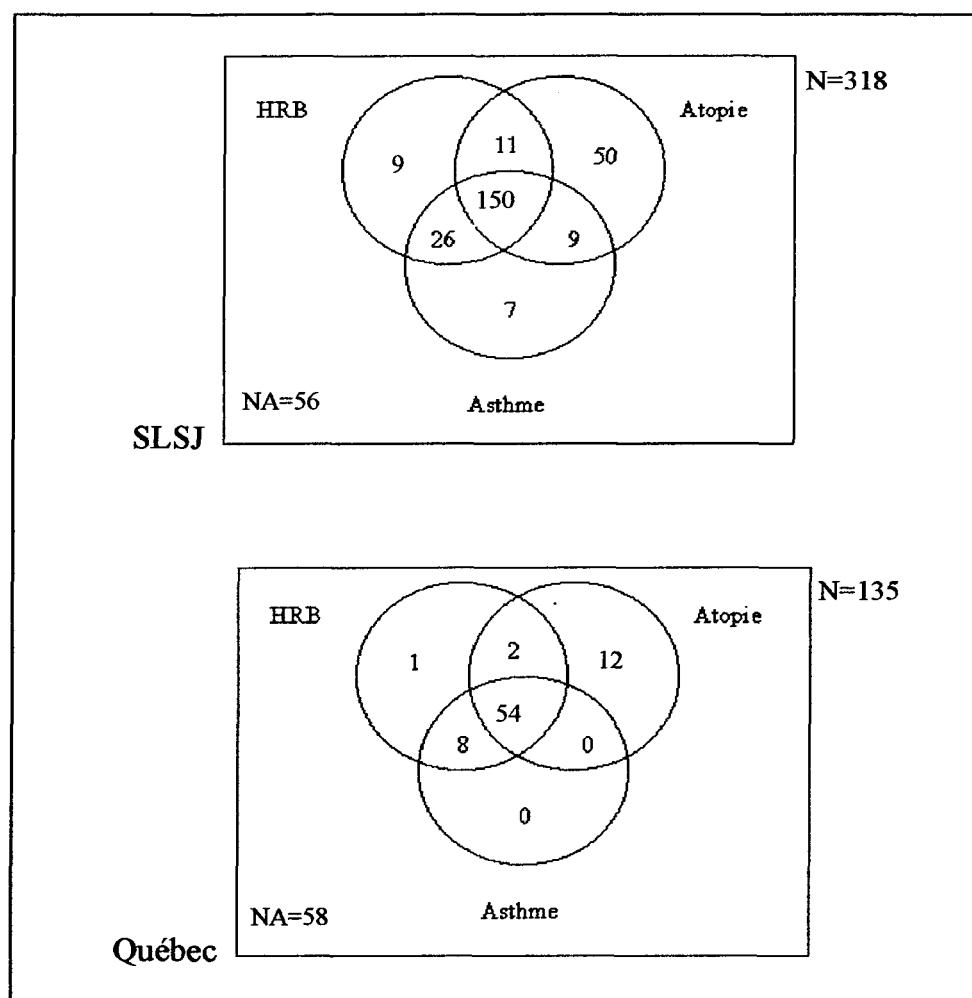


Figure 18 : Distribution des participants selon leur phénotype et leur région d'origine. (NA: sans anomalies respiratoires; N: nombre de participants)

Proportionnellement, le nombre de sujets sans anomalie est plus élevé à Québec qu'au SLSJ (SLSJ: 18%, Québec: 42%; $p \leq 0,05$). Le mode de recrutement explique probablement cette différence. La distribution selon les phénotypes est similaire dans les deux populations.

Le graphique suivant (figure 19) présente la fréquence allélique des trois gènes pour les deux populations de notre étude. On remarque que l'allèle 237 (G) est plus fréquent dans la population de Québec. Pour les deux gènes du PPAR, la fréquence des allèles mutés est plus élevée au SLSJ.

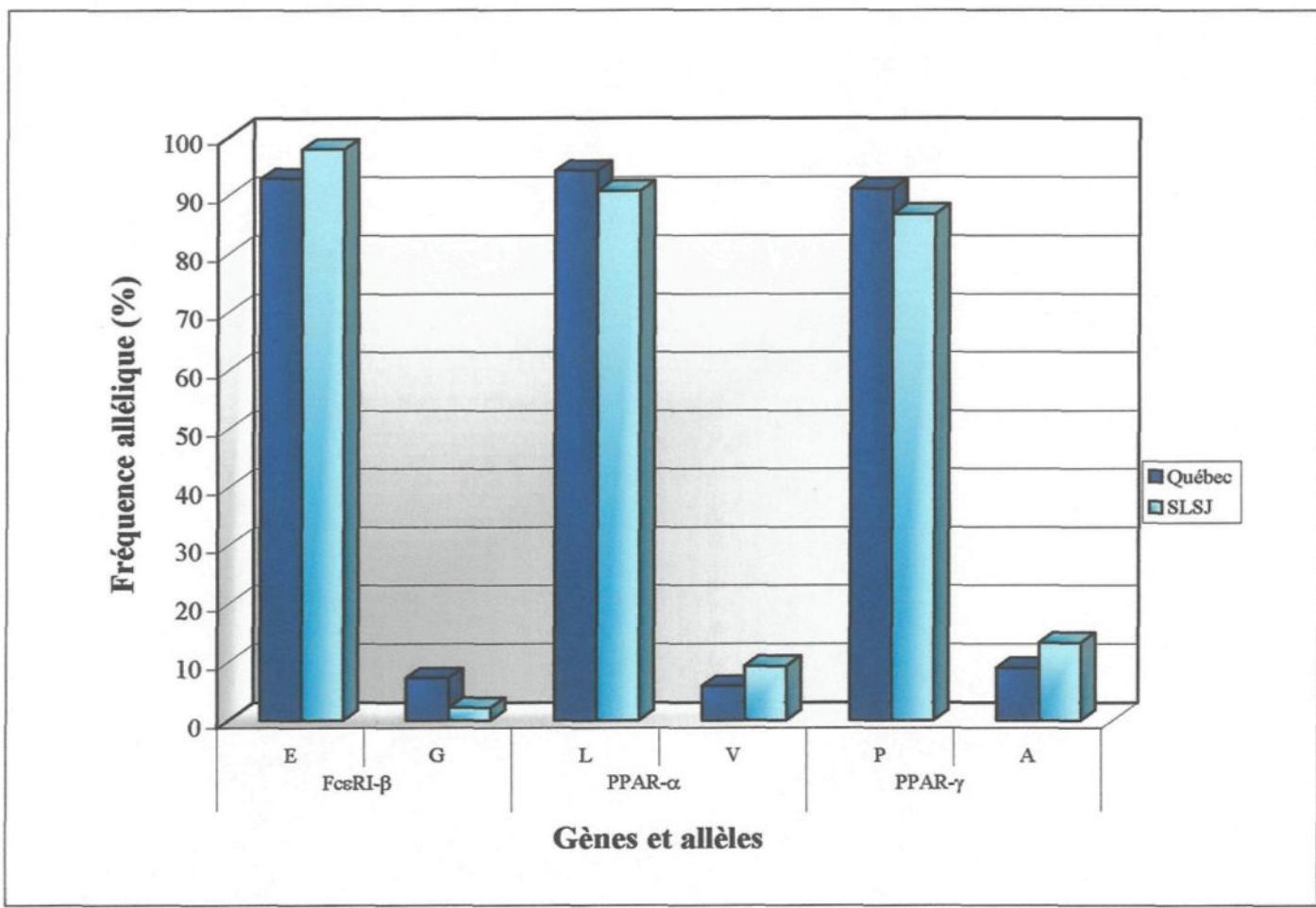


Figure 19 : Fréquence allélique des trois gènes étudiés dans la cohorte du SLSJ et dans la population du Québec métropolitain

3.2 Données génotypiques

Les tests d'association par TDT ont été effectués pour 3 phénotypes reliés à l'asthme. Les tableaux 5, 6 et 7 présentent successivement les résultats pour l'asthme, l'atopie et l'hyperréactivité bronchique avec chacun des trois polymorphismes testés au sein de la population du SLSJ. Aucune association n'a été notée au sein de la cohorte de Québec (résultats présentés en annexe D). Comme plusieurs facteurs génétiques pourraient expliquer l'asthme et l'atopie, l'analyse a été aussi complétée pour la combinaison de deux ou des trois polymorphismes afin de mettre en évidence une possible interaction entre ces gènes (interaction gène-gène).

Tableau 5 : Analyse d'association par déséquilibre de transmission (*TDT test*) entre l'ASTHME et les polymorphismes P12A-PPAR- γ , L162V-PPAR- α et E237G-Fc ϵ RI- β dans la population du SLSJ.

	Polymorphisme	Allèle	T/NT	Valeur p
Polymorphisme seul	PPAR-γ	P	27/19	0,27
		A	19/27	0,27
	PPAR-α	L	18/17	0,87
		V	17/18	0,87
	FcϵRI-β	E	5/4	0,74
		G	4/5	0,74
Interaction gène-gène	PPAR-γ	P/L	37/27	0,23
		A/L	18/27	0,20
		P/V	15/17	0,78
		A/V	2/1	0,75
	PPAR-γ FcϵRI-β	P/E	32/23	0,22
		A/E	19/27	0,24
		P/G	4/5	0,74
	PPAR-α FcϵRI-β	L/E	21/20	0,88
		V/E	16/16	1,00
		L/G	3/3	1,00
		V/G	1/2	0,56
	PPAR-γ PPAR-α FcϵRI-β	P/L/E	40/30	0,26
		A/L/E	18/27	0,20
		P/V/E	14/15	0,92
		P/L/G	3/3	1,00
		A/V/E	2/1	0,76
		P/V/G	1/2	0,56

Légende

T: transmis

NT:non-transmis

Tableau 6 : Analyse d'association par déséquilibre de transmission (*TDT test*) entre l'ATOPIE et les polymorphismes P12A-PPAR- γ , L162V-PPAR- α et E237G-Fc ϵ RI- β dans la population du SLSJ.

	Polymorphisme	Allèle	T/NT	Valeur p
Polymorphisme seul	PPAR-γ	P	26/17	0,17
		A	17/26	0,17
	PPAR-α	L	16/13	0,58
		V	13/16	0,58
	FcϵRI-β	E	5/3	0,48
		G	3/5	0,48
Interaction gène-gène	PPAR-γ	P/L	35/22	0,09
		A/L	17/27	0,14
		P/V	12/16	0,47
		A/V	1/2	0,46
	PPAR-γ	P/E	31/20	0,12
		A/E	17/26	0,17
		P/G	3/5	0,48
	PPAR-α	L/E	19/15	0,49
		V/E	12/14	0,69
		L/G	2/3	0,68
		V/G	1/2	0,56
	FcϵRI-β	P/L/E	38/24	0,08
		A/L/E	17/27	0,14
		P/V/E	11/14	0,58
		P/L/G	2/3	0,65
		A/V/E	1/2	0,47
		P/V/G	1/2	0,56

Légende

T: transmis

NT:non-transmis

Tableau 7 : Analyse d'association par déséquilibre de transmission (*TDT test*) entre l'HYPERRÉACTIVITÉ BRONCHIQUE et les polymorphismes P12A-PPAR- γ , L162V-PPAR- α et E237G-Fc ϵ RI- β dans la population du SLSJ.

	Polymorphisme	Allèle	T/NT	Valeur p
Polymorphisme seul	PPAR-γ	P	26/17	0,17
		A	17/26	0,17
	PPAR-α	L	18/16	0,73
		V	16/18	0,73
	FcϵRI-β	E	5/4	0,74
		G	4/5	0,74
Interaction gène-gène	PPAR-γ	P/L	36/24	0,14
		A/L	16/26	0,14
		P/V	14/17	0,64
		A/V	2/1	0,75
	PPAR-γ	P/E	31/21	0,17
		A/E	17/26	0,17
		P/G	4/5	0,74
	PPAR-α	L/E	21/19	0,75
		V/E	15/16	0,86
		L/G	3/3	1,00
		V/G	1/2	0,56
	FcϵRI-β	P/L/E	39/27	0,16
		A/L/E	16/26	0,14
		P/V/E	13/15	0,77
		P/L/G	3/3	1,00
		A/V/E	2/1	0,76
		P/V/G	1/2	0,56

Légende

T: transmis

NT:non-transmis

Aucune association n'a été démontrée entre les phénotypes et les polymorphismes testés ($p>0,1000$). Cependant, pour l'atopie et l'interaction PPAR- γ /PPAR- α , une certaine tendance ($p=0,09$) a été observée. Des analyses supplémentaires ont donc été effectuées. Des analyses supplémentaires n'ont pas été effectuées pour l'interaction PPAR- γ /PPAR- α /Fc ϵ RI- β ($p=0,08$) car la fréquence de Fc ϵ RI- β était trop faible dans la population du SLSJ (2,22%; figure 19). Pour permettre de faire une analyse dans une étude de traits complexes, la fréquence allélique doit être supérieure à 10% (Daily M, Communication personnelle, 2000).

3.3 Analyses supplémentaires

Des analyses d'association supplémentaires pour l'interaction PPAR- γ /PPAR- α ont été effectuées pour la cohorte de SLSJ. Au tableau 8, on remarque que l'étude d'association est faite en tenant compte du statut phénotypique du parent pour les haplotypes où la valeur de p indiquait une tendance ($p=0,09$).

Tableau 8 : Analyse d'association par déséquilibre de transmission (*TDT test*) entre l'ATOPIE et les polymorphismes P12A-PPAR- γ et L162V-PPAR- α dans la population du SLSJ, selon le statut phénotypique parental.

Phénotype	Statut du parent	Polymorphisme	Allèle	T/NT	Valeur p
Atopie	Tous les statuts	PPAR- γ	P/L	35/22	0,09
		PPAR- α	Autres*	20/37	0,03
	Non-atteint	PPAR- γ	P/L	16/7	0,06
			A/L	6/13	0,11
		PPAR- α	P/V	3/6	0,32
			A/V	1/0	0,32
			P/L	19/15	0,52
	Atteint	PPAR- γ	A/L	11/14	0,57
			P/V	9/10	0,85
		PPAR- α	A/V	0/2	0,66

Légende

T: transmis

NT:non-transmis

* non détaillé car tous les statuts sont inclus

Le tableau 8 présente une association entre les haplotypes comprenant la mutation de PPAR- γ /PPAR- α et l'atopie ($p=0,03$), lorsque le statut clinique des parents n'est pas considéré. Cette association n'est pas renforcée par l'analyse suivant le statut phénotypique parental. Tel que présenté au tableau 6, une certaine tendance est observée pour les allèles P/L ($p=0,09$) et l'atopie. Si on regarde la transmission avec le statut parental non-atteint pour les allèles P/L et l'atopie, on remarque là aussi une tendance ($p=0,06$).

CHAPITRE IV

DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était de faire une analyse d'association entre trois gènes candidats et les phénotypes reliés à l'asthme au SLSJ. L'étude visait également à déterminer s'il existait une interaction entre les gènes ciblés et la susceptibilité aux phénotypes étudiés. Le dernier objectif consistait à valider les résultats obtenus au sein d'une autre population du Québec. Les analyses suggèrent une association entre deux polymorphismes (P12A-PPAR- γ et L162V-PPAR- α) et l'atopie au sein de la population du SLSJ. Toutefois, il a été impossible de valider cette association dans la cohorte de Québec.

4.1 Données phénotypiques

Dans cette étude, les analyses génétiques sont basées sur la caractérisation de l'asthme et de ses phénotypes associés. L'analyse phénotypique détaillée des sujets du SLSJ a contribué à réduire les risques de fausses classifications phénotypiques. En effet, tous les tests ont été effectués par une même personne, ce qui uniformise la classification et limite les erreurs. L'évaluation des phénotypes pour les candidats de Québec a été moins détaillée et moins uniforme. En effet, tel que décrit dans la sélection des participants, seulement quelques paramètres ont été testés et ce, par trois infirmières différentes. Le fait qu'il y ait plus de participant sans anomalie dans la cohorte de Québec pourrait être attribué à la méthode d'échantillonnage. Cependant, pour ces paramètres, les mêmes appareils ont été utilisés et les

mêmes aéroallergènes ont été testés, ce qui uniformise ces données phénotypiques. Pour les deux populations, les tests effectués ont suivi les standards établis par l'ATS.

Chez les apparentés, les degrés d'atopie et d'hyperréactivité bronchique est un peu plus élevés que dans la population générale (Burrows *et al.*, 1995). Dans les cohortes étudiées, les prévalences d'asthme et d'anomalies associées à l'asthme (HRB et atopie) sont plus élevées que dans la population générale, tel que démontré par Laprise et Boulet en 1996 (Laprise et Boulet, 1996). Cette concentration familiale indique, une fois de plus, l'importance de déterminants génétiques au développement de l'asthme et des conditions associées à l'asthme. Aussi, tel que démontré dans la littérature, l'interaction entre les phénotypes est très importante. En effet, si on considère l'ensemble des asthmatiques, 95% de ceux-ci sont hyperréacteurs et 80 % sont atopiques (Laprise et Boulet, 1996).

4.2 Données génotypiques

Plusieurs régions de susceptibilité pour l'asthme et ses phénotypes associés ont été identifiées par des études d'association et de liaison (voir annexes A et B). Cette étude visait à déterminer s'il existe une association entre l'asthme, l'HRB, l'atopie et certains polymorphismes. Nous avons choisi le récepteur à haute affinité pour les IgE pour son rôle dans la cascade inflammatoire, ainsi que deux polymorphismes de PPAR- α et de PPAR- γ , pour leur implication dans l'inflammation. Cette étude a également tenté de voir s'il pouvait exister une interaction entre ces gènes qui semblent avoir un impact dans la physiopathologie de l'asthme en regard des mécanismes inflammatoires. Le but visé a été de cibler les gènes candidats pouvant agir entre eux, ou de manière orchestrée.

4.2.1 Récepteur à haute affinité pour les immunoglobulines E (Fc ϵ RI- β)

En 1994, le groupe d'Oxford, dirigé par le docteur Cookson a rapporté qu'il existait une association entre le variant I181L de Fc ϵ RI- β et l'atopie dans une cohorte britannique ainsi que dans la population australienne (Hill *et al.*, 1995; Shirakawa *et al.*, 1994). Cependant,

dans notre étude, aucune association n'a été observée avec ce polymorphisme et ce, pour nos deux cohortes. Le variant I181L semble assez rare dans la population canadienne française car aucun de nos 468 participants n'était porteur de ce variant. Laprise et ses collaborateurs ont fait cette même observation dans leur étude sur une cohorte de sujets originaires de Québec (Laprise *et al.*, 2000(b)). D'autres études ont aussi été incapables de trouver une association avec ce variant dans leur population (Thomas *et al.*, 2000; Wilkinson *et al.*, 1999; Rohrbach *et al.*, 1998; Amelung *et al.*, 1998; Hall *et al.*, 1996; Martinati *et al.*, 1996).

En 1996, Hill et Cookson ont mesuré une association entre l'asthme et le variant E237G de Fc ϵ RI- β dans la population australienne (Hill et Cookson, 1996). Cette association a été observée dans d'autres populations telles que celles du Canada français (Laprise *et al.*, 2000 (B)), du Japon (Shirakawa *et al.*, 1996), d'Afrique du Sud (Green *et al.*, 1998) et du Royaume-Uni (Wilkinson *et al.*, 1999). Cependant, nos résultats ne démontrent aucune association entre ce polymorphisme et l'asthme et/ou ses phénotypes associés, tel qu'observé par Thomas *et al.*, 2000, Zhu *et al.*, 2000 et Rohrbach *et al.*, 1998.

Puisque les études d'associations suggèrent l'implication de multiples déterminants génétiques au développement de l'asthme, on observe une variabilité dans la cartographie des loci associés suivant les populations étudiées. En effet, un certain nombre de marqueurs se retrouvent impliqués dans certaines études et ne sont pas reproduits par d'autres groupes de chercheurs. Il y a plusieurs facteurs possibles qui expliqueraient ces contradictions: l'hétérogénéité génétique, la taille d'échantillon insuffisante, les analyses statistiques imparfaites ainsi que des erreurs dans le diagnostic du phénotype et dans sa classification (Peltonen *et al.*, 2000).

Nous avons été incapables de reproduire les résultats qu'ont obtenus Laprise et ses collaborateurs dans la région de Québec pour le variant E237G (Laprise *et al.*, 2000 (b)). Ceux-ci ont montré une forte association entre ce variant et l'atopie (odds ratio=12,25). Cette différence ne peut être attribuée aux critères d'inclusion et à la classification des phénotypes car les mêmes procédures ont été utilisées dans les deux études. Nos résultats pourraient peut-

être s'expliquer par l'histoire démographique des populations étudiées et par les différences de structure génétique qui en résultent. En effet, il est possible que les individus de la cohorte de Laprise et ses collaborateurs, à cause de leur origine régionale commune et peut-être d'autres facteurs que nous ignorons, aient partagé certains ancêtres spécifiques de qui ils auraient reçu l'allèle. Par ailleurs, il est aussi envisageable que très peu d'ancêtres porteurs de ce variant se soient installés au SLSJ et que dans la population contemporaine, l'allèle soit très rare.

En effet, on observe des différences importantes dans la fréquence de certaines maladies génétiques entre le SLSJ et d'autres régions du Québec. Plusieurs maladies monogéniques ont des prévalences différentes au SLSJ de ce qu'on observe au Québec, au Canada, ou ailleurs dans le monde. Ces différences sont dues à certains phénomènes démographiques particuliers (effet fondateur favorisé par un nombre restreint d'immigrants, un taux élevé de natalité, de l'endogamie et de l'autarcie régionale) (Laberge, 1976; Bouchard et De Braekeleer, 1990). Aussi, on observe pour la dystrophie myotonique, une maladie héréditaire à transmission dominante, une fréquence supérieure à celle mesurée au Québec et au Canada. Pour ce qui est des maladies récessives, la fibrose kystique présente un taux de porteur de 1:15 comparativement à 1:25 pour le reste de la province. La tyrosinémie héréditaire, l'acidose lactique et l'ataxie de Charlevoix-Saguenay présentent des taux de porteurs de 1:20 à 1:25, ce qui est nettement supérieur aux valeurs observées ailleurs (Vigneault *et al.*, 2000).

Au SLSJ, on observe aussi une fréquence plus élevée de certaines formes de dyslipoprotéinémie par rapport à l'ensemble de la province. Des variations régionales ont été remarquées pour le déficit primaire en lipase lipoprotéique (LPL), l'hyperchylomicronémie familiale et l'hypercholestérolémie familiale (HF) (Gaudet *et al.*, 1994; Gagné *et al.*, 1989; Moorjani *et al.*, 1989). Le déficit primaire en LPL est 100 fois plus élevé au SLSJ et 200 fois plus élevé dans la région de Charlevoix que la fréquence internationale. Trois mutations expliquent 95% des cas de cette maladie (Julien *et al.*, 1994) et on retrouve surtout la plus fréquente des trois dans le nord-est du Québec (Dionne *et al.*, 1989).

Pour l'hypercholestérolémie familiale, la fréquence retrouvée dans la plupart des populations est de 1 par 1 million de personnes pour les homozygotes et de 1 par 500 personnes pour les hétérozygotes. Selon les régions du Québec, la fréquence de l'HCF est de 6 à 7 fois plus élevée qu'ailleurs. Pour cette maladie, la fréquence des hétérozygotes est de 1:150 dans l'Est du Québec. Au SLSJ, cette fréquence est de 1:80 (Moorjani *et al.*, 1989; Gaudet *et al.*, 1994). Comme pour le déficit primaire en LPL, le nombre de mutations qui expliquent la maladie est peu élevé et la distribution régionale est caractéristique (Gagné et Gaudet, 1995).

Il aurait été intéressant de mesurer les fréquences alléliques de Fc ϵ RI- β (indépendamment de l'asthme) dans la région métropolitaine de Québec et au SLSJ pour valider notre hypothèse. D'après les cohortes testées, nous pouvons supposer que la fréquence allélique au Québec est d'environ 10%, comparativement à 2% au SLSJ, ce qui va dans le sens de notre proposition, soit: le lien entre Fc ϵ RI- β et l'asthme n'a pu être démontré au SLSJ à cause de la structure génomique de la population.

4.2.2 PPARs

Les PPARs ont comme fonction d'agir comme régulateur du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, de maintenir l'homéostasie du glucose et d'influencer la prolifération, la différentiation et l'apoptose cellulaire. Récemment, on a suggéré qu'ils pourraient aussi avoir un rôle important dans le développement du cancer, dans le contrôle de la réponse à l'inflammation ainsi que dans certaines maladies à composante inflammatoire (Chinetti *et al.*, 2000). Puisque l'asthme est une maladie dont la composante inflammatoire est très importante, une étude d'association a été réalisée avec certains polymorphismes des PPARs. À notre connaissance, il s'agit de l'une des premières études qui tente de faire un lien entre l'asthme et les PPARs.

Dans la cohorte étudiée, il n'y a pas d'association entre PPAR- α et PPAR- γ et l'asthme, l'hyperréactivité bronchique ou l'atopie. Cependant, ces deux gènes semblent interagir

ensemble pour l'atopie, ce qui veut dire que leur effet combiné (être porteur des deux polymorphismes) semble présenter un effet protecteur sur cette maladie. En effet, on remarque que la transmission d'une ou des deux mutations (P12A-PPAR- γ et L162V-PPAR- α) est significativement associée à l'atopie au SLSJ, si l'on considère tous les statuts des parents ($p=0,03$; tableau 8). Ce résultat suggère que la transmission de ces allèles peut diminuer les risques de présenter de l'atopie, donc avoir un effet protecteur.

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle protecteur des PPARs dans le processus inflammatoire, et ce, sur plusieurs plans. Deux groupes de recherche ont observé un lien entre le PPAR- γ et la cytokine pro-inflammatoire TNF- α (Zhang *et al.*, 1996; Rosenbaum *et al.*, 1998). Un groupe de chercheurs a constaté que la diminution de l'expression du gène PPAR- γ inhibe le mécanisme du TNF- α (Zhang *et al.*, 1996). Jiang et ses collaborateurs ont démontré l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 et IL-6) par des monocytes humains en présence du ligand PG-J2 de PPAR- γ (Jiang *et al.*, 1998). Colville-Nash et ses collaborateurs ont constaté une autre évidence du rôle protecteur des PPARs dans la réponse inflammatoire (Colville-Nash *et al.*, 1998). Ces chercheurs ont démontré qu'un activateur naturel de PPAR- γ , PG-J2, et qu'un ligand synthétique de PPAR- α , Wy14643, réduisent l'accumulation de nitrite par les macrophages RAW 264,7. L'accumulation de nitrite par ces cellules est un indicateur d'une activité pro-inflammatoire. Plus récemment, on a démontré que certains activateurs du PPAR- γ pourraient moduler la réponse inflammatoire dans l'athérosclérose (Chinetti *et al.*, 2000).

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire qui est produite principalement par les cellules de la lignée des monocytes et des macrophages en réponse à l'exposition à une endotoxine (Le et Vilcek, 1987; Beutler et Cerami, 1986). Le TNF- α a été reconnu pour son habileté à induire la nécrose hémorragique de certaines tumeurs (Carswell *et al.*, 1975). Cette cytokine, qui possède des propriétés cytotoxiques pour la plupart des tumeurs, agit de façon variable sur la croissance des fibroblastes (Surgarman *et al.*, 1985) et produit des effets systémiques comme la fièvre (Beutler et Cerami, 1986). Le TNF- α induit de nombreux autres effets biologiques comme la modulation des cellules endothéliales (Camussi *et al.*, 1987;

Broudy *et al.*, 1986; Nawroth *et al.*, 1986), la modulation de la fonction des granulocytes (Gamble *et al.*, 1985), la croissance des lymphocytes B (Jelinek et Lipsky, 1987), l'angiogénèse (Leibovich *et al.*, 1987), l'induction de la sécrétion de collagénase par les cellules du mésenchyme (Bayer *et al.*, 1985) et l'activation du métabolisme des macrophages et des ostéoclastes (Philip et Epstein, 1986).

Dans le processus inflammatoire de l'atopie, la liaison de l'antigène au fragment Fab des IgE provoque la dégranulation des éosinophiles (Benjamini *et al.*, 1996). Or, les éosinophiles sont d'importants médiateurs de l'inflammation car ils produisent des cytokines tels des interleukines, du TNF- α et du GM-CSF (Moqbel *et al.*, 1994; Bossé *et al.*, 1994). Ces cytokines entretiennent la réponse inflammatoire et activent la production de monocytes, de fibroblastes et de lymphocytes B (Boulet, 1997). Le TNF- α agit directement sur la synthèse des fibroblastes, augmente la sécrétion de collagène et diminue la production de la lipoprotéine lipase (Sporn et Roberts, 1988).

Une étude récente a démontré que les cellules épithéliales des voies respiratoires exprimaient un niveau très élevé de PPAR- γ (Wang *et al.*, 2001). Les auteurs ont démontré que l'activation de PPAR- γ inhibait significativement l'expression de cytokines induites comme médiateur de l'inflammation dans les cellules des voies respiratoires. Ils suggèrent que PPAR- γ joue un rôle immunorégulateur négatif dans les voies respiratoires.

Donc, une hypothèse qui pourrait expliquer nos résultats serait que, le fait de posséder une des deux mutations ou les deux (P12A-PPAR- γ et L162V-PPAR- α) pourrait diminuer la réponse inflammatoire (réduction de la production de TNF- α via les éosinophiles) et ainsi inhiber ou diminuer la réponse atopique. L'étude de gènes comme le TNF et l'IL-4 pourrait permettre l'élaboration d'un patron plus défini de la cascade inflammatoire.

Il a été par contre impossible de vérifier si cette association est accrue par le statut clinique des parents à cause de la taille insuffisante de notre échantillon. De plus, dans

l'analyse de l'interaction entre les gènes, nous avons été incapables d'obtenir des résultats significatifs avec les données de Québec.

Cette étude nous aura donc permis:

1. de confirmer la complexité de l'asthme tant au niveau phénotypique que génotypique;
2. de confirmer la différence de structure génomique entre la région du SLSJ et la ville de Québec;
3. de démontrer que les deux variants de Fc ϵ RI- β ne sont pas associés à l'asthme et ses phénotypes dans la population du SLSJ;
4. et de proposer l'interaction possible de deux gènes des PPARs qui semblent être associés à un mécanisme protecteur pour l'atopie.

CONCLUSION

Le but principal de ce projet était de faire une étude d'association entre quatre polymorphismes de trois gènes candidats et l'asthme et des conditions reliées à l'asthme au SLSJ et dans une cohorte de la ville de Québec. Un effet d'interaction entre les gènes étudiés a aussi été vérifié pour les conditions relatives à l'asthme.

Les résultats obtenus à l'aide du TDT ne révèlent aucune association entre les polymorphismes E237G et I181L du gène Fc ϵ RI- β et l'asthme et ses conditions associées, et ce, pour les deux cohortes étudiées. Le variant I181L était absent chez tous les sujets participants à l'étude. Le variant E237G était peu fréquent et n'a montré aucune association significative.

Pour les polymorphismes du PPAR- α et du PPAR- γ , aucune association avec l'asthme et ses phénotypes associés n'a pu être démontrée pour les deux cohortes. Par contre, lorsque l'on regarde l'interaction entre ces deux polymorphismes au SLSJ, on remarque que la transmission des deux polymorphismes est significativement associée à l'atopie en ce sens qu'elle semble réduire le risque de présenter de l'atopie et ce, si l'on considère tous les statuts des parents (atteints et non atteints). Cette association suggère un rôle protecteur car le nombre de non-transmis est supérieur au nombre de transmis chez les individus atteints. L'analyse spécifique du statut des parents n'a pas permis de préciser l'association. De plus, il n'a pas été possible de confirmer cette observation au sein de populations d'origines ethniques diverses.

Comme il s'agit de la première étude d'association entre l'asthme, ses conditions associées et ces deux polymorphismes de PPAR, il serait intéressant de valider ces résultats dans une cohorte plus nombreuse et au sein de populations d'origines ethniques diverses. Comme les PPARs sont étroitement reliés à l'inflammation, il serait justifié de continuer une étude en ce sens.

PERSPECTIVES

Des analyses plus détaillées devront être effectuées sur ce sujet. L'utilisation d'une cohorte plus nombreuse permettrait d'augmenter la puissance statistique afin de valider ce que ces résultats préliminaires suggèrent. Selon les fréquences alléliques observées dans notre étude, un minimum de 300 familles était nécessaire pour que la puissance statistique soit satisfaisante, d'après le modèle multiplicatif estimé par Marc Daily du *Whithead Institute* présenté en annexe E. De plus, certains génotypes reliés à l'inflammation comme l'IL-4, l'IL-5 et le TNF- α , pourraient être rajoutés à notre modèle. Finalement, il serait intéressant de développer d'autres algorithmes qui intègrent les génotypes et les facteurs de risques environnementaux (animal domestique, statut tabagique) dans le but d'attribuer un risque relatif à l'ensemble de ces paramètres. Ces travaux devraient permettre d'accroître nos connaissances sur les interactions gène-environnement dans l'asthme.

BIBLIOGRAPHIE

- Altik S, Xu M, Spiegelman B (1997). PPAR gamma induces cell cycle withdrawal: inhibition of E2F/DP DNA-binding activity via down regulation of PP2A. *Genes Dev* 11: 1987-1998.
- Amelung PJ, Postma DS, Xu J, Meyers DA, Bleeker ER (1998). Exclusion of chromosome 11q and the Fc ϵ RI- β gene as aetiological factors in allergy and asthma in a population of Dutch asthmatic families. *Clin Exp Allergy* 28: 397-403.
- American Thoracic Society (1987). Standard for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and asthma. *Am Review Respir Dis* 136: 225-244.
- American Thoracic Society (2000). Guidelines for metacholine and exercise challenge testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 309-329.
- Auwerx J (1999). PPAR γ , the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 42: 1033-1049.
- Azzawi M, Bradley B, Jefferey PK (1990). Identification of activated lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 142: 1407.
- Barnes PJ (1986). Neuropeptides in the lung: localization function, and pathophysiological implications. *J Allergy Clin Immunol* 79: 285-295.
- Bayer JM, Beutler B, Cerami A (1985). Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 Production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med* 162: 2163-2168.
- Beamer BA, Yen CJ, Anderson RE (1998). Association of the Pro12Ala variant in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 47: 1806-1808.
- Beasley R, Roche WR, Roberts JA (1989). Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 139: 806-817.
- Benjamini E, Sunshine G, Leskowitz S (1996). *Immunology, a short course*. New-York: Wiley-Liss Inc. 484 p.

- Bernot A (1996). *L'analyse des génomes: catégorie, séquençage, identification des gènes.* Paris: Éditions Nathan. 128 p.
- Beutler B, Cerami A (1986). Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 316: 379-385.
- Blank U, Ra C, Miller L, White K, Metzger H, Kinet J-P (1989). Complete structure and expression in transfected cells of high affinity IgE receptor. *Nature* 337: 187-189.
- Borish L (1999). Genetics of allergy and asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 85(5): 413-424.
- Bossé M, Ferland C, Pelletier G (1994). Detection of IL-2 cDNA in peripheral blood eosinophils by RT-PCR and in cell RT-PCR. *Am Respir Crit Care Med* 149: A718.
- Bouchard G, De Braekeleer M (1990). *Histoire d'un génome. Population et génétique dans l'est du Québec.* Sillery, Presses de l'Université du Québec; 634p.
- Boulet, LP (1997). *L'asthme, notion de base, éducation, intervention.* Sillery, Les presses de l'Université Laval. 388 p.
- Brereton HM, Ruffin RE, Thompson PJ, Turner DR (1994). Familial atopy in Australian pedigrees: adventitious linkage to chromosome 8 is not confirmed nor is there evidence of linkage to the high affinity IgE receptor. *Clin Exp Allergy* 24: 868-877.
- Broudy VC, Kaushansky K, Segal GM (1986). Tumor necrosis factor type alpha stimulates human endothelial cells to produce granulocyte/macrophage colony stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 7467-7471.
- Burrows B, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD (1995). The relationship between parental and children's serum IgE and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1497-1500.
- Camussi G, Bussolino F, Salvidio G, Baglioni C (1987). Tumor necrosis factor/cachectin stimulates peritoneal macrophages, polymorphonuclear neutrophils, and vascular endothelial cells to synthesize and release platelets-activating factor. *J Exp Med* 166: 1390-1404.
- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL (1975). An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 3666-3670.
- Chinetti G, Fruchart JC, Staels B (2000). Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Research* 49: 497-505.
- Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, Tessier E, Minnich A, Jaye M, Duverger N, Brewer HB, Fruchart JC, Clavey V, Staels B (2001). PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 7(1): 53-58.

- Clement K, Hercberg S, Passinge B, Galan P, Varroud-Vial M, Shuldiner AR, Beamer BA, Charpentier G, Guy-Grand B, Frogel P, Vaisse C (2000). The Pro115Gln and P12A PPAR gamma gene mutations in obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 (3): 391-393.
- Cockcroft DW, Berscheid BA (1983). Measurement of responsiveness to inhaled histamine: comparison of FEV and S Gaw. *Ann Allergy* 50: 374-377.
- Collaborative Study of the Genetics of Asthma (CSGA) (1997). A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nature Genetics* 15: 389-397.
- Collee JM, Kate LP, de Vries HG, Kliphuis JW, Bouman K, Scheffer H, Gerritsen J (1993). Allele sharing on chromosome 11q13 in sibs with asthma and atopy. *Lancet* 342: 936.
- Colville-Nash PR, Qureshi SS, Willis D, Willoughby DA (1998). Inhibition of inducible nitric oxide synthase by peroxisome proliferator-activated receptor agonists: correlation with induction of heme oxygenase 1. *J Immunol* 161: 978-84.
- Cookson WOCM, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM (1989). Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1: 1292-1295.
- Daily M (2000). Whithead Institute, Communication personnelle
- Daniels SE, Bhattacharrya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill MR (1996). A genome-wide search for quantitative loci underlying asthma. *Nature* 383: 247-250.
- Deborg S (1989). Skin tests used in type 1 allergy testing position paper. *Allergy* 44: 1-59.
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M (1998). A Pro12Ala substitution in PPAR gamma 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 20: 284-287.
- Dionne C, Gagné C, Julien P (1993). Genealogy and regional distribution of lipoprotein lipase deficiency in French Canadians of Quebec. *Hum Biol* 65: 29-39.
- Duffy DL, Martin NG, Battistutta D (1990). Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 142: 1351-1358.
- Dunnill, M.S (1960). The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 13: 224-225.
- Edford-Lubs ML (1971). Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 26: 249-285.
- Fajas L, Aubeuf D, Raspé E, Schoonjans K, Lefevre AM, Saladin R, Najib J, Laville M, Fruchart JC, Deeb S, Vidal-Puig A, Flier J, Briggs M, Staels B, Vidal H, Auwerx J (1997). The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR gamma gene. *Journal of Biological Chemistry* 272 (30): 18779-18789.

Fajas L, Fruchart JC, Auwerx J (1998). PPAR γ 3 mRNA: a distinct PPAR γ 3 mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett* 438: 55-60.

Fruchart JC, Duriez P, Staels B (1999). Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 10 (3): 245-257.

Fukuda T, Nakajima H, Ohashi Y, Motojima S, Makino S (1993). Role of eosinophils and lymphocytes in the pathogenesis of bronchial asthma. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 31: 159-164.

Gagné C et Gaudet D (1995). Les dyslipoprotéinémies au Québec: le déficit primaire en lipase lipoprotéique et l'hypercholestérolémie familiale. *L'Union médicale du Canada, Communication ACFAS*: 61-67.

Gagné C, Brun LD, Julien P, Moorjani S, Lupien PJ (1989). Primary lipoprotein lipase deficiency: clinical investigation of a French Canadian population. *Can Med Assoc J* 140: 405-411.

Gamble JR, Harlan JM, Klebanoff SJ, Vadas MA (1985). Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 82; 8667-8671.

Gaudet D, Arsenault S, Bélanger C, Hudson T, Perron P, Bernard M, Hamet P (1999). Procedure to protect confidentiality of familial data in community genetics and genomic research. *Clin Genet* 55: 259-264.

Gaudet D, Moorjani S, Moorjani S (1994). Premature coronary artery disease and high prevalence and monogenic traits for lipid disorders among French Canadians in a North Eastern region of Quebec province (résumé). *Arterosclerosis* 109: 203.

Gleich GJ, Flavahan NA Fujisawa T (1988). The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: a model for bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 81: 776-781.

Gosset P, Tsicopoulos A, Wallaert B (1992). TNF alpha and IL-6 production by human mononuclear phagocytes from allergic asthmatics after IgE-dependent stimulation. *Am Rev Respir Dis* 146: 786-794.

Green S, Gaillard MC, Song E, Deward JB, Halkas A (1998). Polymorphisms of the beta chain of the high-affinity immunoglobulin E receptor in south african nonasthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1487-1492.

Greene ME, Blumberg B, McBride OW, Ti HF, Kronquist K, Kwan K, Hsieh L, Greene G, Nimer SD (1995). Isolation of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma cDNA: expression in hematopoietic cells and chromosomal mapping. *Gene Expr* 4: 281-299.

- Hall IP, Wheatley J, Dewar J, Wilkinson J, Morrison J (1996). Fc ϵ RI- β polymorphisms unlikely to contribute substantially to genetic risk of allergic disease. *BMJ* 312 (7026): 311.
- Hijazi Z, Haider MZ, Khan MR, Al-Dowaisan AA (1998). High frequency of IgE receptor Fc ϵ RI- β variant (Leu181/Leu183) in Kuwaiti Arabs and its association with asthma. *Clinical Genetics* 53: 149-152.
- Hill MR and Cookson WOCM (1996). A new variant of the beta subunit of the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc ϵ RI- β E237G): association with measures of atopy and bronchial hyper-responsiveness. *Human Molecular Genetics* 5 (7): 959-962.
- Hill MR, James AL, Faux JA, Ryan G, Hopkin JM, le Söuef P, Musk AW (1995). Fc ϵ RI- β polymorphism and risk of atopy in a general population sample. *BMJ* 311 (7008): 776-779.
- Hizawa N, Yamaguchi E, Ohe M, Itoh A, Furuya K, Ohnuma N, Kawakami Y (1992). Lack of linkage between atopy and locus 11q13. *Clinical and Experimental Allergy* 22: 1065-1069.
- Issemann I, Green S (1990). Activation of a number of steroid receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 347: 645-650.
- Jackson SM, Parhami F, Xi XP, Berliner JA, Hsueh WA, Law RE, Demer LL (1999). Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 (9): 2094-2104.
- Jaffuel D, Demoly P, Dhivert-Donnadieu H, Bousquet J, Michel FB, Godard P (1996). Épidémiologie et génétique de l'asthme. *Rev Mal Resp* 13: 455-465.
- Jarvis D, Burney P (1998). The epidemiology of allergic diseases. *Br Med J* 316: 607-609.
- Jeffrey PK, Wardlaw AJ, Nelson EC (1989). Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantification study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 140: 1745-1753.
- Jelinek DF, Lipsky PE (1987). Enhancement of human B cells proliferation and differentiation by tumor necrosis factor alpha and IL-1. *J Immunol* 139: 2970-2976.
- Jiang C, Tring A, Seed B (1998). PPAR gamma agonists inhibit productions of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 391: 82-86.
- Julien P, Gagne C, Ven Murthy MR (1994). Mutations of the LPL gene as a cause of dyslipidemias in the Quebec population. *Can J Cardiol* 10 (suppl.B):54B-60B.
- Kaplan JC, Delpech M (1996). *Biologie moléculaire et médecine*. Paris: Médecine science flammarion. 790p.

- Kofler H, Aichberger S, Ott G, Casari A, Kofler R (1996). Lack of association between atopy and the Ile181Leu variants of the beta-subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *International Archives of Allergy and Immunology* 111: 44-47.
- Kuster H, Zhang L, Brini AT, MacGlashan DWJ, Kinet JP (1992). The gene and cDNA for the human high affinity IgE receptor beta chain and expression of the complete receptor. *J Biol Chem* 267: 12782-12787.
- Laberge C (1976). Population genetics and health care delivery: the Québec experience. *Adv Hem Genet* 5: 323-374.
- Laitinen LA, Heino M, Laitinen A (1985). Damage of the airway and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 131: 599-606.
- Laitinen T, Rasanen M, Kaprio J (1998). Importance of genetic factors in adolescent asthma: a population-based twin-family study. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1073-1078.
- Lander ES, Kruglyak L (1995). Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 11: 241-247.
- Lander ES, Schork NJ (1994). Genetic dissection of complex traits. *Science* 265: 2037-2048.
- Laprise C (a), Raby B, Murphy J, Fortin J, Renaud Y, Brewer C, Morgan K, Faith J, Gagné D, Bégin P, Hudson T.J. (2000). Exclusion of coding polymorphisms in several atopy susceptibility candidate genes on chromosome 12 in asthmatics from a founder population of Québec. *American Thoracic Society*, San Francisco, Californie, USA (abstract).
- Laprise C (b), Boulet LP, Morissette J, Winstall E, Raymond V (2000). Evidence for association and linkage between atopy, airway hyperresponsiveness, and the beta subunit E237G variant of the high-affinity receptor for IgE in the French-Canadian population. *Immunogenetics*, 51(8-9): 695-702.
- Laprise C, Boulet LP (1996). Airway responsiveness and atopy in families of patients with asthma. *Clin Invest Med* 19: 461-469.
- Li A, Hopkin JM (1997). Atopy phenotype in subjects with variants of the beta subunit of the high affinity IgE receptor. *Thorax* 52: 654-655.
- Le J, Vilcek J (1987). Biology of disease: tumor necrosis factor and IL-1, cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest* 56: 234-248.
- Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM (1987). Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumor necrosis factor. *Nature* 329: 630-632.
- Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR (1988). Recombinant human IL-5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med* 167: 219.

- Mancini FP, Vaccaro O, Sabatino L, Tufano A, Rivelles AA, Riccardi G, Colantuoni V (1999). P12A substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 48 (7): 1466-1468.
- Marsh D, Huang S (1991). Molecular genetics of human immune responsiveness to pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 21: 168-172.
- Martinati LC, Trabetti E, Casartelli A, Boner AL, Pignatti PF (1996). Affected sib-pair and mutation analyses of the high affinity IgE receptor beta chain locus in Italian families with atopic asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 153(5): 1682-1685.
- Moorjani S, Roy M, Gagné C (1989). Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Quebec province. *Arteriosclerosis* 9: 211-216.
- Moqbel R, Levi-Schaffer F, Kay AB (1994). Cytokine generation by eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 94: 1183-1188.
- Moqbel R, Ying S, Barkans J (1995). Eosinophils transcribe and translate mRNA for IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 1: 221
- Morton NE (1996). *Statistical considerations for genetic analysis of atopy and asthma. The Genetics of Asthma*. New York, Marcel Dekker Inc, pp 381-402.
- Mukherjee R, Jow L, Croston GE, Paterniti JR (1997). Identification characterization and tissue distribution of human PPAR isoforms PPAR gamma 2 versus PPAR gamma 1 and activation with retinoid X receptor agonists and antagonists. *J Biol Chem* 272: 8071-8076.
- Mullis K, Faloona F, Scharf S (1986). Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 51: 263-273.
- Nawroth PP, Stern DM (1986). Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 163: 740-745.
- Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, Smith JC (1989). Analysis of any point mutation in DNA: the amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res* 17: 2503-2516.
- Ober C, Cox NJ, Abney M, Di Rienzo A, Lander ES, Changyaleket B, Gidley H, Kurtz B, Lee J, Nance M, Petterson A, Prescott J, Richardson A, Schlenker E, Summehill E, Willadsen S, Parry R (1998). Genome-wide search for asthma susceptibility loci in a founder population. *Human Molecular Genetics* 7: 1393-1398.
- Palmer LJ and Cookson WOCM (2000). Genomic approaches to understanding asthma. *Genome Research* 10: 1280-1287.

Palmer LJ, Pare PD, Faux JA, Moffat MF, Daniels SE, LeSouef PN, Bremner PR, Mockford E, Gracey M, Spargo R, Musk AW, Cookson WOCM (1997). Fc ϵ RI- β polymorphism and total IgE levels in endemically parasitized Australian Aborigines. *Am J Hum Genet* 61: 182-188.

Parceri V, Wu H, Willerson J, Yeh E (2000). Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators. *Circulation* 101: 235-238.

Peltonen L, Palotie A, Lange K (2000). Use of population isolates for mapping complex traits. *Nature Genetics* 1: 182-190.

Pepys J (1973). Immunology of the lung diseases. *Clin Allergy* 3(suppl): 491-509.

Philip R, Hepstein LB (1986). Tumor necrosis factor as immunomodulator and mediator of monocyte cytotoxicity induced by itself, r -interferon and IL-1. *Nature* 323: 86-89.

Quakenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M (1991). The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates: relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Resp Dis* 143: 323-330.

Rich SS, Roitman-Johnson B, Greeberg B, Roberts S, Blumenthal MN (1992). Genetic analysis of atopy in three large kindreds: no evidence of linkage to D11S97. *Clin Exp Allergy* 22: 1070-1076.

Ricote M, Li A, Willson T, Kelly C, Glass C (1998). The peroxisome proliferator-activated receptor gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 391: 79-82.

Risch N, Merikangas K (1996). The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273: 1516-1517.

Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR (1998). Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med* 339: 953-595.

Robinson DR, Hamid Q, Ying S (1992). Evidence for a predominant Th2 type bronchoalveolar lavage T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 326: 298-304.

Rohrbach M, Kraemer R, Liechti-Gallati S (1998). Screening of the Fc ϵ RI- β gene in a Swiss population of asthmatic children: no association with E237G and identification of new sequence variations. *Dis Markers* 14(3):177-186.

Rosembaum S, Greenberg A (1998). The short and long term effects of tumor necrosis factor-alpha and BRL49653 on peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene expression and other adipocyte genes. *Mol Endocrinol* 12:1150-60.

Sandford A, Weir T, Paré P (1996). The genetic of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1749-1765.

Sapone A, Peters JM, Sakai S, Tomita S, Papiha SS, Dai R, Friedman FK, Gonzalez FJ (2000). The human peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene: identification and functionnal characterization of two natural allelic variants. *Pharmacogenetics* 10 (4): 321-333.

Schaffler A, Barth N, Schmitz G, Zietz B, Palitzsch KD, Scholmerich J (2001). Frequency and significance of P12A and P115Q polymorphism in gene for PPAR-gamma regarding metabolic parameters in a Caucasian cohort. *Endocrine* 14: 369-373.

Schoonjans K, Staels B, Auwerx J (1996). Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *Journal of Lipid Research* 37: 907-925.

Shao D, Lazar M (1997). PPAR gamma, C/EBP alpha cell cycle status and the commitment to adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 272: 21473-21478.

Shao D, Rangwala SM, Bailey ST, Krakow SL, Reginato MJ, Lazar MA (1998). Interdomain communication regulating ligand binding by PPAR-gamma. *Nature* 396: 377-380.

Sher T, Yi HF, McBride OW, Gonzalez FJ (1993). cDNA cloning, chromosomal mapping, and functionnal characterization of the human peroxisome proliferator activated receptor. *Biochemistry* 32(21): 5598-5604.

Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, Ra C, Cookson WOCM (1994). Association between atopy and variants of the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Nature Genet* 7: 125-130.

Shirakawa T, Mao XQ, Sasaki S, Enomoto T, Kawai M, Morimoto K, Hopkin J (1996). Association between atopic asthma and a coding variant of Fc ϵ RI- β in a Japanese population. *Human Molecular Genetics* 5 (8): 1129-1130.

Spielman RS, Ewens WJ (1998). A Sibship test for linkage in the presence of association: the sib transmission/disequilibrium test. *Am J Hum Genet* 65: 450-458.

Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ (1993). Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet* 52: 506-516.

Sporn MB, Roberts AB (1988). Peptide growth factors are multifunctional. *Nature* 332: 217-219.

Steals B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, PinedTorra I (1998). Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR-alpha but not PPAR-gamma activators. *Nature* 393: 790-793.

- Stevenson FK, Snow RS, Chapman CJ, Frew Anthony, Holgate ST (1996). Genetic analysis of IgE. *Thorax* 51: 458-460.
- Sugarman BJ, Aggarwal BB, Hass PE (1985). Recombinant human tumor necrosis factor alpha: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science* 230: 943-945.
- The collaborative study on the genetics of asthma (CSGA) (1997). A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nature Genetics* 15: 389-392.
- Thomas NS, Wilkinson J, Lonjou C, Morton NE, Holgate ST (2000). Linkage analysis of markers on chromosome 11q13 with asthma and atopy in a UK population. *Am J Respir Crit Care Med* 162 (4): 1268-1272.
- Thomas NS, Holgate ST (1998). Genes for asthma on chromosome 11: an update. *Clinical and Experimental allergy* 28: 387-391.
- Thomas NS, Wilkinson J, Holgate ST (1997). The candidate region approach to the genetics of asthma and allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 156: s144-s151.
- Tontonoz P, Hu E, Spiegelman B (1994). Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 79: 1147-1159.
- Tontonoz P, Laszlo N, Alvarez J, Thomazy VA, Evans RM (1998). PPAR-gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 93: 241-252.
- Vamecq J, Latruffe N (1999). Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *The Lancet* 354: 141-148.
- Van Herwerden L, Harrap SB, Wong ZYH, Abramson MJ, Kutin JJ, Forbes AB, Raven J, Lanigan A, Walters EH (1995). Linkage of high-affinity IgE receptor gene with bronchial hyperreactivity, even in absence of atopy. *Lancet* 346: 1262-1265.
- Vigneault A, Brisson D, Bélanger C, Gaudet D (2000). Community genetics in eastern Quebec: the experience of the corporation for research and action on hereditary diseases. *Community genetics* 3: 151-155.
- Vigouroux C, Fajas L, Khalouf E (1998). Human peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2: genetic mapping, identification of a variant in the coding sequence and exclusion as the gene responsible for lipoatrophic diabetes. *Diabetes* 47: 490-492.
- Vohl MC, Lepage P, Gaudet D, Brewer C, Bétard C, Perron P, Houde G, Cellier C, Faith J, Després JP, Morgan K, Hudson T (2000). Molecular scanning of the human PPAR alpha gene: association of the L162V mutation with hyperapobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 41(6): 945-952.
- Wang A, Dai X, Luu B, Conrad D (2001). Peroxisome proliferator activated receptor gamma regulates airway epithelial cell activation. *Am J Respir* 24: 688-693.

- Wilkinson J, Thomas NS, Morton N, Holgate S (1999). Candidate gene and mutational analysis in asthma and atopy. *Allergy and Immunology* 118: 265-267.
- Willson T (1996). The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the antihyperglycemic activity of thiazolidinediones. *J Med Chem* 39: 665-668.
- Wilson JW, Djukanovic R, Howarth PH (1992). Lymphocyte activation in bronchoalveolar lavage and peripheral blood in atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 145: 958-990.
- Wjst M, Fischer G, Immervoll T, Jung M, Saar K, Rueschendorf F, Reis A, Ulbrecht M, Gomolka M, Weiss E, Jaeger L, Nickel R, Ritcher K, Kjellman M, Griese M, Berg A, Gappa M, Riedel F, Boehle M, Koningsbruggen S, Schobert P, Szczepanski R, Dorsch W, Silbermann M, Loesgen S, Scholz M, Bickeboller H, Wichmann H (1999). A genome-wide search for linkage to asthma. *Genomics* 58:1-8.
- Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, Burns DK, Roth J, Shuldiner AR (1997). Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a P12A PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 18; 241(2): 270-274.
- Zhang B, Berger J, Hu E, Szalkowski D, White-Carrington S, Spiegelman BM (1996). Negative regulation of peroxisome proliferator activated receptor gamma gene expression contributes to the antiadipogenic effects of TNF-alpha. *Mol Endocrinol* 10: 1457-66.
- Zhu S, Chan-Yeung M, Becker AB, Dimich-Ward H, Ferguson AC, Manfreda J, Watson WT, Pare PD, Sandford AJ (2000). Polymorphisms of the IL-4, TNF-alpha, and Fc ϵ RI- β genes and risk of allergic disorders in at-risk infants. *Am J Respir Crit Care Med* 161 (5): 1655-1659.

Sites WEB

Asthma Gene Database. (Page consultée en novembre 2001).
<http://cooke.gsf.de/asthmagen/main.cfm>

Cyberscol. (Page consultée en juillet 2000). Cyberscol
<http://cyberscol.qc.ca/Projets/Quare/clonage/dna.html>

Statistique Canada (Page consultée en juillet 2001).
http://www.statcan.ca/start_f.html

University pf Cambridge. (Page consultée en juillet 2000). Departement of Pathology.
http://www.path.cam.ac.uk/immuno/part1/lec13/lec13_97.html

W. H. Freeman. (Page consultée en juillet 2000).
<http://www.whfreeman.com/immunology/CH05/figure05-15.html>

ANNEXE A

LISTE DES ÉTUDES DE LIAISON SUR L'ASTHME ET SES CONDITIONS ASSOCIÉES

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
1	D1S214	0,036	total log IgE	Wjst 1999
	D1S214	0,001	IgE	Wjst 1999
	D1S1597	0,034	asthme	Ober 1998
	GATA29A05	0,036	IgE	Hizawa 1998
	D1S228	0,041	asthme	Wjst 1999
	D1S228	0,046	total log IgE	Wjst 1999
	D1S228	0,009	éosinophile	Wjst 1999
	D1S228	0,019	IgE	Wjst 1999
	D1S478	0,038	éosinophile	Wjst 1999
	D1S2134	0,035	asthme	Ober 1998
	D1S2846	0,015	total log IgE	Xu 2000
	D1S216	0,019	total log IgE	Wjst 1999
	D1S1728	0,049	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D1S551	0,029	asthme	Ober 1998
	D1S207	0,004	total log IgE	Wjst 1999
	D1S435	0,042	total log IgE	Wjst 1999
	D1S1631	0,036	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D1S495	0,016	asthme	Ober 1998
	D1S495	0,010	asthme	Ober 1998
	D1S239	0,043	asthme	Ober 1998
	D1S221	0,034	asthme	Ober 1998
	D1S221	0,016	IgE	Wjst 1999
	D1S221	0,014	total log IgE	Wjst 1999
	D1S502	0,010	total log IgE	Wjst 1999
	D1S502	0,043	IgE	Wjst 1999
	D1S252	0,017	total log IgE	Wjst 1999

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
1	D1S252	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt. 1996
	D1S1679	0,019	IgE	Hizawa 1998
	D1S1589	0,046	asthme	Ober 1998
	D1S238	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D1S2655	0,024	PEF variation	Wjst 1999
	D1S2141	0,024	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D1S419	0,002	PEF variation	Wjst 1999
	D1S229	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt. 1996
	D1S229	0,008	PEF variation	Wjst 1999
	D1S549	0,018	IgE	Hizawa 1998
	D1S549	0,023	asthme	Ober 1998
	D1S549	0,009	asthme	Ober 1998
	D1S235	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt. 1996
	D1S235	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
2	D2S1334	0,012	asthme	Ober 1998
	IL1A	<0,001	ésoufflement	Bhattacharyya 1998
	D2S1334	0,041	asthme	Ober 1998
	D2S131	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt. 1996
	D2S387	0,035	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,038	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,027	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,025	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,023	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,029	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,037	asthme	Collaborative 1997
	D2S1356	0,046	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,049	asthme	Collaborative 1997
	D2S2298	0,003	total log IgE	Wjst 1999
	D2S2298	0,007	asthme	Wjst 1999
	D2S2298	0,007	HRB, PD20 8 mg/	Wjst 1999
	D2S2298	<0,0019	IgE	Wjst 1999
	D2S380	0,039	total log IgE	Wjst 1999
	D2S380	0,043	HRB, PD20 8 mg/	Wjst 1999
	D2S380	0,019	IgE	Wjst 1999
	D2S2113	0,005	IgE	Wjst 1999
	D2S2113	0,037	asthme	Wjst 1999
	D2S1777	0,021	total log IgE	Xu 2000
	D2S289	0,029	asthme	Ober 1998
	D2S340	<0,01	ésoufflement	Bhattacharyya 1998
	D2S160	<0,01	ésoufflement	Bhattacharyya 1998
	D2S160	0,010	asthme	Bhattacharyya 1998
	D2S160	<0,01	ésoufflement	Bhattacharyya 1998
	D2S160	<0,01	IgE total	Bhattacharyya 1998
	D2S160	<0,005	SPT index	Bhattacharyya 1998

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Études
2	D2S121	<0,01	ésoufflement	Bhattacharyya 1998
	D2S308	<0,005	ésoufflement	Bhattacharyya 1998
	D2S1328	0,048	IgE	Hizawa 1998
	D2S1328	0,014	IgE	Hizawa 1998
	D2S1328	0,003	IgE	Hizawa 1998
	D2S1328	0,050	asthme	Ober 1998
	D2S383	0,033	éosinophile	Wjst 1999
	D2S368	0,005	PEF variation	Wjst 1999
	D2S151	0,023	PEF variation	Wjst 1999
	D2S151	0,031	éosinophile	Wjst 1999
	D2S1326	0,046	asthme	Ober 1998
	D2S1399	0,016	IgE	Hizawa 1998
	D2S1399	0,010	IgE	Hizawa 1998
	D2S1399	0,048	total log IgE	Xu 2000
	D2S1399	0,023	IgE	Hizawa 1998
	D2S142	0,025	PEF variation	Wjst 1999
	D2S382	0,028	PEF variation	Wjst 1999
	D2S1776	0,046	asthme	Ober 1998
	D2S1776	0,025	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,001	asthme	Collaborative 1997
	D2S396	0,023	IgE	Wjst 1999
	D2S396	0,017	total log IgE	Wjst 1999
	D2S396	0,023	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,002	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,005	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,014	asthme	Collaborative 1997
	D2S206	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D2S206	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt. 1996
	D2S125	0,006	asthme	Ober 1998
	D2S125	0,019	asthme	Ober 1998
	D2S125	<0,01	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D2S140	<0,01	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
3	D3S2387	0,036	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D3S1285	0,035	IgE	Hizawa 1998
	D3S1744	0,020	asthme	Ober 1998
	D3S1282	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996
	D3S2427	0,025	asthme	Ober 1998
	D3S2398	0,008	asthme	Ober 1998
	D3S2398	0,025	asthme	Ober 1998
	D3S2418	0,047	total log IgE	Xu 2000
4	D3S1311	0,002	total log IgE	Xu 2000
	D4S250	<0,01	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996
	D4S171	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt. 1996
	D4S2366	0,029	asthme acarien	Yokouchi 2000

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
4	D4S1551	0,050	asthme	Ober 1998
	D4S1627	<0,0015	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S405	0,029	asthme	Ober 1998
	D4S405	0,003	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S2919	0,042	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S1547	0,002	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S1577	0,014	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S1630	0,001	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S2996	0,024	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S3248	0,011	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S428	0,000	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S3000	0,011	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S1592	0,018	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S2638	0,004	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S2367	0,032	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S399	<0,01	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996
	D4S399	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996
	D4S398	<0,01	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996
	D4S398	<0,01	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D4S398	<0,0017	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S398	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996
	D4S392	0,014	Igeyper IgE	Grimbacher 1999
	D4S406	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996
	D4S430	0,005	IgE	Strauch 2000
	D4S430	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D4S1644	0,029	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,041	asthme	Collaborative 1997
	D4S1629	0,029	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D4S393	0,015	PEF variation	Wjst 1999
	anonyme	0,036	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,046	asthme	Collaborative 1997
	D4S2368	0,014	asthme	Ober 1998
	D4S2368	0,010	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D4S2368	0,014	asthme	Ober 1998
	D4S1597	0,020	PEF variation	Wjst 1999
	D4S2431	0,026	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D4S2417	<0,0013	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D4S1607	0,024	IgE	Wjst 1999
	D4S1535	0,039	asthme	Wjst 1999
	D4S1535	0,034	IgE	Wjst 1999
	D4S408	0,028	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D4S408	0,046	asthme	Ober 1998
	D4S1540	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt. 1996
	D4S2924	0,049	IgE	Wjst 1999
	D4S2924	0,026	total log IgE	Wjst 1999

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
4	D4S2924	0,017	IgE	Wjst 1999
	D4S2924	0,049	IgE	Wjst 1999
	D4S2924	0,013	IgE	Wjst 1999
	D4S426	<0,001	IgE total	Dan. & Bhatt.1996
	D4S426	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt.1996
	D4S426	<0,001	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D4S426	0,018	IgE	Wjst 1999
	D4S2930	0,007	IgE	Wjst 1999
	D4S2930	0,016	total log IgE	Wjst 1999
	D4S2930	0,020	éosinophile	Wjst 1999
	D4S2930	0,015	IgE	Wjst 1999
	IRF1	0,030	HRB, PD20 12.25	Mansur 1998
5	IL4-R1	0,007	IgE total	Marsh 1994
	IL4-R1	<0,001	IgE total	Marsh 1994
	IL4-R1	0,007	IgE total	Marsh 1995
	IL4-R1	<0,001	IgE total	Marsh 1995
	IRF1	0,047	IgE total	Marsh 1994
	IRF1	<0,0017	IgE total	Marsh 1994
	IRF1	0,047	IgE total	Marsh 1995
	IRF1	<0,0017	IgE total	Marsh 1995
	CSF1R	0,030	IgE total	Bleecker 1995
	CSF1R	0,050	HRB, PD20 32mg/	Postma 1995
	CSF1R	0,030	IgE total	Meyers 1994
	D5S210	0,040	HRB, PD20 12.25	Mansur 1998
	FGFA	0,015	HRB, PD20 32mg/	Bleecker 1995
	FGFA	0,015	HRB, PD20 32mg/	Postma 1995
	D5S819	0,019	asthme	Ober 1998
	D5S519	0,010	éosinophile	Martinez 1998
	D5S819	0,041	asthme	Ober 1998
	D5S2005	0,045	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,047	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,032	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,023	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,018	asthme	Collaborative 1997
	D5S406	0,011	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,015	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,014	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,005	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,003	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,002	asthme	Collaborative 1997

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
5	anonyme	0,003	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,005	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,010	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,018	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,031	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,035	asthme	Collaborative 1997
	D5S416	0,070	IgE	Strauch 2000
	anonyme	0,043	asthme	Collaborative 1997
	D5S419	0,021	PEF variation	Wjst 1999
	D5S419	0,004	IgE	Wjst 1999
	D5S1470	0,039	asthme	Ober 1998
	D5S426	0,028	asthme	Ober 1998
	D5S426	0,049	IgE	Wjst 1999
	D5S426	0,018	asthme	Ober 1998
	D5S418	0,035	total log IgE	Wjst 1999
	D5S418	0,030	asthme	Wjst 1999
	D5S418	0,037	IgE	Wjst 1999
	D5S398	0,020	PEF variation	Wjst 1999
	D5S398	0,043	total log IgE	Wjst 1999
	D5S1501	0,016	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D5S1501	0,003	total log IgE	Xu 2000
	D5S1719	0,004	total log IgE	Xu 2000
	D5S421	0,027	IgE	Wjst 1999
	D5S659	0,006	atopie dermatite	Forrest 1999
	anonyme	0,042	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,038	asthme	Collaborative 1997
	D5S1453	0,002	total log IgE	Xu 2000
	D5S1453	0,012	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D5S1453	0,033	asthme	Ober 1998
	D5S1453	0,035	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,041	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,048	asthme	Collaborative 1997
	D5S404	0,040	HRB, PD20 12.25	Mansur 1998
	D5S404	0,029	IgE total	Mansur 1998
	D5S404	0,002	atopie dermatite	Forrest 1999
	D5S471	0,006	atopie dermatite	Forrest 1999
	D5S2501	0,023	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D5S2501	0,002	total log IgE	Xu 2000
	D5S666	0,006	SPT	Hizawa 1998
	D5S642	0,005	SPT	Hizawa 1998
	D5S642	0,030	éosinophile	Martinez 1998
	D5S393	0,040	IgE	Palmer 1998
	D5S393	0,006	IgE total	Marsh 1994
	D5S393	0,001	IgE total	Marsh 1994

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Études
5	D5S393	0,010	IgE total	Bleecker 1995
	D5S393	0,040	HRB, PD20 32mg/	Postma 1995
	D5S393	0,010	IgE total	Meyers 1994
	D5S393	0,006	IgE total	Marsh 1995
	D5S393	0,040	total log IgE	Palmer 1998
	D5S393	<0,0011	atopie, IgE, SPT	Noguchi 1997
	D5S393	0,005	éosinophile	Martinez 1998
	D5S393	0,010	IgE total	Xu 1995
	D5S393	0,001	IgE total	Marsh 1995
	D5S393	0,008	asthme	Noguchi 1997
	D5S393	0,040	HRB, PD20 32mg/	Bleecker 1995
	D5S399	0,002	IgE total	Marsh 1994
	D5S399	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt. 1996
	D5S399	0,040	total log IgE	Palmer 1998
	D5S399	0,030	éosinophile	Palmer 1998
	D5S399	0,020	éosinophile	Martinez 1998
	D5S479	0,006	éosinophile	Martinez 1998
	D5S399	<0,0017	IgE total	Marsh 1994
	D5S399	0,002	IgE total	Marsh 1995
	D5S399	<0,0017	IgE total	Marsh 1995
	GATA68A03	0,018	IgE	Hizawa 1998
	D5S500	0,005	IgE total	Xu 1995
	D5S500	<0,0016	éosinophile	Martinez 1998
	D5S1505	0,007	IgE	Hizawa 1998
	D5S1505	0,006	IgE	Hizawa 1998
	D5S1505	0,003	IgE	Hizawa 1998
	D5S1505	<0,0017	total log IgE	Xu 2000
	D5S658	0,001	éosinophile	Martinez 1998
	D5S658	0,030	HRB, PD20 32mg/	Postma 1995
	IL4	0,001	asthme	Noguchi 1997
	IL4	0,004	SPT	Hizawa 1998
	IL4	0,006	atopie, IgE, SPT	Noguchi 1997
	IL4(-590CT)	0,020	IgE total	Dizier 1999
	IL4	0,010	IgE total	Dizier 1999
	IL9	0,019	IgE total	Marsh 1994
	IL9	0,029	SPT	Hizawa 1998
	IL9	0,012	SPT	Hizawa 1998
	IL9	0,019	IgE total	Marsh 1995
	IL9	0,003	IgE total	Doull 1996
	IL9	0,030	IgE total	Bleecker 1995
	IL9	0,019	IgE total	Marsh 1994
	IL9	0,010	atopie, IgE, SPT	Noguchi 1997
	IL9	0,018	asthme	Noguchi 1997
	IL9	0,003	IgE total	Doull 1996

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
5	D5S436	<0,0013	IgE total	Meyers 1994
	D5S436	0,009	HRB, PD20 32mg/	Postma 1995
	D5S436	0,047	SPT	Hizawa 1998
	D5S436	0,005	SPT	Hizawa 1998
	D5S436	0,017	SPTt	Hizawa 1998
	D5S436	0,009	HRB, PD20 32mg/	Bleecker 1995
	D5S436	0,001	IgE total	Xu 1995
	D5S436	<0,0013	IgE total	Bleecker 1995
	D5S2090	0,029	SPT	Hizawa 1998
	D5S2090	0,016	SPT	Hizawa 1998
	D5S2090	0,037	SPTt	Hizawa 1998
	D5S816	<0,0015	total log IgE	Xu 2000
	D5S2013	0,003	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D5S2077	<0,0013	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D5S1480	0,035	asthme	Ober 1998
	D5S1480	0,013	asthme	Ober 1998
	D5S1480	0,014	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D5S1480	0,005	total log IgE	Xu 2000
	D5S1955	<0,0018	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D5S422	0,002	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D5S2040	0,003	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D5S820	0,016	asthme	Ober 1998
	D5S820	<0,001	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D5S1471	<0,001	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D5S1456	0,031	asthme	Ober 1998
	D5S1456	0,034	asthme	Ober 1998
	D5S1456	0,004	asthme acarien	Yokouchi 2000
6	HLADpb1	0,024	asthme	Ober 1998
	HLADpb1	0,012	asthme	Ober 1998
	HLA-B	0,041	asthme	Ober 1998
	ESR	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	DQCAR	0,049	Der p polypetid	Hizawa 1998
	HLADqcar	0,034	asthme	Ober 1998
	D6S344	0,037	asthme	Wjst 1999
	D6S309	0,022	IgE	Wjst 1999
	D6S309	0,013	asthme	Wjst 1999
	D6S470	0,020	asthme	Wjst 1999
	D6S470	0,008	IgE	Wjst 1999
	D6S260	0,004	IgE	Wjst 1999
	D6S260	0,019	asthme	Wjst 1999
	D6S422	0,029	éosinophile	Wjst 1999
	D6S422	0,015	total log IgE	Wjst 1999
	D6S422	0,015	asthme	Wjst 1999
	D6S422	0,005	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,045	asthme	Collaborative 1997

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
6	anonyme	0,037	asthme	Collaborative 1997
	D6S1281:200bp	0,026	Der p polypetid	Hizawa 1998
	D6S1281:196bp	0,047	Der p polypetid	Hizawa 1998
	D6S1281	0,007	asthme	Ober 1998
	D6S1281	0,029	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,031	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,027	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,026	asthme	Collaborative 1997
	D6S273	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt.1996
	D6S276	0,001	total log IgE	Wjst 1999
	D6S276	0,018	éosinophile	Wjst 1999
	D6S276	0,007	IgE	Wjst 1999
	D6S276	0,022	asthme	Wjst 1999
	anonyme	0,026	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,029	asthme	Collaborative 1997
	D6S1019	0,022	IgE	Hizawa 1998
	D6S1019	0,006	IgE	Hizawa 1998
	anonyme	0,034	asthme	Collaborative 1997
	D6S291	0,002	éosinophile	Wjst 1999
	D6S291	0,002	total log IgE	Wjst 1999
	D6S291	0,001	IgE	Wjst 1999
	D6S291	0,008	asthme	Wjst 1999
	D6S291	0,056	Der p polypetid	Hizawa 1998
	D6S291	<0,01	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt.1996
	anonyme	0,043	asthme	Collaborative 1997
	D6S1017	0,034	total log IgE	Xu 2000
	D6S426	<0,0015	éosinophile	Wjst 1999
	D6S426	0,012	total log IgE	Wjst 1999
	D6S271	0,016	asthme	Ober 1998
	D6S271	0,034	asthme	Ober 1998
7	D6S452	0,035	éosinophile	Wjst 1999
	D6S455	0,005	éosinophile	Wjst 1999
	D6S308	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt.1996
	D6S290	0,040	IgE	Wjst 1999
	D6S290	0,026	IgE	Wjst 1999
	D6S290	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt.1996
	D6S264	0,040	IgE	Wjst 1999
	D6S281	<0,01	éosinophile	Dan. & Bhatt.1996
	D6S281	0,040	IgE	Wjst 1999
	D7S1807	0,018	asthme	Ober 1998
7	CFTR	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	CFTR	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt.1996
	CFTR	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt.1996
	D7S1807	0,022	asthme	Ober 1998
	D7S513	<0,01	éosinophile	Dan. & Bhatt.1996

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
	D7S2201	0,035	asthme	Ober 1998
	D7S531	0,015	IgE	Wjst 1999
	D7S531	0,042	HRB, PD20 8 mg/	Wjst 1999
	D7S531	0,018	IgE	Wjst 1999
	D7S531	0,034	asthme	Wjst 1999
	D7S517	0,010	IgE	Wjst 1999
	D7S517	0,019	IgE	Wjst 1999
	D7S517	0,025	asthme	Wjst 1999
	D7S517	0,049	IgE	Wjst 1999
	D7S1802	0,018	asthme	Ober 1998
	D7S1802	0,019	asthme	Ober 1998
	D7S488	0,015	IgE	Wjst 1999
	D7S488	0,022	total log IgE	Wjst 1999
	D7S488	0,021	IgE	Wjst 1999
	D7S629	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt.1996
	D7S516	0,034	total log IgE	Wjst 1999
	D7S516	0,037	IgE	Wjst 1999
	D7S2496	0,039	total log IgE	Wjst 1999
7	D7S2250	<0,01	IgE total	Dan. & Bhatt.1996
	D7S2250	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt.1996
	D7S2250	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D7S484	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt.1996
	D7S484	<0,001	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D7S484	0,036	total log IgE	Wjst 1999
	D7S484	0,035	IgE	Wjst 1999
	D7S528	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D7S528	0,033	HRB, PD20 8 mg/	Wjst 1999
	D7S528	0,019	total log IgE	Wjst 1999
	D7S528	0,026	asthme	Wjst 1999
	D7S528	0,004	IgE	Wjst 1999
	D7S510	0,036	total log IgE	Wjst 1999
	D7S510	0,032	IgE	Wjst 1999
	D7S502	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D7S502	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt.1996
	D7S639	<0,01	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D7S639	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt.1996
	D7S2204	0,005	total log IgE	Xu 2000
	D7S2204	0,031	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D7S669	<0,01	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D7S820	<0,0014	total log IgE	Xu 2000
	D7S524	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt.1996
	D7S821	<0,01	total log IgE	Xu 2000
	anonyme	0,050	asthme	Collaborative 1997
	D7S1799	0,048	asthme	Ober 1998

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
7	D7S1799	<0,0015	total log IgE	Xu 2000
	D7S501	0,011	total log IgE	Xu 2000
	D7S486	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D7S1804	0,035	asthme	Ober 1998
	D7S1804	0,039	asthme	Ober 1998
	D7S1804	0,019	asthme	Ober 1998
	D7S684	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt.1996
	D7S684	<0,01	SPT index	Dan. & Bhatt.1996
	D7S684	<0,0015	IgE	Noguchi 1998
	D7S684	0,002	asthme	Noguchi 1998
	D7S2195	0,035	IgE	Hizawa 1998
	TCRbeta	0,007	asthme	Noguchi 1998
	TCRbeta	0,004	IgE	Noguchi 1998
	D7S550	0,022	total log IgE	Wjst 1999
8	D8S1145	0,001	IgE	Hizawa 1998
	D8S1145	0,032	IgE	Hizawa 1998
	D8S511	0,000	IgE	Strauch 2000
	D8S261	0,047	asthme	Wjst 1999
	D8S298	0,021	asthme	Ober 1998
	D8S298	0,012	asthme	Ober 1998
	D8S532	0,041	IgE	Wjst 1999
	D8S285	0,048	IgE	Wjst 1999
	D8S553	0,030	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,048	asthme	Collaborative 1997
	D8S286	0,040	PEF variation	Wjst 1999
	anonyme	0,041	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,044	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,047	asthme	Collaborative 1997
9	D8S529	0,020	PEF variation	Wjst 1999
	anonyme	0,032	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,037	asthme	Collaborative 1997
	D8S373	0,043	IgE	Hizawa 1998
	D8S373	0,020	IgE	Hizawa 1998
	D9S15	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt.1996
	D9S43	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt.1996
	AB0	0,020	atopie	Zieve 1936
	IFN-A	0,002	asthme	Ober 1998
	IFN-A	0,037	asthme	Ober 1998
	D9S286	0,013	IgE	Wjst 1999
	D9S156	0,011	asthme	Wjst 1999
	D9S156	0,030	IgE	Wjst 1999
	D9S156	0,013	IgE	Wjst 1999
	D9S156	0,007	HRB, PD20 8 mg/	Wjst 1999
	D9S301	0,027	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D9S283	0,021	total log IgE	Wjst 1999

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
9	D9S283	0,008	asthme	Wjst 1999
	D9S283	0,039	IgE	Wjst 1999
	D9S910	0,046	asthme	Ober 1998
	D9S910	0,028	asthme	Ober 1998
	D9S910	0,041	asthme	Ober 1998
	D9S910	0,024	asthme	Ober 1998
	D9S176	0,035	IgE	Wjst 1999
	D9S176	0,018	total log IgE	Wjst 1999
	D9S176	0,021	IgE	Wjst 1999
	D9S176	0,028	asthme	Wjst 1999
	D9S1784	0,010	total log IgE	Wjst 1999
	D9S1784	0,007	asthme	Wjst 1999
	D9S1784	0,049	HRB, PD20 8 mg/	Wjst 1999
	D9S1784	0,003	IgE	Wjst 1999
	D9S195	0,012	IgE	Wjst 1999
	D9S195	0,023	HRB, PD20 8 mg/	Wjst 1999
	D9S195	0,018	total log IgE	Wjst 1999
	D9S159	0,048	IgE	Wjst 1999
10	D10S189	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996
	D10S191	0,033	total log IgE	Wjst 1999
	D10S674	0,029	asthme	Ober 1998
	D10S674	0,041	asthme	Ober 1998
	D10S1423	0,040	IgE	Hizawa 1998
	D10S197	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996
	D10S197	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996
	D10S1791	0,035	IgE	Wjst 1999
	D10S220	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996
	D10S539	0,027	PEF variation	Wjst 1999
	D10S539	0,037	IgE	Wjst 1999
	D10S581	0,046	IgE	Wjst 1999
	D10S581	0,002	PEF variation	Wjst 1999
	D10S537	0,034	IgE	Wjst 1999
	D10S537	0,005	PEF variation	Wjst 1999
	D10S1223	0,034	asthme	Ober 1998
	D10S1223	0,034	asthme	Ober 1998
	D10S217	0,050	asthme	Wjst 1999
	D10S212	0,040	asthme	Wjst 1999
	D10S212	0,008	IgE	Wjst 1999
11	FceR1b	<0,05	asthme	Dan. & Bhatt. 1996
	FceR1b	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D11S534	0,007	IgE total	Doull 1996
	D11S527	<0,0013	HRB, PD20	Doull 1996
	D11S480	0,070	IgE	Palmer 1998
	plambdaMS.51	<0,01	atopie	Collée 1993
	plambdaMS.51	<0,05	atopie, SPT IgE	Cookson 1989

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
11	FceR1b	<0,05	atopie, SPT IgE	Sandford 1993
	D11S1369	0,020	asthme	Ober 1998
	cCI11-319ca	<0,05	atopie, SPT IgE	Sandford 1993
	D11S97	0,020	basophile	Kim 1999
	D11S97	<0,05	atopie, SPT IgE	Sandford 1993
	D11S987	<0,0015	SPTt	Hizawa 1998
	D11S987	0,035	SPT	Hizawa 1998
	D11S987	0,012	SPT	Hizawa 1998
	PGYM	<0,001	atopie	Collée 1993
	FceR1b	0,025	asthme	Mao 1997
	FceR1b	0,005	atopie, IgE, SPT	Fölster-Holst 1998
	FceR1b	0,036	SPT	Hizawa 1998
	FceR1b	0,027	SPT	Hizawa 1998
	FceR1b	0,001	SPTt	Hizawa 1998
	Fcer1b	0,005	atopie dermatite	Fölster-Holst 1998
	FceR1b	0,030	IgE	Palmer 1998
	D11S1369	0,017	SPT	Hizawa 1998
	IL10R	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D11S1369	0,024	SPT	Hizawa 1998
	FceR1b	0,033	IgE	Ulbrecht 997
	D11S922	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D11S922	0,013	total log IgE	Wjst 1999
	D11S2362	0,035	asthme	Ober 1998
	D11S2362	0,020	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,035	asthme	Collaborative 1997
	D11S902	0,004	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,018	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,025	asthme	Collaborative 1997
	D11S899	0,033	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,045	asthme	Collaborative 1997
	D11S1392	0,029	asthme	Ober 1998
	D11S1392	0,022	asthme	Ober 1998
	D11S1985	0,012	IgE	Hizawa 1998
	D11S1985	0,011	IgE	Hizawa 1998
	D11S903	0,020	atopie, IgE, SPT	Fölster-Holst 1998
	D11S903	0,020	atopie dermatite	Fölster-Holst 1998
	D11S1313	0,035	IgE	Wjst 1999
	D11S1313	0,002	SPTt	Hizawa 1998
	D11S1313	0,049	SPT	Hizawa 1998
	D11S1314	0,009	IgE	Strauch 2000
	D11S916	<0,01	IgE total	Dan. & Bhatt.1996
	D11S901	<0,01	IgE total	Dan. & Bhatt.1996
	D11S901	0,045	IgE	Wjst 1999
	D11S2000	0,035	asthme	Ober 1998
	D11S2000	0,021	asthme	Ober 1998

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
11	D11S2000	0,018	IgE	Hizawa 1998
	D11S1358	0,035	IgE	Wjst 1999
	D11S898	0,020	IgE	Strauch 2000
	D11S927	<0,01	éosinophile	Dan. & Bhatt. 1996
	D11S927	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996
	anonyme	0,046	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,037	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,035	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,034	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,036	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,039	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,045	asthme	Collaborative 1997
	D11S910	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt. 1996
	D11S968	0,041	asthme	Wjst 1999
12	D11S968	0,029	PEF variation	Wjst 1999
	D11S968	0,008	éosinophile	Wjst 1999
	D12S379	0,001	asthme	Barnes 1996
	IFNGintron1CA	0,010	allergie rhinite	Barnes 1999
	D12S62	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996
	D12S379	0,001	IgE, persistent	Nickel 1997
	D12S379	0,025	asthme	Ober 1998
	D12S388	0,037	IgE	Barnes 1996
	D12S58	0,068	IgE	Barnes 1996
	D12S800	0,062	IgE	Barnes 1996
	D12S806	0,059	IgE	Barnes 1996
	IGF1	0,026	IgE	Barnes 1996
	PLA2G1B	0,049	IgE	Barnes 1996
	IFNGintron1CA	0,002	asthme	Barnes 1999
	D12S352	0,049	IgE	Wjst 1999
	D12S372	<0,01	asthme	Blumenthal 1998
	D12S372	<0,01	atopie, rhinite	Blumenthal 1998
	D12S372	<0,01	HRB, PD20 25 mg	Blumenthal 1998
	D12S372	<0,01	asthme	Blumenthal 1998
	D12S1652	0,048	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,049	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,047	asthme	Collaborative 1997
	D12S391	<0,01	asthme	Blumenthal 1998
	D12S391	<0,05	asthme	Blumenthal 1998
	D12S391	<0,01	atopie, rhinite	Blumenthal 1998
	D12S391	<0,01	HRB, PD20 25 mg	Blumenthal 1998
	D12S391	0,039	asthme	Ober 1998
	D12S391	<0,01	atopie, rhinite	Blumenthal 1998
	D12S391	<0,01	HRB, PD20 25 mg	Blumenthal 1998
	anonyme	0,048	asthme	Collaborative 1997
	D12S77	<0,01	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
12	anonyme	0,044	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,037	asthme	Collaborative 1997
	D12S1682	0,045	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,036	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,033	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,032	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,034	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,039	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,046	asthme	Collaborative 1997
	D12S87	0,041	IgE	Wjst 1999
	D12S87	0,033	IgE	Wjst 1999
	D12S87	0,019	éosinophile	Wjst 1999
	anonyme	0,032	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,024	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,024	asthme	Collaborative 1997
	D12S85	0,047	HRB, PD20 8 mg/	Wjst 1999
	D12S85	0,016	IgE	Wjst 1999
	D12S85	0,036	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D12S85	0,002	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,031	asthme	Collaborative 1997
	D12S398	0,070	asthme	Barnes 1999
	anonyme	0,045	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,039	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,040	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,046	asthme	Collaborative 1997
	D12S1294	<0,05	asthme	Blumenthal 1998
	D12S1294	<0,01	HRB, PD20 25 mg	Blumenthal 1998
	D12S1294	<0,01	atopie, rhinite	Blumenthal 1998
	D12S1294	<0,01	asthme	Blumenthal 1998
	D12S90	0,014	asthme	Ober 1998
	D12S355	0,025	IgE	Wjst 1999
	D12S83	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D12S83	0,025	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D12S335	0,070	asthme	Barnes 1999
	D12S335	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt.1996
	D12S1052	<0,05	HRB, PD20 25 mg	Blumenthal 1998
	D12S1052	0,018	IgE	Barnes 1996
	D12S1052	<0,01	asthme	Blumenthal 1998
	D12S1052	<0,01	HRB, PD20 25 mg	Blumenthal 1998
	D12S1052	<0,05	atopie, rhinite	Blumenthal 1998
	D12S1052	0,090	allergie rhinite	Barnes 1999
	D12S1052	<0,01	atopie, rhinite	Blumenthal 1998
	D12S313	0,008	asthme	Barnes 1999
	D12S313	0,006	allergie rhinite	Barnes 1999
	D12S92	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt.1996
	anonyme	0,035	asthme	Collaborative 1997

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
12	D12S326	0,009	asthme	Barnes 1999
	anonyme	0,018	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,011	asthme	Collaborative 1997
	D12S1684	0,036	asthme	Wjst 1999
	D12S1064	0,040	asthme	Barnes 1999
	D12S1064	0,060	asthme	Barnes 1996
	D12S1064	<0,01	asthme	Blumenthal 1998
	D12S1064	<0,01	atopie, rhinite	Blumenthal 1998
	D12S1064	<0,01	HRB, PD20 25 mg	Blumenthal 1998
	anonyme	0,008	asthme	Collaborative 1997
	D12S311	0,007	asthme	Barnes 1999
	D12S311	0,010	asthme	Barnes 1996
	D12S311	0,007	IgE	Barnes 1996
	anonyme	0,012	asthme	Collaborative 1997
	D12S351	0,029	IgE	Wjst 1999
	D12S351	0,060	asthme	Barnes 1996
	D12S351	0,060	IgE	Barnes 1996
	D12S351	<0,0019	IgE, persistent	Nickel 1997
	D12S351	0,010	asthme	Wjst 1999
	D12S351	0,021	IgE	Wjst 1999
	D12S351	0,037	total log IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,023	asthme	Collaborative 1997
	D12S95	0,010	asthme	Barnes 1999
	D12S95	0,010	asthme	Barnes 1996
	D12S327	0,018	IgE	Wjst 1999
	D12S327	0,018	asthme	Wjst 1999
	D12S327	0,015	IgE	Wjst 1999
	D12S327	0,023	total log IgE	Wjst 1999
	D12S101	0,062	IgE	Barnes 1996
	D12S1300	0,010	total log IgE	Xu 2000
	D12S346	0,023	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D12S332	0,058	IgE	Barnes 1996
	D12S306	0,029	IgE	Wjst 1999
	PAH	0,087	IgE	Barnes 1996
	PAH	0,087	asthme	Barnes 1996
	D12S318	0,049	IgE	Barnes 1996
	D12S78	0,005	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D12S360	0,018	asthme	Barnes 1996
	D12S360	0,013	IgE	Barnes 1996
	D12S360	0,010	IgE	Barnes 1996
	D12S360	0,050	asthme	Barnes 1999
	D12S78	0,002	IgE	Barnes 1996
	D12S338	0,051	IgE	Barnes 1996
	D12S79	0,044	total log IgE	Wjst 1999
	D12S79	0,003	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D12S2070	0,002	total log IgE	Xu 2000

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
12	D12S395	0,002	total log IgE	Xu 2000
	D12S86	0,003	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D12S324	0,020	éosinophile	Wjst 1999
	D12S97	0,049	total log IgE	Wjst 1999
	D12S97	0,041	IgE	Wjst 1999
13	D13S193	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996
	D13S71	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D13S175	0,012	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D13S175	0,007	asthme	Kimura 1999
	D13S217	<0,0018	asthme	Kimura 1999
	D13S217	0,002	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D13S1493	0,003	total log IgE	Xu 2000
	D13S1493	0,013	asthme	Ober 1998
	D13S1493	0,021	asthme	Ober 1998
	D13S894	0,025	asthme	Ober 1998
	D13S894	0,025	asthme	Ober 1998
	D13S218	0,003	atopie dermatite	Beyer 1998
	D13S218	0,005	atopie dermatite	Beyer 1998
	D13S263	0,020	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D13S1297	0,013	asthme	Ober 1998
	D13S272	<0,005	atopie	Bhattacharyya 1998
	D13S270	<0,01	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D13S153	<0,005	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D13S153	<0,001	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D13S153	0,009	asthme	Kimura 1999
	D13S153	0,002	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D13S156	0,003	asthme	Kimura 1999
	D13S156	0,010	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D13S170	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D13S265	0,011	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D13S158	<0,01	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D13S174	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D13S280	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D13S274	<0,01	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996
	D13S274	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	anonyme	0,026	asthme	Collaborative 1997
	D13S796	0,029	asthme	Ober 1998
	D13S796	0,050	asthme	Ober 1998

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
13	D13S796	0,023	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,014	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,009	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,008	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,006	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,005	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,004	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,004	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,003	asthme	Collaborative 1997
	D13S285	0,011	asthme	Kimura 1999
	D13S285	0,046	asthme	Ober 1998
	D13S285	0,020	asthme	Ober 1998
	D13S285	0,043	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D13S285	0,014	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,003	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,007	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,018	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,040	asthme	Collaborative 1997
14	D14S50	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt.1996
	D14S50	0,041	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,041	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,028	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,023	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,021	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,018	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,016	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,014	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,013	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,012	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,015	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,020	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,028	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,041	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,030	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,024	asthme	Collaborative 1997
	TCRalpha	0,001	IgE	Moffatt 1994
	TCRalpha	0,010	IgE	Moffatt 1994
	TCRalpha	0,004	IgE	Moffatt 1994
	anonyme	0,023	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,025	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,032	asthme	Collaborative 1997
	D14S75	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt.199
	D14S983	0,047	PEF variation	Wjst 1999
	D14S68	0,037	PEF variation	Wjst 1999

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
14	D14S977	0,028	PEF variation	Wjst 1999
	D14S267	0,046	PEF variation	Wjst 1999
15	D15S165	0,030	IgE	Wjst 1999
	D15S118	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996
	D15S1042	0,042	IgE	Wjst 1999
	D15S1042	0,017	HRB, PD20 8 mg/	Wjst 1999
	D15S117	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt. 1996
	D15S153	0,025	total log IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,046	asthme	Collaborative 1997
	D15S205	0,025	IgE	Wjst 1999
	D15S205	0,042	asthme	Wjst 1999
	D15S127	0,018	IgE	Wjst 1999
	D15S127	0,003	total log IgE	Wjst 1999
	D15S127	0,016	PEF variation	Wjst 1999
	D15S127	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D15S120	0,008	PEF variation	Wjst 1999
16	D16S298	0,009	IgE	Deichmann 1998
	D16S298	0,015	IgE	Deichmann 1998
	D16S313	0,004	IgE	Deichmann 1998
	D16S313	0,011	IgE	Deichmann 1998
	D16S289	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S289	<0,001	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S289	<0,001	asthme	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S289	<0,01	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S265	<0,05	éosinophile	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S407	0,031	IgE	Wjst 1999
	D16S405	0,028	IgE	Wjst 1999
	D16S403	0,013	IgE	Deichmann 1998
	D16S403	0,020	IgE	Deichmann 1998
	D16S420	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S401	0,034	asthme	Ober 1998
	D16S415	0,024	asthme	Ober 1998
	D16S415	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S415	0,050	asthme	Ober 1998
	D16S415	0,032	IgE	Wjst 1999
	D16S408	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S408	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S3039	0,005	IgE	Strauch 2000
	D16S421	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S515	0,014	IgE	Wjst 1999
	D16S515	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S515	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S3096	0,004	IgE	Strauch 2000
	D16S516	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996
	D16S507	<0,01	IgE total	Dan. & Bhatt. 1996

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
16	D16S507	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D16S505	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt.1996
	D16S539	0,048	asthme acarien	Yokouchi 2000
17	anonyme	0,013	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,017	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,023	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,039	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,046	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,044	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,042	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,040	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,038	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,036	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,032	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,028	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,026	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,024	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,029	asthme	Collaborative 1997
	D17S947	0,006	IgE	Wjst 1999
	D17S947	0,027	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,042	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,035	asthme	Collaborative 1997
18	anonyme	0,025	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,020	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,014	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,010	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,007	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,003	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,004	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,005	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,006	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,010	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,032	asthme	Collaborative 1997
	D17S1290	0,029	asthme	Ober 1998
	D17S784	0,023	asthme acarien	Yokouchi 2000
	D17S784	0,041	asthme	Ober 1998
	D17S784	0,021	asthme	Ober 1998
	D17S928	0,037	asthme acarien	Yokouchi 2000
18	D18S62	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt.1996
	D18S452	0,003	IgE	Strauch 2000
	D18S843	0,041	asthme	Ober 1998
	D18S53	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt.1996
	D18S1104	0,026	éosinophile	Wjst 1999
	D18S474	0,049	éosinophile	Wjst 1999
	D18S851	0,046	asthme	Ober 1998
	D18S851	0,046	asthme	Ober 1998
	D18S61	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt.1996

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Études
19	GATA44F10	0,021	IgE	Hizawa 1998
	anonyme	0,018	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,010	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,006	asthme	Collaborative 1997
	D19S424	0,040	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,004	asthme	Collaborative 1997
	D19S216	0,041	IgE	Wjst 1999
	D19S216	0,040	HRB, PD20 8 mg/	Wjst 1999
	anonyme	0,005	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,007	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,014	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,026	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,018	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,014	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,013	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,017	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,018	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,021	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,028	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,040	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,044	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,034	asthme	Collaborative 1997
	D19S414	0,035	PEF variation	Wjst 1999
	anonyme	0,023	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,021	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,010	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,005	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,003	asthme	Collaborative 1997
19	D19S178	0,010	asthme	Ober 1998
	D19S178	0,043	asthme	Ober 1998
	D19S178	0,022	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,003	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,004	asthme	Collaborative 1997
20	anonyme	0,009	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,021	asthme	Collaborative 1997
	D19S246	0,020	asthme	Ober 1998
20	D19S246	0,003	asthme	Ober 1998
	D20S1085	0,050	asthme	Ober 1998
	D20S917	0,039	IgE	Wjst 1999
	D20S186	0,031	HRB, PD20 8 mg/	Wjst 1999
	D20S477	0,027	asthme	Ober 1998
	D20S107	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt. 1996
	D20S119	0,031	IgE	Wjst 1999
	D20S891	0,044	IgE	Wjst 1999
	GATA46C01	0,029	IgE	Hizawa 1998
	GATA46C01	0,011	IgE	Hizawa 1998

Chromosome	Marqueur	Valeur p	Phénotype	Etudes
21	D21S167	<0,05	HRB	Dan. & Bhatt.1996
	D21S65	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt.1996
	D21S1256	0,044	IgE	Wjst 1999
	D21S1256	0,038	asthme	Wjst 1999
	D21S1437	0,035	asthme	Ober 1998
	D21S265	<0,05	IgE total	Dan. & Bhatt.1996
	D21S265	<0,05	SPT index	Dan. & Bhatt.1996
	D21S265	0,001	IgE	Strauch 2000
	anonyme	0,044	asthme	Collaborative 1997
	D21S1440	0,033	asthme	Ober 1998
	anonyme	0,019	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,013	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,010	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,008	asthme	Collaborative 1997
	D21S267	0,009	IgE	Wjst 1999
	anonyme	0,015	asthme	Collaborative 1997
	anonyme	0,039	asthme	Collaborative 1997
	D21S1260	0,030	IgE	Wjst 1999
22	PDGFB	<0,05	atopie, IgE, SPT	Dan. & Bhatt.1996
	D22S283	0,037	éosinophile	Wjst 1999
	D22S683	0,014	asthme	Ober 1998
	D22S683	0,025	asthme	Ober 1998
	D22S683	0,035	asthme	Ober 1998
	D22S445	0,022	asthme	Ober 1998
	D22S445	0,037	IgE	Hizawa 1998
	D22S1169	0,050	éosinophile	Wjst 1999
X	SKK1	0,044	HRB, PD20 25 mg	Holroyd 1998
	DXYS154	<0,0011	HRB, PD20 25 mg	Holroyd 1998
	DXYS154	0,001	asthmeoctor	Holroyd 1998
	DXYS154	0,005	IgE	Holroyd 1998
	DXYS154	<0,05	HRB	Holroyd 1998
X	DXYS154	<0,0016	asthme	Holroyd 1998
	DXS8081	0,024	IgE	Wjst 1999
	DXS8081	0,010	total log IgE	Wjst 1999
	DXS8067	0,026	total log IgE	Wjst 1999
	DXS8072	0,010	éosinophile	Wjst 1999
	DXS8072	0,037	total log IgE	Wjst 1999
	DXS8072	0,036	PEF variation	Wjst 1999

ANNEXE B

LISTE DES ÉTUDES DE MUTATION

Chromosome	Position	Gène	Mutation	Phénotype	Etudes
1	q1	II10	A-627C	asthme bronchique	Unoki 2000
	q1	II10	T-854C	asthme bronchique	Unoki 2000
	q1	II10	ATA	asthme sévère	Lim 1998
	q1	II10	GCC haplotype	asthme sévère	Lim 1998
	q1	II10	IL10 C-571A	IgE	Hobbs 1998
	q1	II10	-571A	asthme	Rosenwasser 1997
	ptr	manquant	manquant	asthme atopique de l'enfance	Takabayashi 2000
	3	q27.1	BCL6	HindIII RFLP	atopie
5	q31	beta2AR	Glu27Gln	HRB	Ramsay 1999
	q31	beta2AR	Arg16Gly	asthme sévère	Holloway 2000
	q31	beta2AR	Arg16Gly	asthme	Holloway 2000
	q31	beta2AR	Gly16Arg	HRB	Israel 2000
	q31	beta2AR	betaAR2Glu27	asthme et éosinophile	Ramsay 1999
	q31	beta2AR	betaAR2Gly16	réaction cutané	Ramsay 1999
	q31	beta2AR	betaAR2Gly16	infection de parasites	Ramsay 1999
	q31	beta2AR	betaAR2Glu27	réaction cutané	Ramsay 1999
	q31	beta2AR	betaAR2Glu27	spécifc IgE	Ramsay 1999
	q31	beta2AR	betaAR2Gly16	spécifc IgE	Ramsay 1999
	q31	beta2AR	betaAR2Gly16	spécifc IgE	Ramsay 1999
	q31	beta2AR	betaAR2Gly16	asthme et éosinophile	Ramsay 1999
	q31	beta2AR	Gly16/Gln27/Thr	HRB	Ulbrecht 2000
	q31	beta2AR	Gln27Glu	asthme sévère	Holloway 2000
	q31	beta2AR	Gly16Arg	essoufflement	Ramsay 1999
	q31	beta2AR	Gln27Glu	HRB	Israel 2000
	q31	beta2AR	Gly16Arg	HRB	Lima 1999
	q31	beta2AR	Arg16Gly, Gln27	atopie	Deichmann 1999
	q31	beta2AR	Gly16/Gln27	asthme	Weir 1998
	q31	beta2AR	Arg16Gly	dépendance aux stéroïdes	Reihsaus 1993
	q31	beta2AR	Gly16/Gln27	HRB	D'amato 1998
	q31	beta2AR	Glu27Gln	total log IgE	Dewar 1997
	q31	beta2AR	Gln27Glu	asthme	Hopes 1998
	q31	beta2AR	46G	désensibilisation aux agonistes beta	Martinez 1997
	q31	beta2AR	79C	désensibilisation aux agonistes beta	Tan 1997
	q31	beta2AR	46G	désensibilisation aux agonistes beta	Tan 1997
	q31	beta2AR	46G	asthme	Turki 1995
	q31	beta2AR	46G	asthme	Hall 1995
	q31	beta2AR	79C	asthme	Hall 1995
	q31	beta2AR	Gly16Arg, Glu27	asthme	Kotani 1999

Chromosome	Position	Gène	Mutation	Phénotype	Etudes
5	q31	beta2AR	Arg16Gly	IgE total	Summerhill 2000
	q31	beta2AR	betaAR2Glu27	infection de parasites	Ramsay 1999
	q31	beta2AR	Gln27Glu	asthme	Summerhill 2000
	q31	beta2AR	Gln27Glu	asthme	Holloway 2000
	q31	beta2AR	Arg16Gly	obstruction bronchique	Summerhill 2000
	q31	beta2AR	Gln27Glu	HRB	Summerhill 2000
	q31	beta2AR	Gln27Glu	IgE total	Summerhill 2000
	q31	beta2AR	Arg16Gly	HRB	Summerhill 2000
	q31	beta2AR	Arg16Gly	asthme	Summerhill 2000
	q31	beta2AR	Gln27Glu	augmentation du VEMS1	Summerhill 2000
	q31	beta2AR	Gln27Glu	augmentation du VEMS	Summerhill 2000
	q31	beta2AR	Arg16Gly	augmentation du VEMS	Summerhill 2000
	q31	beta2AR	Gln27Glu	obstruction bronchique	Summerhill 2000
	q31	beta2AR	Arg16Gly	augmentation du VEMS1	Summerhill 2000
	q31.1	CD 14	CD14/-159	augmentation IgE total	Baldini 1999
	q31.1	CD 14	CD14/-159	total serum IgE	Baldini 1999
	q32.1	GM-CSF	T2600C	asthme	Rohrbach 1999
	ptr	II13	IL13Arg130Gln	augmentation IgE sérique	Graves 2000
	ptr	II13	IL13-1112	augmentation IgE sérique	Graves 2000
	ptr	II13	IL13-1112	augmentation IgE sérique	Graves 2000
	ptr	II13	IL13 Gln110Arg	asthme	Heinzmann 2000
	ptr	II13	IL13-11512	augmentation IgE sérique	Graves 2000
	ptr	II13	IL13-11512	augmentation IgE sérique	Graves 2000
	ptr	II13	IL13-1112	augmentation IgE sérique	Graves 2000
	ptr	II13	IL13 Gln110Arg	asthme	Heinzmann 2000
	ptr	II13	-1055T	asthme	van 1999
	ptr	II13	IL13-11512	augmentation IgE sérique	Graves 2000
	ptr	II13	IL13Arg130Gln	augmentation IgE sérique	Graves 2000
	ptr	II13	IL13Arg130Gln	augmentation IgE sérique	Graves 2000
	q23	II3	-68C	asthme	Rosenwasser 1995
	q31.1	II3/GM-CSF	II3/GM-CSF 240	eosinophile	Rioux 1998
	q23	II4	IL4 C-590T	asthme atopique de l'enfance	Takabayashi 2000
	q23	II4	-590T	asthme	Rosenwasser 1995
	q23	II4	590T	asthme	Noguchi 1998
	q23	II4	IL4 C-590T	asthme	Noguchi 1998
	q23	II4	II4 C-285T, II4	atopie et asthme	Hook 1999
	q23	II4	C-589T	VEMS diminué	Burkhardt 1999
	q23	II4	IL4 A1	asthme	Chouchane 1999
	q23	II4	C-589T	"probable" asthme	Zhu 2000
	q23	II4	C-589T	rhinitis non-infectieuse	Zhu 2000
	q23	II4	IL4 C-285T	asthme sévère	Hook 1999
	q23	II4	IL4 C-590T	asthme et atopie	Hijazi 2000
	q23	II4	C-589T	asthme	Sandford 2000
	q23	II4	IL4 A-81G	asthme sévère	Hook 1999
	q31.1	II5	II5 -703	eosinophile	Rioux 1998
	q31.1	II5	II5 168	eosinophile	Rioux 1998
	q23	II9	-351C	asthme	Rosenwasser 1995
	q35	LTC4	-444C	asthme	Sanak 1997
6	p23	ET-1	ET-1AB	asthme	Mao 1999
	p23	ET-1	8000	atopie	Holla 1999
	p21.31	HLA	HLADQB1*0501, H	asthme	Bignon 1994
	p21.31	HLA	HLADQB1*0503, H	asthme	Bignon 1994
	p21.31	HLA	HLA types	asthme	Wagatsuma 1976
	p21.31	HLA	HLA-DRB1*08	asthme	Howell 1999
	p21.31	HLA	HLA-DRB1*15	asthme	Howell 1999
	p21.31	HLA	different HLA p	asthme	Wagatsuma 1976
	p21.31	HLABw61	inconnu	asthme	Wang 1988
	p21.3	HLADBR1	inconnu	asthme	Verykaki 1994
	p21.3	HLADBR1	HLADRB1*08/12 t	allergie	Howell 1998
	p21.3	HLADBR1	HLADRB1*08	allergie	Howell 1998
	p21.3	HLADBR1	inconnu	IgE	Ulfrech 1997
	p21.3	HLADBR1	HLADBP1*0301	asthme	Dekker 1997
	p21.3	HLADPB1	HLA DPB1*0201	IgE specific	Hu 2000
	p21.3	HLADPB1	HLADPB1*0401	asthme	Lympany 1993
	p21.3	HLADPB1	HLADPB1*0401	asthme	Lympany 1993
	p21.3	HLADPB1	HLADPB1*0401	asthme	Caraballo 1991

Chromosome	Position	Gène	Mutation	Phénotype	Etudes
6	p21.3	HLADPB1	HLA DPB1*0201	IgE specific	Hu 2000
	p21.3	HLADPB1	HLA DPB1*1301	IgE specific	Hu 2000
	p21.3	HLADPB1	HLA DPB1*0201	IgE specific	Hu 2000
	p21.3	HLADPB1	HLADPB1*0401	asthme	Dekker 1997
	p21.3	HLADQ	DQA1*0103, DQA1	asthme	Lympany 1993
	p21.3	HLADQ	HLADQB1*0301, H	asthme	Perichon 1991
	p21.3	HLADQ	HLADQB1*04	allergie	Howell 1998
	p21.31	HLADQ, HLADP	HLADQB1*0201, H	asthme	Perichon 1991
	p21.1	HLADQB1	HLA polymorphis	asthme	Torio 2000
	p21.1	HLADQB1	HLA polymorphis	non-atopic asthme	Torio 2000
	p21.1	HLADQB1	HLA-DQB1*0103	IgE specific	Hu 2000
	p21.1	HLADQB1	HLA-DQB1*0501	asthme	Horne 2000
	p21.1	HLADQB1	HLA-DQB1*0603	asthme	Horne 2000
	p21.1	HLADQB1	HLADQB1*0701	IgE total	Mansur 1998
	p21.1	HLADQB1	HLA-DQB1*0501	SPT	Donfack 2000
	p21.1	HLADQB1	HLADQB1*0302	asthme	Horne 2000
	p21.31	HLA-DQw2	HLADQw2	asthme	Hsieh 1991
	p21.31	HLA-DQw2	HLADQw2	asthme	Mullarey 1986
	p21.31	HLADR2	inconnu	asthme	Blumenthal 1992
	p21	HLADR4	inconnu	asthme	Aron 1996
	p21	HLADR4	HLADPB1*0101	latex allergie	Rihs 1997
	p21	HLADR4	inconnu	IgE total	Aron 1996
	p21	HLADR4	HLADQB1*0302	latex allergie	Rihs 1997
	p21.31	HLADR7	HLA-DR7	atopie	Senechal 1999
	p21.31	HLADR7	inconnu	asthme	Aron 1996
	p21.31	HLADR7	inconnu	IgE total	Aron 1996
	p21.3	HLADRB	HLADRB*0701	IgE total	Mansur 1998
	p21.3	HLADRB	HLADRB1*05, HLA	asthme	Soriano 1997
	p21.3	HLADRB	HLADRB1*1001	asthme	Lympany 1993
	ptr	HLA-DRB3	HLADRB3*0101	IgE specific	Sparholt 1994
	ptr	hsp 70	allele L, allel	asthme	Aron 1999
	23	LTalpha	LTalphaNcoI*1	asthme	Moffatt 1997
	23	LTalpha	LTalphaNcoI*2	asthme	Hayden 1998
	23	LTalpha	LTalphaNcoI*2	asthme	Albuquerque 1998
	23	LTalpha	LTalphaNcoI*1	atopie	Castro 2000
	p12.3	PAF acetylhydrolase	V279F	asthme	Stafforini 1999
	p12.3	PAF acetylhydrolase	V279F	asthme	Satoh 1999
	p21.1	TAP1	TAP1-A	asthme	Ismail 1997
	p21.1	TAP1	TAP1-D	asthme	Ismail 1997
	6p	TGF81	TGFbeta1 C-509T	IgE	Hobbs 1998
	6p	TGF81	inconnu	IgE	Hobbs 1997
	p21.3	TNF	LTalphaNcoI	atopie	Tay 1999
	p21.3	TNF	TNF-308*2	atopie	Castro 2000
	p21.3	TNF	TNF-308*2	rhinite non-infectieuse	Zhu 2000
	p21.3	TNF	LTalphaNcoI*1	atopie	Tay 1999
	p21.3	TNF	TNF-308*2	asthme	Moffatt 1997
	p21.3	TNF	TNF-308*1	atopie	Tay 1999
	p21.3	TNF	TNF2	HRB	Li 1999
	p21.3	TNF	TNF-308, LTalph	asthme	Tan 1999
	p21.3	TNF	TNF-308	asthme	Chagani 1999
	p21.3	TNF	TNF-308*1	asthme	Albuquerque 1998
	p21.3	TNF	TNF-308*2	asthme	Hayden 1998
	p21.3	TNF	TNF-308*2	"probable asthme"	Zhu 2000
	ptr	TNF, LT	TNF-308, LTalph	atopie	Trabetti 1999
	ptr	TNF, LT, HLA-DRB1	TNF-308*2, LTal	asthme	Moffatt 1999
7	q31.31	CFTR	deltaF508	asthme	Dahl 1998
	q31.31	CFTR	deltaF508	asthme	Schroeder 1995
8	p22	NAT2	NAT2*4, *5, *6,	atopie	Gawronska-Szklarz 1999
10	p11.21	ALOX5	33, 35, 44, 45,	asthme	Drazen 1999
11	ptr	CC16	CC16*38A	asthme	Laing 2000
	ptr	CC16	-38A	asthme	Laing 1998
	ptr	CC16	CC16*38A	asthme	Laing 2000
	q23.1	CC16	-38A	asthme	Laing 1998

Chromosome	Position	Gène	Mutation	Phénotype	Études
11	ptr	FceRIB	manquant	asthme	Martinati 1996
	q23	FceRIB	I181L	asthme	Deichmann 1999
	q23	FceRIB	RsaI in 2*2	asthme	Cox 1998
	q23	FceRIB	RsaI ex7*1	asthme	Cox 1998
	q23	FceRIB	FCER1B -109	asthme	Hizawa 2000
	q23	FceRIB	FCER1B -109	IgE total	Hizawa 2000
	q23	FceRIB	FceRIBbeta Glu23	asthme atopique de l'enfance	Takabayashi 2000
	q23	FceRIB	E237G	"probable" asthme	Zhu 2000
	q23	FceRIB	E237G	asthme	Holla 1999
	ptr	FceRIB	inconnu	asthme	Shirakawa 1994
	ptr	FceRIB	541T, 543G	asthme	Shirakawa 1994
	ptr	FceRIB	547T	asthme	Shirakawa 1994
	q23	FceRIB	E237G	rhinitis non-infectieuse	Zhu 2000
	q23	FceRIB	i2 RsaI	HRB	Trabetti 1998
	q23	FceRIB	inconnu	asthme	Shirakawa 1994
	q23	FceRIB	541T, 543G	asthme	Shirakawa 1994
	q23	FceRIB	547T	asthme	Shirakawa 1994
	q23	FceRIB	6843G	asthme et HRB	Hill 1996
	q23	FceRIB	manquant	asthme	Martinati 1996
	q23	FceRIB	inconnu	asthme	Hill 1995
	q23	FceRIB	Rsa in2*B	asthme	Palmer 1999
	q23	FceRIB	Leu181/Leu 183	asthme	Hijazi 1998
	q23	FceRIB	Glu237Gly	asthme	Ishizawa 1999
	q23	FceRIB	Leu181/Leu 183	IgE	Hizawa 1995
	q23	FceRIB	I181L	asthme	Green 1998
	q23	FceRIB	I181L/V183L, E2	asthme	Wilkinson 1999
	q23	FceRIB	E237G	asthme et atopie	Rohrbach 1998
	q23	FceRIB	I181L, E237G	asthme	Deichmann 1999
	ptr	FceRIB	inconnu	asthme	Hill 1995
	q23	FceRIB	6843G	asthme	Shirakawa 1996
	ptr	FceRIB	FCER1B -109	IgE total	Hizawa 2000
	ptr	FceRIB	FceRIBbeta Glu23	asthme atopique de l'enfance	Takabayashi 2000
	ptr	FceRIB	6843G	asthme et HRB	Hill 1996
	ptr	FceRIB	E237G	rhinitis non-infectieuse	Zhu 2000
	ptr	FceRIB	FCER1B -109	asthme	Hizawa 2000
	ptr	FceRIB	RsaI ex7*1	asthme	Cox 1998
	ptr	FceRIB	RsaI in 2*2	asthme	Cox 1998
	ptr	FceRIB	I181L	asthme	Deichmann 1999
	ptr	FceRIB	Rsa in2*B	asthme	Palmer 1999
	ptr	FceRIB	Glu237Gly	asthme	Ishizawa 1999
	ptr	FceRIB	i2 RsaI	HRB	Trabetti 1998
	ptr	FceRIB	E237G	"probable" asthme	Zhu 2000
	ptr	FceRIB	E237G	asthme	Holla 1999
	ptr	FceRIB	Leu181/Leu 183	asthme	Hijazi 1998
	ptr	FceRIB	Leu181/Leu 183	IgE	Hizawa 1995
	ptr	FceRIB	I181L	asthme	Green 1998
	ptr	FceRIB	I181L/V183L, E2	asthme	Wilkinson 1999
	ptr	FceRIB	E237G	asthme et atopie	Rohrbach 1998
	ptr	FceRIB	I181L, E237G	asthme	Deichmann 1999
	ptr	FceRIB	6843G	asthme	Shirakawa 1996
q13	GSTP1	GSTP1	GSTP1 Ile105Val	asthme	Fryer 2000
q13	GSTP1	GSTP1	GSTP1 Ile105Val	atopic	Fryer 2000
q13	GSTP1	GSTP1	GSTP1 Ile105Val	HRB	Fryer 2000
q13	GSTP1	GSTP1	GSTP1 Ile105Val	obstruction bronchique	Fryer 2000

Chromosome	Position	Gène	Mutation	Phénotype	Etudes
11	ptr	HTm4, FceRIB	HTm4, FceRIB	asthme	Adra 1999
12	q24.21	ALDH2	non donné	asthme	Takao 1998
	q24.22	NNOS	NNOS exon29	asthme	Grasemann 2000
	q24.22	NNOS	NNOS 6	asthme	Grasemann 1998
	q24.22	NNOS	non applicable	asthme	Grasemann 1998
12	q24.22	NNOS	NNOS 183	asthme	Gao 2000
	q24.22	NNOS	NNOS exon29	asthme	Grasemann 1999
	12q13	STAT6	G2964A	asthme	Gao 2000
	12q13	STAT6	G2964A	asthme de l'enfance et de l'adulte	Gao 2000
13	q22.2	ET-RB	ET-RA AB	asthme	Mao 1999
14	q32.31	IGH constant region	inconnu	atopie	Walter 1990
	q32.11	IGHG	G3m(b/b), G1m(f)	IgE	Oxelius 1998
	ptr	MCC	BstX1 restricti	dermatite	Forrest 1999
	ptr	MCC	MCC-BB	eczéma	Tanaka 1999
	ptr	MCC	MCC-BB	dermatite	Kawashima 1998
	ptr	MCC	BstXI	IgE	Mao 1998
	q11.1	MCC	BstX1 restricti	dermatite	Forrest 1999
	q11.1	MCC	MCC-BB	eczéma	Tanaka 1999
	q11.1	MCC	MCC-BB	dermatite	Kawashima 1998
16	q11.1	MCC	BstXI	IgE	Mao 1998
	q31.2	Pi	MS	HRB	Townley 1990
	ptr	FMF	inconnu	protection contre l'asthme	Danon 1990
	ptr	FMF	inconnu	protection contre l'asthme	Brenner-Ullman 1994
	q22.2	HP	Hp2-1	protection contre l'asthme	Frohlander 1989
	p12.1	IL4R	Il4R Ile50Val	atopie	Ober 2000
	p12.1	IL4R	1902G	IgE	Hershey 1997
	p12.1	IL4R	1902G	dermatite	Hershey 1997
	p12.1	IL4R	1902G	atopie	Hershey 1997
	p12.1	IL4R	Ile50Val	asthme	Mitsuyasu 1998
	p12.1	IL4R	non donné	asthme	Yandava 1998
	p12.1	IL4R	Ile50Val	asthme	Noguchi 1999
	p12.1	IL4R	Q576R	asthme	Noguchi 1999
	p12.1	IL4R	S503P, Q576R	diminution de la concentration d'IgE	Kruse 1999
	p12.1	IL4R	Q576R	asthme	Rosa-Rosa 1999
16	p12.1	IL4R	Arg576Gln	dermatite	Forrest 1999
	p12.1	IL4R	Il4R Q576R	atopie	Kruse 1999
	p12.1	IL4R	Q576R	asthme ou dermatite	Dupre 2000
	p12.1	IL4R	Il4R Glu375Ala	atopie	Ober 2000
	p12.1	IL4R	Il4RCys406Arg	atopie	Ober 2000
	p12.1	IL4R	Il4RGlu375Ala	asthme	Ober 2000
	p12.1	IL4R	Il4RCys406Arg	asthme	Ober 2000
	p12.1	IL4R	Q576R	asthme	Malerba 1999
	p12.1	IL4R	Il4R Q576R	atopie	Tay 1999
	p12.1	IL4R	Il4R Gln51Arg	dermatite	Oiso 2000
	p12.1	IL4R	Il4R Ile50Val	dermatite	Oiso 2000
	p12.1	IL4R	Il4R Glu375Ala	dermatite	Oiso 2000
	p12.1	IL4R	Il4R Cys406Arg	dermatite	Oiso 2000
	p12.1	IL4R	Il4R Ser411Glu	dermatite	Oiso 2000
	p12.1	IL4R	Il4R Ser761Pro	dermatite	Oiso 2000
	p12.1	IL4R	Il4R S503P	atopie	Kruse 1999
17	q23.1	ACE	ACE I/D, T235M	asthme	Nakahama 1999
	q23.1	ACE	II, ID, DD	atopie	Holla 1999
	q23.1	ACE	II, ID, DD	asthme	Tomita 1999
	q23.1	ACE	DD	asthme	Benesiano 1997
	p12	RANTES	G-401A	dermatite	Nickel 2000
	q21.1	SCYA11	inconnu	atopie	Lilly 1997
19	ptr	C3	C3F	asthme	Srivastava 1985
20	q13.11	ADA1	ADA-1	asthme	Ronchetti 1984

ANNEXE C

**A) QUESTIONNAIRE DÉTAILLÉ SUR L'ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL
ET RESPIRATOIRE DU PARTICIPANT ORIGINAIRE DU
SAGUENAY-LAC-ST-JEAN (SLSJ)**

-UNITÉ DE RECHERCHES CLINIQUES DU COMPLEXE HOSPITALIER DE LA SAGAMIE-
 -INSTITUT INTERUNIVERSITAIRE DE RECHERCHES SUR LES POPULATIONS-
 -CENTRE D'ÉTUDE DU GÉNOME, HÔPITAL GÉNÉRAL DE MONTRÉAL-
 -WHITEHEAD INSTITUTE, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS-

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DE LA CONDITION RESPIRATOIRE

Ce questionnaire est distribué à toute personne participant à cette étude et a pour but de mettre en relation la perception que vous avez face à votre condition respiratoire aux résultats que nous obtiendrons lors des analyses de celle-ci.

Nous vous demandons donc de répondre au questionnaire, donné par la personne responsable de cette étude, suivant le meilleur de vos connaissances. En ce sens, la personne ressource pourra, dans la plupart des cas, répondre à vos questions. Si vous estimatez qu'une ou plusieurs questions ne décrivent pas votre condition de façon adéquate, sentez-vous libre d'ajouter vos commentaires afin de clarifier la réponse que vous donnerez.

Renseignement généraux

Date: ___ / ___ / ___
 Jr Ms An

Numéro : _____
 (complété par le chercheur)

Nom : _____

Prénom : _____

Sexe : _____ Âge : _____

Date de naissance : _____
 Jr Ms An

Acte de mariage : Lieu _____ Date du mariage : _____
 Jr Ms An

Adresse : _____
 # civil, nom de la rue, # App.

ville, province, pays

Code postal

No. de téléphone à la maison : (____) ____ - ____

Autre no. où l'on peut vous joindre : (____) ____ - ____

CARACTÉRISTIQUE DE VOTRE CONDITION RESPIRATOIRE PASSÉE ET ACTUELLE

1- À votre connaissance avez-vous déjà eu des problèmes ou des maladies respiratoires?

Si oui, lesquels : _____
 À quel âge (environ) : _____
 Sont-ils encore présents : _____

2- AVEZ-VOUS DÉJÀ FAIT DE L'ASTHME? OUI _____ NON _____

oui: Début (âge) _____
 Fin (âge) _____

4- Un médecin vous-a-t-il dit que vous étiez asthmatique? oui _____ non _____

Votre asthme était :
 Très léger _____ Léger _____ modéré _____ sévère _____ très sévère _____

5- De quelle manière caractériseriez-vous votre asthme aujourd'hui?

Très léger _____ Léger _____ modéré _____ sévère _____ très sévère _____

6- Quel traitement avez-vous déjà pris ou, prenez-vous encore pour votre asthme?

7- Lesquels des facteurs suivants pouvaient (inscrire P pour passé), peuvent (inscrire A pour actuel) déclencher votre asthme?

	oui	non	
Animaux	_____	_____	Lesquels: _____
Poussière	_____	_____	
Odeurs fortes	_____	_____	
Air froid	_____	_____	
Infections	_____	_____	
Exercice	_____	_____	
Aspirine	_____	_____	
Autres	_____	_____	Lesquels: _____

Est-ce que votre asthme était ou est pire lors d'une saison particulière?

Si oui, laquelle : _____

8- Avez-vous des allergies? oui _____ non _____ (si non, passez à la question 8)

Si oui, à quoi êtes-vous allergique?

	oui	non	
Animaux	_____	_____	Lesquels? _____
Poussière	_____	_____	
Air froid	_____	_____	
Aspirine	_____	_____	
Pollens	_____	_____	des : arbres _____, graminées _____, herbe à poux _____
Autres	_____	_____	Lesquels? _____

Parmi les symptômes énumérés ci-dessous, lesquels avez-vous déjà eu?

	oui	non	
Yeux qui piquent ou qui coulent	_____	_____	
Essoufflement	_____	_____	
Toux	_____	_____	
Nez qui coule	_____	_____	
Éternuements	_____	_____	
Sillements ou sifflements	_____	_____	
Oppression à la poitrine	_____	_____	
Autres	_____	_____	lesquels : _____ _____ _____

Est-ce que votre allergie était ou est pire lors d'une saison particulière?

Si oui, laquelle : _____

Quels traitements avez-vous pris pour vos allergies?

	oui	non	
Antihistaminique (Seldane, Claritin, etc.)	_____	_____	
lesquels : _____			

Vaccins désensibilisants _____ quand : _____

8- Prenez-vous d'autres médicaments régulièrement à part ceux précédemment mentionnés?

Lesquels :

Pour quelle(s) raison(s) :

9- Y a-t-il des asthmatiques dans votre famille

(père, mère, frères, soeurs, enfants)?

oui _____ non _____

Qui : _____

10- Y a-t-il des personnes allergiques dans votre famille

(père, mère, frères, soeurs, enfants)?

oui _____ non _____

Qui : _____

DESCRIPTION DES SYMPTÔMES ACTUELS

TOUX

Toussez-vous habituellement : **oui** **non**

le matin en hiver? _____ .
 en été? _____ .

pendant d'autres périodes de la journée en hiver?
 en été? _____ .

la plupart des jours et/ou des nuits
 au moins trois mois par année? _____ .

Depuis combien de temps avez-vous cette toux? _____ ans _____ mois

EXPECTORATIONS

Ramenez-vous habituellement des sécrétions (crachats) qui viennent de la poitrine:
oui non

en vous levant le matin? _____ .
 d'autres périodes de la journée ou de la nuit? _____ .
 au moins trois mois par année? _____ .

Depuis combien de temps produisez-vous ces sécrétions? _____ ans _____ mois

ESSOUFFLEMENT

Devez-vous diminuer vos activités, par rapport à des gens de votre âge, à cause d'un manque de souffle? **oui** **non**

si oui, depuis combien de temps? _____ ans _____ mois

SILLEMENT

Vous arrive-t-il parfois d'entendre des sifflements ou des sillements dans la poitrine en respirant? **oui** **non**

si oui, depuis combien de temps? _____ ans _____ mois

INFECTIONS

Quand vous avez un rhume ou une grippe ou une infection respiratoire, est-ce qu'habituellement : **oui** **non**

vous toussez plus que la plupart des gens? _____ .
 vous avez des sifflements (ou sillements)? _____ .
 vous ressentez une oppression dans la poitrine? _____ .
 vous commencez à être essoufflé? _____ .

Combien de "grippes" ou rhumes faites-vous par année? _____

Ont-elles surtout lieu l'hiver _____ l'été _____ n'importe quand _____

À quand remonte votre dernier rhume _____ ans _____ mois

À quand remonte votre dernière grippe _____ ans _____ mois

ENVIRONNEMENT**QUAND VOUS ÊTES DANS UNE PIÈCE OU UN ENDROIT**

**où il y a beaucoup de fumée (la fumée de cigarette par exemple),
est-ce que vous :** oui non

toussez?

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

avez des sifflements (sillements)?

ressentez une oppression dans la poitrine?

êtes essoufflé?

**où il y a de la poussière, des animaux ou près des plumes, ou encore quand vous êtes près
des arbres, sur la pelouse, ou, lorsqu'il y a beaucoup de pollen dans l'air, est-ce que vous :**

oui non

toussez?

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

avez des sifflements (sillements)?

ressentez une oppression dans la poitrine?

êtes essoufflé?

avez le nez qui coule ou des éternuements?

avez les yeux qui piquent ou qui coulent?

avez des irritations ou devenez plaqué?

EXERCICE ET AIR FROID

**Quand vous faites de l'exercice, un travail difficile ou que vous respirez de l'air froid et sec
l'hiver, est-ce que vous :** oui non

toussez?

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

avez des sifflements (sillements)?

ressentez une oppression dans la poitrine?

êtes essoufflé?

EXPOSITION À LA MAISON

Avez-vous des animaux domestiques? oui non

si oui, lesquels? _____

depuis combiens de temps? _____ ans _____ mois

Avez-vous du tapis à la maison? oui non

dans votre chambre à coucher? oui non

Avez-vous des draps santé? oui non

DESCRIPTION DES SYMPTÔMES PARFOIS, OU DÉJÀ RESSENTIS :

Lorsque vous faites de l'exercice, êtes exposé à des irritants respiratoires ou êtes exposé à une substance à laquelle vous êtes allergique, ressentez-vous alors les sensations décrites par les phrases suivantes :

	oui	non
1- Ma respiration ne va pas jusqu'au bout	_____	_____
2- Ma respiration est haletante	_____	_____
3- Ma respiration est plus rapide	_____	_____
4- Ma respiration demande un effort	_____	_____
5- Ma respiration est difficile	_____	_____
6- Ma respiration est laborieuse	_____	_____
7- Ma respiration est superficielle	_____	_____
8- Ma respiration est limitée	_____	_____
9- Ma respiration demande plus de concentration	_____	_____
10- Je me sens étouffé	_____	_____
11- J'ai besoin d'air	_____	_____
12- Je ne peux pas prendre une respiration profonde	_____	_____
13- Je me sens essoufflé	_____	_____
14- Je sens une oppression à la poitrine	_____	_____
15- Je sens un blocage de ma respiration	_____	_____
16- Je me sens suffoquer	_____	_____
17- Je sens un serrement dans la poitrine	_____	_____
18- Je sens que je respire plus fort	_____	_____
19- Je manque d'air	_____	_____
20- Autres (description détaillée) : _____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

Avez-vous déjà fait :

	oui	non
- du rhume des foins?	_____	_____
- de l'eczéma?	_____	_____
- de l'urticaire?	_____	_____
- de la bronchite chronique?	_____	_____
- de l'emphysème?	_____	_____
- une infection respiratoire?	_____	_____
si oui, quand : _____	_____	_____
- autre problème de santé?	_____	_____
si oui, lequel ou lesquels? _____	_____	_____
_____	_____	_____

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Est-ce que votre père, mère, ou l'un de vos frères, soeurs ou enfants, fait ou a déjà fait :
oui non

- | | | |
|----------------------------|-------|-------|
| de l'asthme? | _____ | _____ |
| de l'allergie? | _____ | _____ |
| de la rhinite? | _____ | _____ |
| de l'eczéma? | _____ | _____ |
| de l'urticaire? | _____ | _____ |
| de la bronchite chronique? | _____ | _____ |
| de l'emphysème? | _____ | _____ |
| de la tuberculose? | _____ | _____ |
| ou autres (précisez) | _____ | |

TABAGISME

Avez-vous déjà fumé? _____oui _____non

si oui, combien de cigarette par jour combien de temps _____
 cigarette par jour _____ combien de temps _____
 marijuana par jour _____ combien de temps _____

si vous avez arrêté, depuis combien de temps ? _____

Êtes-vous exposé(e) à la fumée de tabac d'autres personnes autour de vous?

À la maison	_____oui	_____non	
Au travail	_____oui	_____non	
Ailleurs (fréquent)	_____oui	_____non	précisez où? _____

Quelle est votre occupation ? _____

**B) QUESTIONNAIRE DÉTAILLÉ SUR L'ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL
ET RESPIRATOIRE DU PARTICIPANT ORIGINAIRE DE LA RÉGION
MÉTROPOLITAINE DE QUÉBEC**

-UNITÉ DE RECHERCHES CLINIQUES DE L'HÔPITAL LAVAL-
-CENTRE D'ÉTUDE DU GÉNOME, HÔPITAL GÉNÉRAL DE MONTRÉAL-
-WHITEHEAD INSTITUTE, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS-

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DE LA CONDITION RESPIRATOIRE

Ce questionnaire est distribué à toute personne participant à cette étude et a pour but de mettre en relation la perception que vous avez face à votre condition respiratoire aux résultats que nous obtiendrons lors des analyses de celle-ci.

Nous vous demandons donc de répondre au questionnaire, donné par la personne responsable de cette étude, suivant le meilleur de vos connaissances. En ce sens, la personne ressource pourra, dans la plupart des cas, répondre à vos questions. Si vous estimatez qu'une ou plusieurs questions ne décrivent pas votre condition de façon adéquate, sentez-vous libre d'ajouter vos commentaires afin de clarifier la réponse que vous donnerez.

Renseignement généraux

Date: _____ / _____ / _____
 An Ms Jr

Numéro : _____
 (complété par le chercheur)

Nom : _____

Prénom : _____

Sexe : _____ Âge : _____

Date de naissance : _____ / _____ / _____
 Jr Ms An

Acte de mariage : Lieu _____ Date du mariage : _____ / _____ / _____
 Jr Ms An

Adresse : _____
 # civile, nom de la rue, # App.

ville, province, pays

Code postal

No. de téléphone à la maison : (____) _____ - _____

Autre no. où l'on peut vous joindre : (____) _____ - _____

CP₂₀ métacholine (si connue) : _____ (Date: _____ / _____ / _____)
 An Ms Jr

Tests cutanés d'allergie :	animaux	_____
(cocher si positif)	acariens	_____
	herbacées	_____
	arbres	_____
	moisissures	_____

CARACTÉRISTIQUE DE VOTRE CONDITION RESPIRATOIRE PASSÉE ET ACTUELLE

1- À votre connaissance avez-vous déjà eu des problèmes ou des maladies respiratoires?

Si oui, lesquels : _____
À quel âge (environ) : _____
Sont-ils encore présents : _____

2- AVEZ-VOUS DÉJÀ FAIT DE L'ASTHME? OUI _____ NON _____

oui: Début (âge) _____
 Fin (âge)

3- Un médecin vous-a-t-il dit que vous étiez asthmatique? oui _____ non _____

4- De quelle manière caractériseriez-vous votre asthme aujourd’hui?

Très léger Léger modéré sévère très sévère

**5- Quel traitement avez-vous déjà pris ou, prenez-vous encore pour votre asthme?
(nom du produit et dose quotidienne)**

6- Lesquels des facteurs suivants pouvaient (inscrire P pour passé), peuvent (inscrire A pour actuel) déclencher votre asthme?

	oui	non	
Animaux	_____	_____	Lesquels: _____
Poussière	_____	_____	
Odeurs fortes	_____	_____	
Air froid	_____	_____	
Infections	_____	_____	
Exercice	_____	_____	
Aspirine	_____	_____	
Autres	_____	_____	Lesquels: _____

Est-ce que votre asthme était ou est pire lors d'une saison particulière?

Si oui, laquelle : _____

7- Avez-vous des allergies? Oui non (si non, passez à la question 8)

Si oui, à quoi êtes-vous allergique?

oui non

Animaux	_____	_____	Lesquels? _____
Poussière	_____	_____	
Aspirine	_____	_____	
Pollens	_____	_____	des : arbres _____, graminées _____, herbe à poux _____
Autres	_____	_____	Lesquels? _____

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS**8- Avez-vous déjà fait :**

- | | oui | non |
|---|------------|------------|
| - du rhume des foins? | ____ | ____ |
| - de l'eczéma? | ____ | ____ |
| - de l'urticaire? | ____ | ____ |
| - de la bronchite chronique? | ____ | ____ |
| - de l'emphysème? | ____ | ____ |
| - une infection respiratoire?
si oui, quand : _____ | ____ | ____ |
| - autre problème de santé?
si oui, lequel ou lesquels? _____

_____ | ____ | ____ |

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX**9- Est-ce que votre père, mère, ou l'un de vos frères, soeurs ou enfants, fait ou a déjà fait :**

- | | oui | non |
|----------------------------|------------|------------|
| de l'asthme? | ____ | ____ |
| de l'allergie? | ____ | ____ |
| de l'eczéma? | ____ | ____ |
| de l'urticaire? | ____ | ____ |
| de la bronchite chronique? | ____ | ____ |
| de l'emphysème? | ____ | ____ |
| de la tuberculose? | ____ | ____ |
| ou autres (précisez) _____ | | |

Animaux à la maison :

Statut de fumeur :

Problème de santé majeur :

Occupation principale :

ANNEXE D

RÉSULTATS OBTENUS À L'AIDE D'UN *TDT TEST* POUR LA COHORTE RÉDUITE DE LA RÉGION MÉTROPOLITAINE DE QUÉBEC

Allèles		Asthme	Atopie	HRB
270/120/100	T/NT	11/13	9/11	11/13
	% transmis	45,8	45,0	45,8
227/120/280	T/NT	6/4	6/2	6/4
	% transmis	60,0	75,0	60,0
270/100/280	T/NT	3/4	2/4	3/4
	% transmis	42,9	33,3	42,9
270/120/238	T/NT	4/3	3/3	4/3
	% transmis	57,1	50,0	57,1

Légende

T: transmis

NT:non-transmis

ANNEXE E

CALCUL DE PUISSANCE STATISTIQUE

La justification de la taille de l'effectif se retrouve dans la table 1 où l'on retrouve le calcul de puissance statistique simulé par le Dr Mark S. Daly (*Whitehead Institute*) pour tester 100 polymorphismes utilisant un modèle multiplicatif. Le pouvoir requis pour détecter une association significative est dépendant du risque relatif attribué au génotype, de la fréquence allélique mesurée dans la population et de la taille de l'échantillon. Les situations correspondantes à la détection d'une association significative sont présentées en caractères gras dans la table et suggèrent qu'un échantillon de 200 personnes devrait permettre l'établissement d'une association significative (à 50% et 95% de puissance).

50% de puissance statistique						
GRR	Allèle- Fréquence de l'allèle de risque					
	0,01	0,05	0,1	0,25	0,5	0,75
4	274	64	39	25	28	48
3	491	111	64	39	40	66
2	1470	319	177	97	88	138
1,5	4908	1045	566	292	245	361

95% de puissance statistique						
GRR	Allèle- Fréquence de l'allèle de risque					
	0,01	0,05	0,1	0,25	0,5	0,75
4	611	140	83	53	58	104
3	1098	245	140	84	85	145
2	3296	713	394	215	194	307
1,5	11016	2341	1266	652	545	806

GRR = Risque relatif attribué au génotype