UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI

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

Par

KELTOUMA OUHNA

ANALYSE GÉNÉALOGIQUE DE FAMILLES APPARENTÉES À UN OU PLUSIEURS ASTHMATIQUES DANS LA POPULATION DU SAGUENAY

Octobre 2001

©Keltouma Ouhna

Bibliothèque
Paul-Émile-Boulet

UQAC
Université du Québec
à Chicoutimi

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 acceptation 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

Ce mémoire s'inscrit au sein d'une étude génétique de l'asthme dans la population du Saguenay. L'objectif principal de ce travail est de vérifier si les familles avec une histoire familiale d'asthme et des sous-groupes d'asthmatiques atteints des conditions respiratoires reliées à l'asthme présentent des caractéristiques particulières du point de vue de la consanguinité et de l'apparentement et de vérifier la présence d'ancêtres spécifiques aux familles présentant cette maladie. Les reconstitutions généalogiques ont révélé des niveaux de consanguinité et d'apparentement moins élevés chez les cas que chez les groupes témoins. Parmi les cas, on a cependant trouvé un apparentement et une consanguinité plus élevés dans le sous-groupe des individus atteints d'hyperréactivité bronchique que dans les autres sous-groupes. L'analyse du recouvrement et de la contribution génétique ont montré l'absence d'ancêtres communs spécifiques aux familles d'asthmatiques au Saguenay.

Keltouma Ouhna

Hélène Vézina

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à mes co-directrices de maîtrise Dr. Hélène Vézina et le Dr. Catherine Laprise qui ont dirigé mes recherches, pour leur encouragement et leur aide, et qui ont mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour mener à bien ce projet de recherche.

Mes remerciements vont également au Dr. Jacques Massé et Dr Thomas J. Hudson pour avoir accepté de lire et de juger ce travail.

Je voudrais également remercier l'équipe du Projet BALSAC et plus particulièrement Michèle Jomphe et France Néron qui m'ont aidée pour les reconstitutions et les analyses généalogiques.

Je désire également remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

TABLE DES MATIÈRES

RESUMÉ II

REMERCIEMENTS III

TABLE DES MATIÈRES IV

LISTE DES TABLEAUX VII

LISTE DES FIGURES VIII

LISTE DES ABRÉVIATIONS X

INTRODUCTION 1

CHAPITRE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE ET PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

1.1 Définitions 3
1.1.1 L'asthme 3
1.1.2 L'atopie 4
1.1.3 Relation entre l'atopie et l'asthme 4

1.2 Épidémiologie descriptive 5
1.2.1 Prévalence et sévérité 5
1.2.2 Mortalité 5

1.3 Facteurs prédisposant au développement de l'asthme 5
1.3.1 Facteurs environnementaux 5
1.3.2 Facteurs socio-démographiques 6

1.4 Inflammation des voies aériennes 6
1.4.1 Infiltrat cellulaire 7
1.4.2 Desquamation de l'épithélium bronchique 8
1.4.3 Déposition de collagène sous-épithéliale 9

1.5 Génétique de l'asthme 9
1.5.1 Étude de la prévalence familiale 9

1.5.2 Études de couples de jumeaux 10
1.5.3 Analyse de ségrégation familiale 10
1.5.4 Gènes candidats 11

1.6 Études généalogiques réalisées dans un contexte d'épidémiologie génétique 13

1.7 Objectifs de l'étude 17

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET MÉTHODES

2.1 La région et la population de l'étude 19

2.2 Recrutement et évaluation clinique 21
2.2.1 Questionnaire 21
2.2.2 Mesure des débits expiratoires 22
2.2.3 Mesure des débits de pointe 22
2.2.4 Test de provocation bronchique à la métacholine 22
2.2.5 Tests cutanés d'allergie 23
2.2.6 Prélèvement sanguin 23
2.2.7 Données recueillies 24

2.3 Description de l'échantillon global et des sous-groupes 24
2.3.1 Échantillon global 24
2.3.2 Sous-groupes 26
2.3.2.1 Selon le phénotype de l'individu 26
2.3.2.2 Selon le phénotype de l'individu et ses antécédents familiaux 26

2.4 Formation des groupes témoins 26

2.5 Reconstitution des généalogies 27

2.5.1 Étapes de la reconstitution des généalogies 27
2.5.2 Sources 29
2.5.2.1 Fichier-réseau BALSAC 29
2.5.2.2 Autres sources 30

2.6 L'analyse descriptive des généalogies 31
2.6.1 La description des ascendances 31
2.6.2 Profondeur généalogique 31
2.6.3 Les complétudes 32
2.6.4 Implexe 33

2.7 Les analyses de consanguinité et d'apparentement 33
2.7.1 La consanguinité : 33
2.7.2 L'apparentement 34

2.8 Contribution génétique 36

2.9 Recouvrement des ancêtres 37

CHAPITRE 3 RÉSULTATS ET DISCUSSION

3.1 Caractéristiques des généalogies 39
3.1.1 Complétudes 39
3.1.2 Implexe 45
3.1.3 Profondeur généalogique des ascendances 45

3.2 Consanguinité 45
3.2.1 Ensemble des cas et des témoins 48
3.2.2 Sous-groupes 50

3.3 Apparentement 50
3.3.1 Ensemble des cas et des témoins 56
3.3.2 Sous-groupes 59

3.4 Ancêtres communs 64

CONCLUSION 71

RÉFÉRENCES 73

ANNEXE A 83

ANNEXE B 86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 Différentes localisations chromosomiques reliées à l'asthme 14

Tableau 2.1 Les différents groupes de l'étude 28

Tableau 3.1 Paramètres descriptifs des généalogies dans le groupe des cas 40

Tableau 3.2 Paramètres descriptifs des généalogies dans le groupe des témoins 1 41

Tableau 3.3 Paramètres descriptifs des généalogies dans le groupe des témoins 2 42

Tableau 3.4 Coefficients moyens de consanguinité dans les différents groupes et à diverses profondeurs générationnelles 47

Tableau 3.5 Coefficients moyens d'apparentement dans les différentes groupes et à diverses profondeurs générationnelles 55

Tableau 3.6 Distribution des ancêtres selon le nombre de généalogies où ils apparaissent 65

Tableau 3.7 Couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants des cas asthmatiques 67

Tableau 3.8 Couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants hyperréacteurs avec histoire familiale de l'hyperréactivité bronchique 68

Tableau 3.9 Couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants atopiques avec histoire familiale d'atopie 69

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 Localisation de la région d'étude 20

Figure 2.2 Répartition des sujets selon l'âge et le sexe 25

Figure 3.1 Complétudes par génération pour les généalogies des groupes des cas, des témoins 1 et des témoins 2 44

Figure 3.2 Relation entre la profondeur moyenne des généalogies et le nombre total d'ancêtres retrouvés 46

Figure 3.3 Relation entre la profondeur moyenne des généalogies et le nombre total d'ancêtres distincts 46

Figure 3.4 Consanguinité chez l'ensemble des cas et des témoins 49

Figure 3.5 Consanguinité chez les différents sous-groupes selon le phénotype respiratoire du proposant 51

Figure 3.6 Consanguinité chez les différents sous-groupes selon le phénotype respiratoire et les antécédents familiaux du proposant 52

Figure 3.7 Comparaison de la consanguinité chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de l'hyperréactivité bronchique 53

Figure 3.8 Comparaison de la consanguinité chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de l' atopie 53

Figure 3.9 Comparaison de la consanguinité chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de la sensibilisation aux allergènes intérieurs 54

Figure 3.10 Comparaison de la consanguinité chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de la sensibilisation aux allergènes extérieurs 54

Figure 3.11 Apparentement intragroupe chez l'ensemble des cas et des témoins 57

Figure 3.12 Apparentement intergroupe entre les cas et les témoins 58

Figure 3.13 Apparentement chez les différents sous-groupes selon le phénotype respiratoire du proposant 60

Figure3.14 Apparentement chez les différents sous-groupes selon le phénotype respiratoire et les antécédents familiaux du proposant 61

Figure 3.15 Comparaison de l'apparentement chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de l'hyperréactivité bronchique 62

Figure 3.16 Comparaison de l'apparentement chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de l'atopie 62

Figure 3.17 Comparaison de l'apparentement chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de la sensibilisation aux allergènes intérieurs 63

Figure 3.18 Comparaison de l'apparentement chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de la sensibilisation aux allergènes extérieurs 63

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN :	Acide désoxyribonucléique
C_x :	Complétude à la génération x
CC_x :	Complétude cumulée à la génération x
CHS :	Complexe hospitalier de la Sagamie
CP_{20} :	Concentration d'histamine ou de métacholine induisant une chute de 20 % du VEMS
CG :	Contribution génétique
FcεRI-β :	La chaîne bêta du récepteur à haute affinité pour les IgE
HLA :	Complexe majeur d'histocompatibilité humain
HRB :	Hyperréactivité bronchique
Ig :	Immunoglobuline
IL :	Interleukine
I_x :	Implexe à la génération x
MIT :	« Massachusetts Institute of Technology »
P :	Profondeur généalogique
VEMS :	Volume expiratoire maximal en une seconde
TNF :	Facteur onconécrosant

INTRODUCTION

L'asthme est cliniquement défini par une augmentation de la réponse de la trachée et des bronches à un ensemble de stimuli et dont les principaux symptômes sont, une oppression bronchique, sifflements et toux (American Thoracic Society, 1987). Les études épidémiologiques réalisées situent la prévalence de l'asthme dans la population générale entre 7 et 10 % chez l'enfant et entre 5 et 10 % chez l'adulte (Boulet et *al.*, 1989).

De nombreuses études ont permis de confirmer une composante génétique dans l'asthme (Edfors-Lubs, 1971; Laprise et Boulet, 1996; Laitinen et *al*, 1998). Ces études suggèrent que le déterminisme génétique de l'asthme ne correspond pas à un modèle de transmission simple monogénique mais bien que les facteurs héréditaires prédisposant à cette affection sont présents sur plusieurs chromosomes.

L'asthme est considéré comme une affection multifactorielle qui apparaît suite à l'influence de facteurs environnementaux chez les individus génétiquement prédisposés (Godard et *al.*, 2000). En raison de la grande hétérogénéité phénotypique observée dans l'asthme, la mise en évidence des gènes associés à cette affection est optimisée par l'étude d'une population avec effet fondateur. La population du Saguenay[1] constitue une population très intéressante pour ce type d'analyse étant donné les caractéristiques de son histoire démographique.

Ce projet de recherche s'inscrit au sein d'une étude d'épidémiologie génétique de l'asthme dans la population du Saguenay présentement en cours à l'Unité de recherche du Complexe hospitalier de la Sagamie à Chicoutimi. L'objectif principal de ce travail est de vérifier si les généalogies des sujets atteints présentent des caractéristiques particulières du point de vue de

[1] : Le nom Saguenay réfère ici à l'ensemble du territoire régional (Saguenay et Lac-Saint-Jean)

la consanguinité et de l'apparentement et de vérifier la présence d'ancêtres communs spécifiques pour la maladie.

Ce mémoire est divisé en trois parties. Le premier chapitre présente une vue globale des différents travaux réalisés sur l'asthme et un aperçu des études généalogiques effectuées sur les maladies héréditaires dans la population québécoise.

Le deuxième chapitre comprend la méthodologie suivie pour atteindre les objectifs de l'étude. Ceci consiste à décrire la population de l'étude et les sources utilisées pour la reconstitution généalogique ainsi que les méthodes utilisées pour effectuer les analyses de consanguinité, d'apparentement, de recouvrement et de contribution génétique.

Le dernier chapitre comporte : i) Les caractéristiques des généalogies qui comprennent les résultats de profondeur généalogique, de complétude et d'implexe; ii) Les résultats et les analyses des coefficients d'apparentement et de consanguinité dans les différents groupes de l'étude; iii) Les résultats et les analyses du recouvrement et de la contribution génétique des ancêtres communs aux asthmatiques.

CHAPITRE 1

REVUE DE LA LITTÉRATURE ET PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

L'asthme constitue un problème de santé important au Québec (Boulet, 1997). Cette maladie est caractérisée comme une affection multifactorielle qui apparaît suite à l'influence de facteurs environnementaux chez les individus génétiquement prédisposés (Duffy, 1997). En raison de la grande hétérogénéité phénotypique observée dans l'asthme, la mise en évidence de gènes associés à cette affection sera optimisée par l'étude d'une population avec effet fondateur. La population du Saguenay constitue une population cible pour ce type d'analyse étant donné les caractéristiques de son histoire démographique.

1.1 Définitions

1.1.1 L'asthme

L'asthme est un désordre inflammatoire des voies aériennes caractérisé par une hyperréactivité des bronches et dont les principaux symptômes sont, une oppression bronchique, sifflements et toux (American Thoracic Society, 1987). La principale manifestation physiologique de cette hyperréactivité bronchique est l'obstruction bronchique réversible soit spontanément, soit après l'utilisation d'un bronchodilatateur.

L'hyperréactivité bronchique (HRB) n'est pas spécifique à l'asthme et elle existe dans d'autres affections comme, par exemple, la bronchite chronique obstructive et la rhinite allergique (Cockroft et Hargreave, 1991). Enfin, des études ont montré qu'il existait également des individus sains ayant des voies aériennes hyperréactives (Pattemore et *al.*, 1990). On parlera alors d'HRB asymptomatique. L'HRB asymptomatique est une réaction bronchique anormale ou exagérée, de type bronchoconstriction, suite à l'exposition à des stimuli naturels tels le froid et l'exercice ou à des stimuli physiques ou chimiques tel la métacholine.

1.1.2 L'atopie

L'atopie est une affection généralement définie par la tendance à développer des anticorps de type immunoglobulines (Ig) E contre des allergènes communs (Ishizaka et Ishizaka, 1971). Phénotypiquement, l'atopie se caractérise par une ou plusieurs réponses aux tests cutanés d'allergie conjointement à une élévation des IgE sériques totaux (Pepys et *al.*, 1975).

1.1.3 Relation entre l'atopie et l'asthme

Plusieurs études démontrent une étroite association entre l'asthme et l'atopie. Des études ont évalué qu'environ 75 % des sujets asthmatiques sont atopiques (Montgomery, 1988), d'autres études ont établi une relation étroite entre le degré de l'HRB et l'intensité de la réponse cutanée aux tests d'allergies à l'aide d'allergènes communs (Cockroft et *al.*, 1984). L'atopie semble être le facteur le plus important dans le développement de l'asthme. En effet, les travaux de Blair (1977) démontrent que les manifestations allergiques en bas âge ont un rôle important dans le développement de l'asthme. Les études de Trigg et ses collaborateurs démontrent que 30 % des sujets avec HRB sont atopiques et 45 % ont une histoire clinique de la rhinite allergique (Trigg et *al.*, 1990).

1.2 Épidémiologie descriptive

1.2.1 Prévalence et sévérité

Les études épidémiologiques réalisées situent la prévalence de l'asthme dans la population générale entre 7 et 10 % chez l'enfant et entre 5 et 10 % chez l'adulte (Boulet et *al.*, 1989). Au Canada, l'asthme touche près de trois millions de personnes (Statistique Canada, 1996). Cette affection atteint les personnes de tous âges et de toutes conditions. La prévalence de l'asthme varie en fonction de la définition adoptée pour les critères diagnostiques de l'asthme et des caractéristiques de la population considérée (sexe, âge, ethnie, niveau social et environnement).

1.2.2 Mortalité

Dans les pays industrialisés, la mortalité associée à l'asthme est d'environ 2 à 4 personnes pour 100 000 habitants (Boulet et *al.*, 1989; Wilkins et Mao, 1993). Au Canada, environ 500 personnes de 14 à 34 ans meurent de l'asthme chaque année, dont 150 au Québec (Réseau québécois de l'enseignement sur l'asthme, 1999).

1.3 Facteurs prédisposant au développement de l'asthme

1.3.1 Facteurs environnementaux

L'environnement joue un rôle important dans le développement de l'asthme. L'exposition précoce ou marquée aux allergènes communs tels les acariens de la poussière, les animaux domestiques, les pollens et les moisissures ou certaines substances industrielles constituent un facteur important dans le développement de l'expression de l'asthme (Bousquet et Burney, 1993; Gergen et Weiss, 1992; Sporik et *al.*, 1990). De plus, les infections respiratoires virales en bas âge constituent un facteur prédisposant au développement de l'asthme (Martinez et *al.*, 1995).

1.3.2 Facteurs socio-démographiques

Chez l'enfant comme chez l'adulte, la prévalence de l'asthme varie selon l'origine ethnique; ainsi, elle passe de 32 % chez les habitants de l'île de Tristan da Cunha dans l'Atlantique Sud (Citron et Pepys, 1964) à 0,3 % chez les Papous de la Nouvelle-Guinée (Turner et *al.*, 1986). Aux États-Unis, on note une fréquence deux fois plus grande de sujets hyperréacteurs dans la population noire par rapport à la population caucasienne (Gergen et *al.*, 1988). Cette différence souligne l'implication de facteurs environnementaux et héréditaires dans l'expression de ce phénotype.

Chez les enfants, la prévalence de l'asthme est plus élevée chez les garçons que chez les filles. Cette augmentation serait probablement due au calibre des voies aériennes qui est plus petit chez les garçons pendant les premières années de la vie. Cette prédominance chez les garçons diminue graduellement. À l'âge de la puberté, la prévalence de l'HRB est similaire chez les filles et les garçons et supérieure chez les femmes à l'âge adulte (Martin et *al.*, 1980). Cela est dû probablement au fait que le calibre aérien est plus petit chez les femmes que chez les hommes (Kelly et *al.*, 1987).

1.4 Inflammation des voies aériennes

La composante inflammatoire de l'asthme est connue depuis très longtemps (Dunnill, 1960). Les analyses des biopsies bronchiques des personnes asthmatiques indiquent une desquamation de l'épithélium bronchique, un épaississement de la membrane basale du à une déposition de collagène sous-épithélial, une infiltration de la muqueuse par des cellules inflammatoires telles que les éosinophiles et les lymphocytes, un œdème de la muqueuse et un épaississement de la zone musculaire lisse (Dunnill, 1960; Laitinen et *al.*, 1985; Beasley et *al.*, 1989).

1.4.1 Infiltrat cellulaire

De nombreuses cellules inflammatoires ainsi que des médiateurs semblent jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme.

Les lymphocytes

Les lymphocytes sont des cellules sanguines mononucléaires appartenant à la lignée blanche, présentes dans le thymus, le sang, la moelle osseuse, les ganglions et la lymphe. Les lymphocytes T ont un rôle important dans la cascade inflammatoire. Une fois activé le lymphocyte T libère de nombreuses cytokines et médiateurs qui activent les cellules inflammatoires comme les éosinophiles (Lopez et *al.*, 1988). Les lymphocytes T activés sont les principaux lymphocytes retrouvés dans la muqueuse bronchique des personnes asthmatiques, les lymphocytes B par contre sont plus rares (Azzawi et *al.*, 1990; Wilson et *al.*, 1992; Robinson et *al.*, 1992).

Les éosinophiles

Les éosinophiles sont des cellules polynucléaires. Elles ont un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme et dans l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique (Bousquet et *al.*, 1990). Une fois activé, l'éosinophile secrète certains médiateurs de nature lipidique qui provoquent une contraction du muscle lisse, une sécrétion du mucus et l'activation d'autres éosinophiles (Cuss et *al.*, 1986). Les éosinophiles sécrètent aussi des cytokines qui ont la propriété d'activer et de prolonger la survie des éosinophiles et d'activer d'autres cellules (monocytes, fibroblastes et lymphocytes B) (Boulet, 1997). Les éosinophiles sont moins nombreux chez les asthmatiques traités par corticoïdes inhalés et sont en faible proportion chez le sujet normal (3 % des leucocytes du sang) (Janeway et Travers, 1997).

Les autres cellules inflammatoires

D'autres types de cellules jouent un rôle dans la physiopathologie de l'asthme. Les mastocytes sont des cellules du sang et du tissu conjonctif dont le cytoplasme contient de nombreuses granulations. Elles sont plus actives chez les asthmatiques que chez les sujets atopiques ou normaux. Le principal rôle des mastocytes consiste dans l'infiltration et le soutien de l'inflammation asthmatique ainsi que la réponse immédiate aux allergènes. Les mastocytes libèrent des médiateurs chimiotactiques qui ont comme rôle d'activer les éosinophiles, les monocytes et les neutrophiles (Bousquet et *al.*, 1991).

Les neutrophiles sont des cellules polynucléaires à noyau plurilobé. Elles jouent un rôle dans la phase aiguë de l'inflammation bronchique, après une exposition antigénique (Frew et *al.*, 1995). Ces cellules sont présentes dans les biopsies bronchiques de sujets asthmatiques.

Les macrophages sont des cellules phagocytaires dérivant des monocytes et présentes dans les alvéoles pulmonaires. Elles jouent un rôle dans la réaction inflammatoire de l'asthme, elles sont présentes tout le long de l'arbre bronchique. Ces cellules constituent un moyen de défense primaire du poumon (Gosset et *al.*, 1992).

Les fibroblastes sont des cellules de soutient des organes participant aux processus de réparation tissulaire. Les études de Umbach et Hennebach (1994) démontrent que les fibroblastes peuvent jouer un rôle important dans la pathogenèse de la polypose nasale. Cette dernière présente une grande similitude avec la fibrose observée dans l'asthme (Finotto et *al.*, 1994).

1.4.2 Desquamation de l'épithélium bronchique

L'analyse histopathologique de biopsies bronchiques effectuée sur des asthmatiques révèle une desquamation de l'épithélium bronchique. Ces analyses montrent que la membrane basale est souvent dénudée et les couches de cellules épithéliales restantes sont désorganisées. Le nombre

de cils à la surface des cellules épithéliales est également réduit de façon significative. Des études démontrent que la desquamation épithéliale bronchique est en relation directe avec l'HRB chez les sujets asthmatiques (Beasley et *al.*, 1989).

1.4.3 Déposition de collagène sous-épithélial

Un épaississement de la membrane basale est également observé dans les bronches des sujets asthmatiques, cet épaississement est dû à une déposition de collagène sous l'épithélium bronchique. Des études ont démontré la présence d'une fibrose sous-épithéliale dans les biopsies bronchiques de sujets rhinitiques non asthmatiques (Chakir et *al.*, 1996).

1.5 Génétique de l'asthme

L'asthme est souvent présent d'une génération à l'autre au sein des familles de personnes asthmatiques, ce qui indique que des facteurs génétiques pourraient jouer un rôle dans le développement de l'asthme (Sibbald et *al.*, 1980; Lebowitz et *al.*, 1984; Laitinen et *al.*, 1998). Une étude sur la population finlandaise suggère l'importance des facteurs génétiques dans le développement de l'asthme. En effet, 87 % des sujets asthmatiques ont une histoire familiale d'asthme (Laitinen et *al.*, 1998). La mise en évidence des facteurs génétiques impliqués dans une maladie peut se faire par trois types d'approches : 1) étude de la prévalence familiale, 2) étude de couples de jumeaux et 3) analyse de ségrégation familiale.

1.5.1 Études de la prévalence familiale

La comparaison de la prévalence d'une maladie chez les apparentés d'individus atteints et non atteints permet de vérifier l'existence d'une concentration familiale de la maladie. Plusieurs travaux ont démontré une concentration familiale de l'asthme et des maladies associées à l'asthme (Burrows et *al.*, 1995; Laprise et Boulet, 1996; Wang et *al.*, 2000). Toutefois, une seule étude a été réalisée au sein de la population québécoise. Ainsi, les travaux de Laprise et Boulet en 1996 ont permis de montrer une concentration familiale d'asthme, d'HRB et

d'atopie. Dans cette étude, on a observé une prévalence d'HRB de 51 % chez les apparentés d'asthmatiques et de 27 % chez les apparentés de non asthmatiques et une prévalence d'atopie de 70 % chez les apparentés d'asthmatiques et de 42 % chez les apparentés de non asthmatiques (Laprise et Boulet, 1996).

1.5.2 Études de couples de jumeaux

La comparaison de taux de concordance pour la maladie entre des couples de jumeaux monozygotes et dizygotes est très informative pour rechercher l'effet d'une composante génétique. La plus importante étude a été réalisée sur 7000 couples de jumeaux et a permis de confirmer une composante génétique dans l'asthme (Edfors-Lubs, 1971). En effet, dans cette étude, on a observé un taux de concordance pour l'asthme chez les monozygotes de 33,7 % et de 8,6 % dans le groupe des jumeaux dizygotes. Une étude récente réalisée au sein de la population australienne, portant sur 381 couples de jumeaux âgés de 8 à 18 ans, indique aussi un taux de concordance de l'asthme, de l'HRB, et de l'atopie supérieur chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes (Clarke et *al.*, 2000). Dans cette étude, on a observé un taux de concordance pour l'asthme chez les monozygotes de 25,6 % et de 1,9 % chez les dizygotes, un taux de concordance pour l'atopie de 14,6 % chez les monozygotes et de 2,5 % chez les dizygotes et un taux de concordance pour l'HRB de 14,1 % chez les monozygotes et de 4,2 % chez les dizygotes.

1.5.3 Analyse de ségrégation familiale

L'analyse de ségrégation familiale permet habituellement d'identifier le modèle génétique le plus simple expliquant le mieux la répartition du caractère observé dans une cohorte de familles. Cette méthode nous permet d'observer le phénotype de l'ensemble des individus composant une famille et de déterminer le mode de transmission du caractère étudié.

Dans le cas de l'asthme, les études de ségrégation réalisées ont donné des résultats très discordants et le déterminisme génétique de l'asthme n'est toujours pas clairement défini. Parmi

les premières études réalisées, Cook et Van der Veer (1916; dans Sandford et *al.*, 1996) ont démontré la présence d'une composante génétique dans l'atopie et ont suggéré que le gène impliqué dans l'atopie serait autosomal dominant. En 1952, les études de Schwartz ont suggéré que ce gène dominant pourrait avoir une pénétrance incomplète (Schwartz, 1952 dans Sandford, 1996). Marsh et ses collaborateurs (1981) ont supposé que le taux anormalement élevé d'IgE serait un caractère autosomal récessif tandis que l'équipe de Borecki et *al.* (1985) a proposé une codominance. Par ailleurs, des études réalisées par Blumenthal et ses collaborateurs (1981 et 1986) suggèrent l'effet de différents gènes dans la transmission de l'atopie. Des études récentes de Panhuysen et ses collaborateurs ont suggéré que l'hyperréactivité bronchique serait un caractère autosomal dominant associé à une pénétrance de 0,93 et qu'un taux anormalement élevé d'IgE sériques serait sous l'influence de d'autres facteurs héréditaires (Amelung et *al.*, 1997). La rétrospective des multiples études de ségrégation permet de conclure que l'asthme est polygénique et qu'il s'agit donc d'un trait complexe.

1.5.4 Gènes candidats

En raison de la grande hétérogénéité clinique dans l'asthme, les travaux ont porté principalement sur l'HRB et l'atopie (Sandford et *al.*, 1993; Shirakawa et *al.*, 1996). Ces deux affections représentent deux facteurs de risques importants dans le développement de l'asthme (Laprise et Boulet, 1997; Burrows et *al.* 1989). À partir d'une étude portant sur sept familles où plusieurs individus présentaient le phénotype de l'atopie, Cookson et ses collaborateurs ont localisé en 1989 un gène sur le chromosome 11q12-13. La chaîne bêta du récepteur à haute affinité pour les IgE (FcεRI-β) est localisée dans cette région et une liaison statistique entre l'atopie et FcεRI-β a été trouvée (Sandford et *al.*, 1993). Une mutation de la leucine en position 181 en isoleucine (variant FcεRI-β / Leu 181) a été trouvée chez 4,5 à 15,3 % des sujets atopiques étudiés (Shirakawa et *al.*, 1994 et Hill et *al.*, 1995). Les études de Hill et Cookson en 1996 ont suggéré le rôle d'un nouveau polymorphisme de FcεRI-β dans l'expression de l'HRB et de l'atopie. Ce polymorphisme est caractérisé par le changement d'un

acide glutamique 237 en glycine. Ces auteurs ont démontré que la présence de cet allèle de susceptibilité était associée à l'atopie et à la présence d'une HRB au sein d'un échantillon de la population australienne. Shirakawa et ses collaborateurs ont également trouvé une association significative entre cet allèle et la présence d'atopie au sein d'un échantillon de la population japonaise (Shirakawa et *al.*, 1996). Par contre dans une étude effectuée par Amelung et ses collaborateurs, aucune liaison n'a pu être démontrée entre l'atopie, l'asthme et cet allèle (Amelung et *al.*, 1998). Une autre étude suggère un lien entre l'asthme et le chromosome 11q13 (Adra et *al.*, 1999). La même étude confirme l'absence d'association de ce variant avec le taux élevé d'IgE. Récemment, les travaux de Laprise et ses collaborateurs suggèrent une association entre l'atopie et le variant FcεRI-β du chromosome 11q13 au sein de la population canadienne française (Laprise et *al.*, 2000). De plus l'étude de Dizier et *al.* (2000) a démontré une association entre le taux d'IgE sérique et la région p13 du chromosome 11.

Marsh et ses collaborateurs ont trouvé une association entre des marqueurs en 5q31.1 et la présence d'un taux élevé d'IgE sériques (Marsh et *al.*, 1995). Les gènes de l'interleukine-4 et de l'interleukine-9, situés dans la région 5q31.1-q33.1 sont intéressants pour l'asthme. Ainsi les études de Doull et ses collaborateurs (1996) suggèrent une association entre cette région du chromosome 5 et le taux des IgE totales. Une étude récente de Walley et *al.* (2001) montre un lien entre la région q31-q33 du chromosome 5, l'atopie et l'asthme.

Une étude a démontré l'existence d'une association significative entre le taux élevé d'IgE spécifiques et le gène de la chaîne alpha du récepteur des lymphocytes T situé sur le chromosome 14 (Mansur et *al.*, 1999). Les travaux de Wjst et *al.* (1999) ont démontré une association entre l'asthme et les chromosomes 2, 6, 9 et 12. Barnes et ses collaborateurs ont conclu à l'existence d'un lien entre l'asthme, le taux d'IgE et le gène de l'interféron-gamma situé dans la région q13.12-q23.3 du chromosome 12 (Barnes et *al.*, 1999). L'étude de Dizier et ses collaborateurs sur une population française a démontré une association entre l'asthme et les chromosomes 1p31, 12q24, 13q31, 17q12-21 et 19q13 (Dizier et *al.*, 2000). Une étude récente sur deux populations européennes, finlandaise et catalane, a permis de démontrer un lien entre un variant du chromosome 19p13 et le taux élevé d'IgE (Laitinen et *al.*, 2000). Une

autre étude a suggéré un lien entre l'asthme, le taux d'IgE et la région p14-15 du chromosome 7 (Laitinen et *al.*, 2001).

Une rétrospective des études d'association et de liaison réalisées dans la dernière décennie permet de dresser la liste des gènes candidats dans l'asthme et les conditions respiratoires associées (Sandford et *al.*, 1996). Les principaux résultats de ces études sont présentés au tableau 1.1.

Enfin, il semble évident que le déterminisme génétique de l'asthme et de l'atopie ne correspond pas à un modèle de transmission simple monogénique et que les facteurs héréditaires prédisposant à ces affections sont présents sur plusieurs chromosomes.

1.6 Études généalogiques réalisées dans un contexte d'épidémiologie génétique

Certaines maladies héréditaires présentent une fréquence particulièrement élevée dans l'ensemble du Québec ou dans certaines régions spécifiques par rapport à d'autres populations caucasiennes. Diverses études ont utilisé les généalogies ascendantes de sujets atteints de différentes maladies héréditaires dans le but de comprendre l'origine et la diffusion des gènes dans la population étudiée (Heyer et Tremblay, 1995; Vézina, 1996).

Les analyses généalogiques ont porté principalement sur des proposants atteints de maladies monogéniques. Ces dernières sont dues à des mutations affectant un gène unique. Il en existe trois types : les maladies autosomiques dominantes, les maladies autosomiques récessives et les maladies liées au sexe. Les maladies liées au sexe sont dues à une mutation d'un gène situé sur les chromosomes X ou Y.

Les maladies autosomiques dominantes sont dues à une mutation d'un gène porté par un autosome. La présence d'un seul allèle suffit chez un individu pour provoquer l'apparition de la maladie dominante (Bernot, 1996). Les analyses généalogiques réalisées sur les familles atteintes de la dystrophie myotonique au Saguenay suggèrent que le gène de la maladie a été

Tableau 1.1 : Différents localisations chromosomiques reliées à l'asthme

Régions chromosomiques	Gènes candidats	Phénotypes associés	Auteurs
1p31		Asthme	Dizier et *al.*, 2000
1q		HRB	Postma et *al.*, 1998
2		Asthme	Wjst et *al.*, 1999
2q		HRB, tests cutanés	Postma et *al.*, 1998
2q33		Asthme	Ober et *al.*, 1998
3		HRB, IgE	Postma et *al.*, 1998
4		HRB	Daniels et *al.*, 1996
		IgE, éosinophiles	Postma et *al.*, 1998
5p15		Asthme	Ober et *al.*, 1998
		IgE	Postma et *al.*, 1998
5q	récepteur adrénergique de type β2	Asthme	Turki et *al.*, 1995
5q23-31		Asthme	Ober et *al.*, 1998
5q31-q33		Atopie, asthme	Walley et *al.*, 2001
	CD14	IgE	Baldini et *al.*, 1999
	Interleukine 4	IgE	Marsh et *al.*, 1994
	Interleukine 4,9	IgE	Doull et *al.*, 1996
		Asthme	Meyers et *al.*, 1994
		HRB	Postma et *al.*, 1995
		HRB, IgE	Postma et al., 1998
6		Asthme	Wjst et *al.*, 1999
6p	TNF	Asthme	Moffatt et *al.*, 1997
6p21.3	HLA-D	IgE	Marsh et *al.*, 1981
		IgE, éosinophilie	Daniels et *al.*, 1996
		Éosinophilie	Postma et *al.*, 1998
6p21.3-23		Asthme	Ober et *al.*, 1998
7		IgE, éosinophilie, HRB	Daniels et *al.*, 1996
7p14-15		Asthme, IgE	Laitinen et *al.*, 2001
9		Asthme	Wjst et *al.*, 1999

Tableau 1.1 (suite) : Différents localisations chromosomiques reliées à l'asthme

Régions chromosomiques	Gènes candidats	Phénotypes associés	Auteurs
11p13		IgE	Dizier et *al.*, 2000
11p15		Asthme	Ober et *al.*, 1998
11q13	FcεRI-β	IgE, HRB	Doull et *al.*, 1996
	FcεRI-β	Atopie	Cookson et *al.*, 1989
	FcεRI-β	IgE, tests cutanés, asthme	Daniels et *al.*, 1996
	FcεRI-β	Atopie	Laprise et *al.*, 2000
12		Asthme	Wjst et *al.*, 1999
12q13.12-q23.3	Interféron-γ	Asthme, IgE	Barnes et *al.*, 1999
12q14-24.2		Asthme	Ober et *al.*, 1998
		IgE	Postma et *al.*, 1998
12q24		Éosinophilie	Dizier et *al.*, 2000
13		Atopie	Daniels et *al.*, 1996
13q21		Asthme	Moffatt et *al.*, 1994
13q31		Éosinophilie	Dizier et *al.*, 2000
14q11	Chaîne α du récepteur des lymphocytes T	IgE	Mansur et *al.*, 1999
14q11.2-13		Asthme	Ober et *al.*, 1998
14q11.12		Éosinophilie	Postma et *al.*, 1998
16p		IgE, HRB, asthme	Daniels et *al.*, 1996
16p12		Asthme	Ober et *al.*, 1998
17p11.1-q11.2		Asthme	Ober et *al.*, 1998
17q12-21		Asthme, tests cutanés	Dizier et *al.*, 2000
19q13		Asthme	Ober et *al.*, 1998
		HRB	Dizier et *al.*, 2000
21q21		Asthme	Ober et *al.*, 1998

introduit dans cette population en suivant le modèle de l'effet fondateur (Bouchard et De Braekeleer, 1992). Barbeau et *al.*, (1964) ont effectué une analyse généalogique à partir des familles atteintes de la Chorée de Huntington, cette étude a permis d'identifier un couple d'ancêtres commun à toutes ces familles. L'étude de Tremblay-Tymczuk et *al.* (1992) sur 28 généalogies des patients atteints de la dystrophie oculo-pharyngée et originaires du Saguenay a permis l'identification d'un couple ancêtre commun à l'ensemble des proposants.

Les maladies autosomiques récessives sont aussi dues à une mutation dans un gène porté par un autosome, mais dans ce cas les deux allèles doivent être mutés pour que la maladie apparaisse (Bernot, 1996). Les études généalogiques réalisées sur les maladies récessives ont démontré des niveaux de consanguinité et d'apparentement plus élevés chez les porteurs de la mutation responsable d'une des formes de l'acidose métabolique par rapport à des groupes témoins (Morin et *al.*, 1993). Les travaux de DeBraekeleer et Larochelle (1990) sur la tyrosinémie héréditaire de type I suggèrent que la fréquence élevée de cette maladie au Saguenay est probablement liée à un effet fondateur et que le gène a été introduit dans la région par plusieurs couples porteurs. Les analyses généalogiques effectuées sur les personnes atteintes de l'hémochromatose montrent des niveaux de consanguinité et d'apparentement plus élevés chez les cas que chez les témoins (De Braekeleer et *al.*, 1992). L'étude de 116 généalogies des familles atteintes de l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay montre des coefficients d'apparentement et de consanguinité plus élevés dans les généalogies des individus atteints que dans ceux des témoins (De Braekeleer et *al.*, 1993). L'étude de Daigneault et ses collaborateurs sur les généalogies de patients saguenayens atteints de la fibrose kystique a montré l'importance de l'effet fondateur dans l'introduction de cette maladie dans la population du Saguenay (Daigneault et *al.*, 1991).

Par ailleurs, il existe aussi un nombre considérable de maladies génétiques multifactorielles. Celles-ci sont causées par l'interaction de multiples gènes et par l'influence de facteurs environnementaux (Lander et Schork, 1994). Dans le cas des maladies complexes, peu d'études généalogiques ont été réalisées. Vézina et ses collaborateurs ont effectué une étude généalogique à partir de 205 familles atteintes de la maladie d'Alzheimer. L'étude a permis de

démontrer des niveaux de consanguinité et d'apparentement plus élevés dans le sous-groupe des cas porteurs de l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E et qui présentent la forme tardive de la maladie par rapport au groupe des témoins (Vézina et *al.*, 1999). Cette étude a permis des conclusions sur les maladies complexes. En effet, puisque ces dernières sont des maladies génétiquement hétérogènes, l'analyse de l'ensemble des cas et des sous-groupes formés selon divers critères permettra de tirer des résultats concluants.

1.7 Objectifs de l'étude

Ce projet de recherche s'inscrit au sein d'une étude sur l'identification de déterminants génétiques liés à l'asthme dans la population du Saguenay. L'étude est présentement en cours à l'Unité de recherche du Complexe hospitalier de la Sagamie à Chicoutimi dans le but d'identifier des gènes impliqués dans l'asthme. L'analyse généalogique des familles asthmatiques du Saguenay a pour but de mieux comprendre les analyses de liaison et d'association au sein de ces familles. En effet, l'analyse généalogique permet de suggérer l'implication de facteurs génétiques par calcul de coefficient d'apparentement et de consanguinité.

Il s'agit de la première étude généalogique de l'asthme dans la population du Québec. De plus, nous avons montré plus haut que peu d'études de ce genre ont été effectuées sur les maladies complexes. Le but de ce projet est principalement exploratoire. L'objectif principal est de vérifier si les généalogies des sujets atteints présentent des caractéristiques particulières du point de vue de la consanguinité et de l'apparentement en les comparant avec celles des deux groupes témoins.

Comme l'asthme est une maladie multifactorielle, les analyses ont aussi été réalisées sur des sous-groupes définis en fonction de certaines caractéristiques cliniques des asthmatiques et de leurs parents (père et mère). Notre but en formant ces sous-groupes est de comparer la consanguinité et l'apparentement entre ceux-ci.

Enfin, nous avons aussi voulu vérifier la présence d'ancêtres communs spécifiques à l'asthme, ainsi que l'analyse du recouvrement et de la contribution génétique des ancêtres au génotype des divers proposants.

CHAPITRE 2

MATERIEL ET MÉTHODES

2.1 La région et la population de l'étude

Le Saguenay est une région isolée géographiquement et située à 200 kilomètres au nord-est de la ville de Québec (figure 2.1). La région s'est ouverte au peuplement européen vers 1840. Pendant les premières décennies, la majorité des immigrants sont venus de la région de Charlevoix. Les immigrants de Charlevoix sont demeurés dans la région en plus grand nombre et ont eu une descendance plus nombreuse (Bouchard et De Braekeleer, 1991). À partir de la fin du 19^{e} siècle, l'immigration s'est diversifiée grâce aux immigrants qui provenaient des autres régions du Québec. Ceci a introduit certains éléments de diversité dans le bassin génétique de la région (Bouchard et *al.*, 1988). Aujourd'hui la population du Saguenay compte 286 665 personnes (Institut de la Statistique du Québec, 2000). La plupart des ancêtres de cette population descendent des fondateurs de la Nouvelle-France (Roy et *al.*, 1991).

La population du Saguenay présente des traits d'homogénéité génétique résultants d'un effet fondateur (Bouchard et De Braekeleer, 1991). Par conséquent, plusieurs travaux de recherche dans le domaine de la génétique et de la démographie ont porté sur cette population (Bouchard et De Braekeleer, 1991 et Bouchard et *al.*, 1988). Ces critères font de la population du Saguenay une population très intéressante pour la présente étude généalogique des asthmatiques.

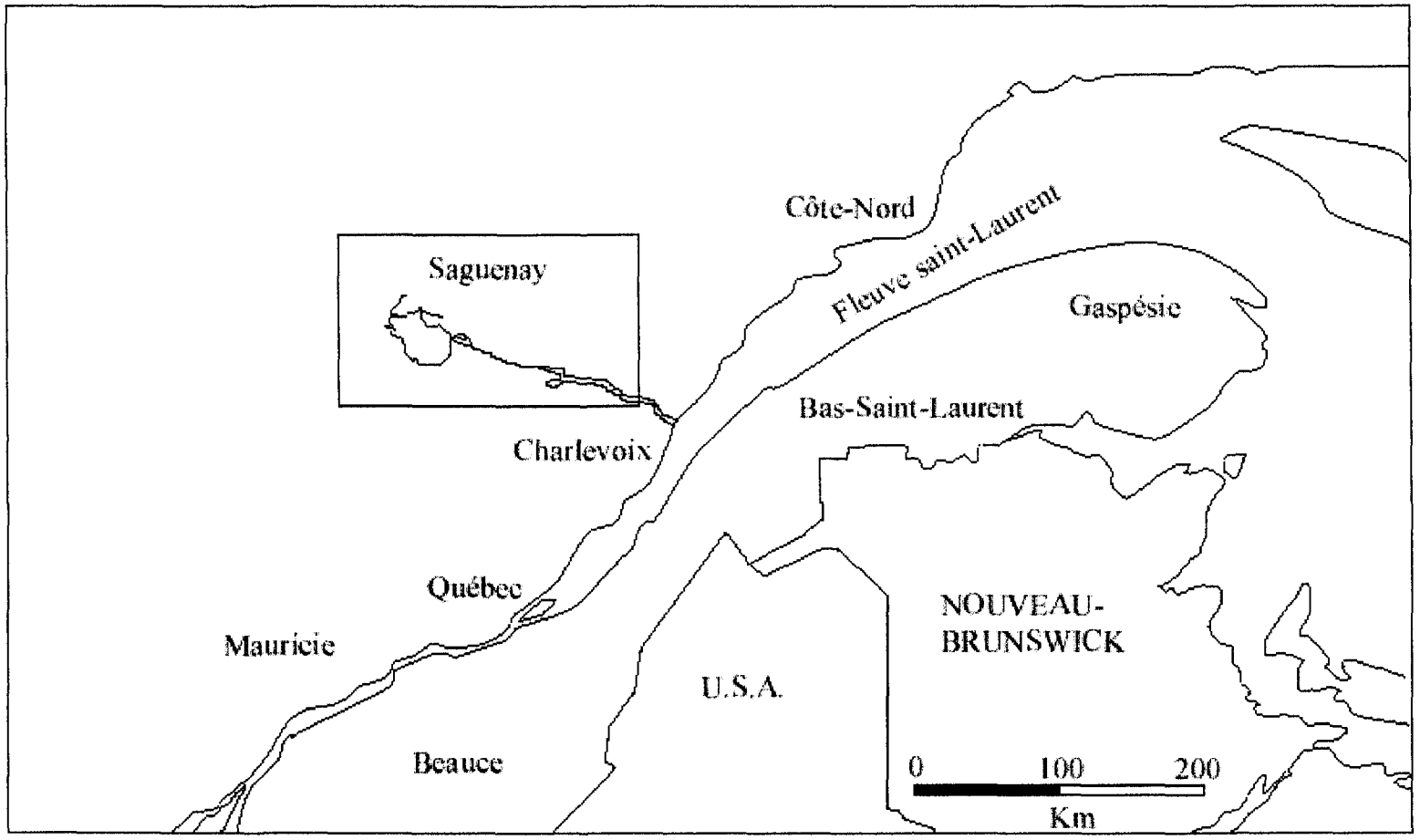

Figure 2. 1: Localisation de la région d'étude (Bouchard et De Braekeleer, 1991)

2.2 Recrutement et évaluation clinique

Les données qui ont servi de base à cette étude proviennent d'un projet d'analyse génétique de l'asthme au sein de la population du Saguenay. Les centres impliqués dans ce projet sont: 1) l'Unité de recherche clinique du Complexe hospitalier de la Sagamie (CHS); 2) le Centre d'étude du génome de l'Hôpital général de Montréal et 3) le Whitehead Institute à Cambridge au Massachusetts, affilié au Massachusetts Institute of Technology (MIT).

Le recrutement des participants a lieu à l'unité de recherche du CHS. Les familles participantes à l'étude sont apparentées à un ou plusieurs asthmatiques et originaires du Saguenay (les proposants sont nés au Saguenay). Un enfant asthmatique et ses deux parents doivent participer à l'étude. Les familles dont un parent refuse de participer ainsi que les cas qui ne répondent pas au diagnostic de l'asthme sont exclus. Après avoir expliqué le projet de recherche aux participants et avoir obtenu un consentement éclairé, une évaluation diagnostique détaillée permettant la détermination du phénotype a été effectuée.

L'évaluation des participants s'effectue en deux visites. Pendant la première visite, le questionnaire sur l'état de santé général et respiratoire ainsi que sur les antécédents familiaux est complété. La mesure des débits expiratoires, les tests cutanés d'allergie et la mesure du débit de pointe sont également réalisés. Pendant la deuxième visite, un test de provocation bronchique à la métacholine est effectué ainsi qu'un prélèvement sanguin qui sert à quantifier les éosinophiles, à doser les IgE sériques et à effectuer les analyses moléculaires.

2.2.1 Questionnaire

Le questionnaire sera d'abord général, puis particulier à l'asthme (voir annexe B). Le questionnaire général porte premièrement sur tout problème médical, puis sur les symptômes respiratoires présents ou passés, sur les facteurs déclenchants la maladie, sur les antécédents personnels ainsi que l'histoire familiale et enfin sur l'environnement de l'asthmatique (Leblanc, 1997).

2.2.2 Mesure des débits expiratoires

La mesure des débits expiratoires est un examen qui est important dans l'évaluation de l'asthmatique. Il permet de mesurer le degré d'obstruction des voies respiratoires. Une courbe d'expiration forcée est obtenue en demandant à la personne de remplir ses poumons au maximum et de les vider le plus rapidement possible sur une période d'environ six secondes (American Thoracic Society, 1987). À l'aide d'un spiromètre (spiromètre de Morgan) on peut mesurer le volume expiratoire maximal durant la première seconde (VEMS). Ce volume diminue proportionnellement au degré d'obstruction bronchique. Avec le même examen, on peut évaluer la réponse aux bronchodilatateurs. Une mesure du VEMS est effectuée après l'inhalation d'une ou deux bouffées d'un bronchodilatateur. La différence pré-post bronchodilatateur est de 15 % et plus chez les sujet asthmatiques (American Thoracic Society, 1987).

2.2.3 Mesure des débits de pointe

La mesure des débits de pointe est effectuée à l'aide d'un débitmètre portatif. Ce test permet de mesurer le débit instantané maximal pendant une expiration forcée. Il permet d'évaluer le débit de pointe deux ou plusieurs fois par jour et d'évaluer la variabilité de l'obstruction bronchique durant une période prolongée.

2.2.4 Test de provocation bronchique à la métacholine

Comme l'asthme se caractérise presque toujours par une hyperréactivité des bronches à des stimuli chimiques tel que l'histamine ou la métacholine ou à d'autres stimuli physiques (Barnes, 1989), le test de provocation bronchique à la métacholine est utilisé pour mesurer le degré de l'hyperréactivité. Ce test permet aussi un diagnostic de l'asthme chez les personnes qui ont une courbe d'expiration forcée normale mais qui présentent des symptômes de l'asthme. Le test commence par une mesure du VEMS de base. Puis, durant 90 secondes, une solution saline est inhalée à l'aide d'un masque ou d'une pièce buccale. On mesure ensuite le VEMS qui servira

de valeur de référence. Ensuite une solution de métacholine est inhalée pendant 2 minutes, la concentration de la solution sera augmentée progressivement (de 0,03mg/ml à 248 mg/ml). Une mesure du VEMS est effectuée 30, 90 secondes et trois minutes après chaque inhalation. L'opération est répétée jusqu'à ce que l'on observe une chute de 20 % du VEMS par rapport au VEMS de référence. La concentration de la solution qui entraîne la chute de 20 % est appelée «CP_{20}», cette dernière est généralement inférieure à 8 mg/ml chez les asthmatiques, et supérieure à 20 mg/ml chez les sujets normaux (Juniper et *al.*, 1991).

2.2.5 Tests cutanés d'allergie

Ce test permet de déterminer si le sujet est atopique, et si c'est le cas, de vérifier à quels allergènes il est sensibilisé. Le test cutané à la piqûre «*skin prick test*» est le plus souvent utilisé (Deborg, 1989). Il est effectué en mettant sur la peau une gouttelette d'extrait d'allergène testé et en faisant une piqûre superficielle permettant de mettre la substance en contact avec l'épiderme. Si le sujet est sensibilisé à l'allergène testé, une vésicule supérieure ou égale à 3 mm de diamètre sera observée 10 minutes après le test. Les résultats du test cutané à la piqûre permettent de déterminer le degré d'atopie. De façon générale, la sévérité de l'atopie corrèle avec le diamètre de la vésicule. Les allergènes testés sont de six catégories; les poussières, les acariens, les herbacées, les arbres, les animaux et les moisissures.

2.2.6 Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin a pour but le dosage des immunoglobulines (Ig) de type E sériques à l'aide de la technique d'immunoenzymofluorimétrie (Quanticlone total IgE kit, Kallestad, Mn). Les IgE sériques jouent un rôle dans les réactions allergiques immédiates et sont souvent élevés dans l'asthme ou les autres états allergiques. Le décompte des éosinophiles sanguins augmentés dans l'asthme et l'atopie a été aussi effectué en utilisant un système Coulter STKS (Coulter STKS, Hialeah, Fl). Le prélèvement sanguin a permis aussi l'extraction de l'ADN des lymphocytes sanguins à l'aide des kits d'extraction de la compagnie Qiagen, (Valencia, CA) permettant de réaliser les tests moléculaires visant à identifier des gènes liés à l'asthme. En

effet, l'analyse de l'ADN avec des marqueurs polymorphiques permet d'identifier des régions chromosomiques partagées parmi des individus atteints, servant ainsi d'indicateur de la localisation d'un gène délétère.

2.2.7 Données recueillies

Pour les analyses généalogiques, plusieurs données sont collectées :

1- Les données individuelles renferment le nom, le prénom, le sexe, la date de naissance ainsi que la date et le lieu de mariage;
2- Les données relatives aux parents comprennent les noms et prénoms du père et de la mère, leurs dates de naissance, leurs date et lieu de mariage;
3- Les données relatives aux grands-parents regroupent les noms, prénoms, dates et lieu de naissance, dates et lieu de mariages des grands-parents paternels et maternels.

Des données relatives au phénotype respiratoire des proposants et de leurs parents ont été collectées et elles ont servi à former les sous-groupes de l'étude. Les phénotypes retenus sont les affections respiratoires reliées à l'asthme; l'HRB, l'atopie, la sensibilisation aux allergènes intérieurs et la sensibilisation aux allergènes extérieurs.

2.3 Description de l'échantillon global et des sous-groupes

2.3.1 Échantillon global

L'échantillon est constitué de 68 cas asthmatiques, 26 hommes et 42 femmes. Ces cas sont nés entre 1930 et 1994. La répartition des sujets selon l'âge et le sexe est présentée dans la figure 2.2. Le lieu de naissance se situe dans la région du Saguenay pour tous les proposants.

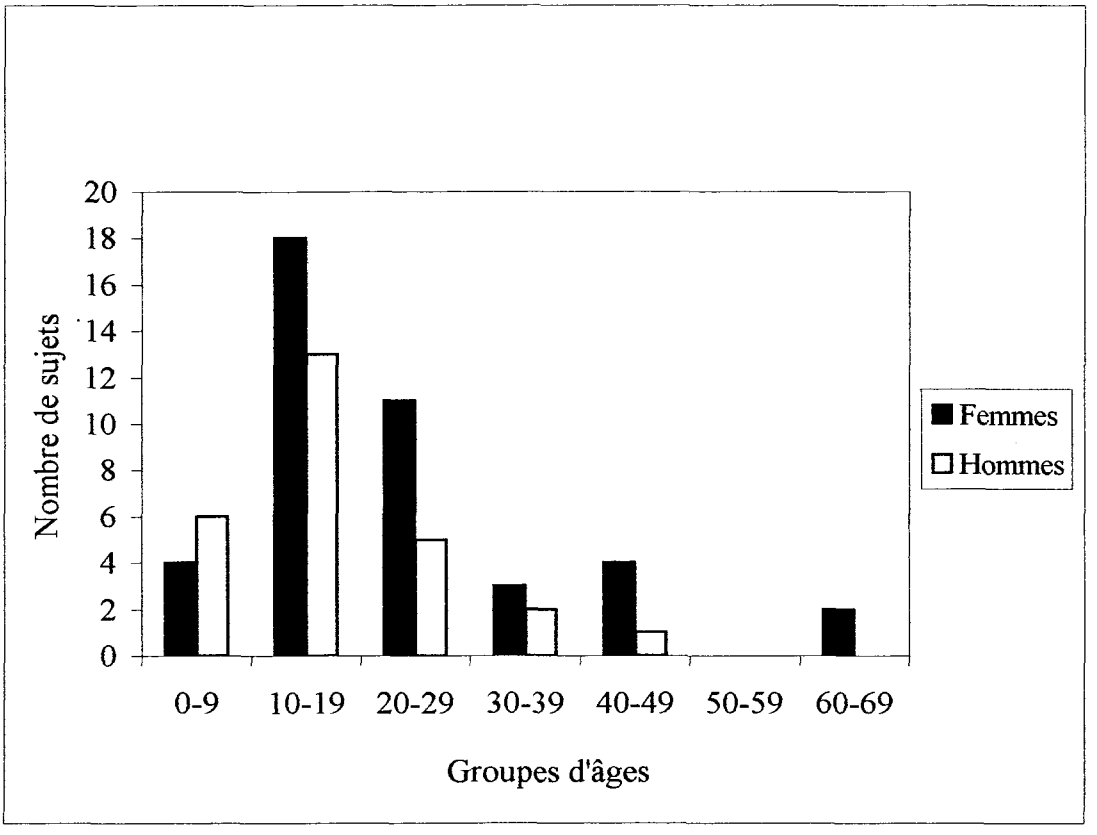

Figure 2.2 : Répartition des sujets selon l'âge et le sexe

2.3.2 Sous-groupes

Comme l'asthme est une maladie hétérogène, les individus ont été regroupés selon certains de leurs caractères phénotypiques et ceux de leurs parents. La formation de groupes plus homogènes sur la base de ces critères devrait maximiser les chances de cerner des individus porteurs d'un facteur de susceptibilité commun.

2.3.2.1 Selon le phénotype de l'individu

Quatre groupes ont été formés selon le phénotype de l'individu : 46 sujets hyperréacteurs, 54 atopiques, 54 qui sont sensibilisés aux allergènes intérieurs et 34 sujets sensibilisés aux allergènes extérieurs. Ces sous-groupes ne sont pas mutuellement exclusifs. En effet un proposant peut présenter 2, 3 ou 4 phénotypes à la fois. Pour la présente étude, tous les atopiques sont sensibilisés aux allergènes intérieurs, ce qui fait que ces deux groupes sont formés des mêmes individus.

2.3.2.2 Selon le phénotype de l'individu et ses antécédents familiaux

Afin d'augmenter nos chances de cerner des groupes d'individus qui partageraient des facteurs génétiques reliés à l'apparition de l'asthme, quatre sous-groupes ont été formés en combinant le phénotype et l'histoire familiale du proposant. Ces groupes ont été formés à partir d'un propositus affecté ayant un parent atteint du même phénotype . Un groupe pour l'HRB (n=34), un pour l'atopie (n=44), un pour la sensibilisation aux allergènes intérieurs (n=41) et un pour la sensibilisation aux allergènes extérieurs (n=20). La répartition des généalogies dans les différents sous-groupes est présentée dans l'annexe A.

2.4 Formation des groupes témoins

Les deux groupes témoins ont été formés à partir des données contenues dans le fichier BALSAC-RETRO. Dans le premier groupe témoin, un témoin a été associé à chaque cas. Les

critères d'appariement retenus sont le lieu et la date de mariage des parents (plus ou moins 10 ans). Le deuxième groupe témoin a été choisi de telle sorte que les dates de mariage des parents des témoins se situent à l'intérieur du même intervalle que les dates du mariage des parents des cas soit entre 1950 et 1990 (année moyenne est 1968). Pour ce groupe témoin, nous avons sélectionné des individus dont les parents s'étaient mariés au Saguenay. Nous verrons lors de l'analyse des résultats les raisons qui nous ont poussé à former ce groupe témoin.

On a vérifié l'absence d'apparentement de 1er degré à l'intérieur des groupes témoins, à l'intérieur du groupe des cas et entre les cas et les témoins. On retrouve la liste de tous les groupes et le nombre d'individus appartenant à chacun de ces groupes au tableau 2.1.

Comme les groupes témoins ont été formés dans RETRO, aucune évaluation clinique n'a été faite pour ces groupes. On peut supposer alors qu'on y retrouve la prévalence de l'asthme de la population générale, ce qui diminue la capacité à trouver d'éventuelles différences d'apparentement et de consanguinité entre cas et témoins.

2.5 Reconstitution des généalogies

2.5.1 Étapes de la reconstitution des généalogies

La reconstitution des généalogies a été effectuée selon le protocole élaboré au Projet BALSAC (Jomphe et Casgrain, 1997). Elle se déroule en six étapes :

Étape 1 : Réception des informations généalogiques sur les proposants et numérotation des généalogies;

Étape 2 : Reconstitution automatisée de la partie saguenayenne des généalogies à l'aide du fichier BALSAC-SAGUENAY;

Tableau 2.1: Les différents groupes de l'étude

Groupe	Nombre (n)
Cas et témoins	
Cas	68
Témoin 1	68
Témoin 2	68
Cas regroupés selon le phénotype	
HRB	46
Atopie	54
Allergènes intérieurs	54
Allergènes extérieurs	34
Cas regroupés selon le phénotype et les antécédents familiaux	
HRB	34
Atopie	44
Allergènes intérieurs	41
Allergènes extérieurs	20

Étape 3 : Pour la partie non saguenayenne, on procède à la reconstitution manuelle des généalogies à l'aide de diverses sources. La reconstitution généalogique se fait à la profondeur de la Nouvelle-France, c'est-à-dire en remontant, lorsque c'est possible, à l'arrivée des ancêtres européens au 17^{e} siècle;

Étape 4 : Saisie des données généalogiques dans le fichier BALSAC-RETRO;

Étape 5 : Validation et correction de la généalogie. Cette étape permet la vérification des liens généalogiques (Jomphe et Vigneault, 1992);

Étape 6 : Mise en circulation de la généalogie pour des fins de recherche et d'analyse.

2.5.2 Sources

2.5.2.1 Fichier-Réseau BALSAC

Les travaux relatifs à la construction du fichier de population BALSAC ont débuté en 1972 (Bouchard et De Braekeleer, 1991). Un fichier central a d'abord été construit en conservant la trace des individus et des familles ayant séjourné dans la région du Saguenay depuis son ouverture à la colonisation. Ce fichier a été créé à partir de la reconstitution des familles appliquée à l'ensemble des actes de l'état civil Saguenayen. Ensuite, des fichiers sectoriels ou périphériques ont été intégrés au fichier de base (Bouchard, 2000). Le jumelage du fichier central et des fichiers périphériques a permis l'intégration des données des fichiers sectoriels au fichier central qui, avec son utilisation, prend la forme d'un fichier-réseau (Casgrain et *al.*, 1991). Ce fichier-réseau compte 1 489 964 actes de baptême, mariage et sépulture informatisés et contient des données de nature économique, sociale, culturelle et démographique (Bouchard, 2000). Le fichier BALSAC-SAGUENAY, couvre la région du Saguenay, des origines de la

région à 1971. Ce fichier informatisé est obtenu en relevant tous les actes de baptême, mariage et sépulture de toutes les paroisses de la région (Jomphe et Vigneault, 1992).

Le fichier généalogique BALSAC-RETRO est un fichier périphérique du fichier-réseau BALSAC. Ce fichier expérimental contient des données généalogiques relatives à diverses régions du Québec accumulées dans le cadre de projets de recherche et compte 260 791 individus et 134 588 couples (Bouchard, 2000). Le fichier BALSAC-RETRO permet l'entrée des données généalogiques ainsi que la recherche généalogique (Jomphe et Vigneault, 1992).

Le fichier-réseau BALSAC est géré par le logiciel INGRES. Ce dernier permet la reconstitution automatique des généalogies ascendantes et descendantes. Il permet aussi l'analyse descriptive et démogénétique des généalogies tirées du fichier BALSAC-RETRO (Casgrain et *al.*, 1991).

2.5.2.2 Autres sources

D'autres sources ont été utilisées pour la reconstitution généalogique:

- *Listes des mariages de Charlevoix:* couvre la période des origines de Charlevoix à nos jours;
- *Le répertoire alphabétique des mariages des Canadiens français 1760-1935 de l'institut Généalogique Drouin*: couvre la plupart des paroisses du Québec;
- *Les divers répertoires de mariages*: regroupent les mariages des comtés, localités ou paroisses du Québec;
- *Le fichier des mariages du Québec (manuscrit de René Jetté)*: contient tout les mariages du Québec pour la période de 1730 à 1825;
- *Le fichier Antonin Loiselle*: contenant les microfiches d'environ 500 000 mariages catholiques célébrés au Québec avant 1950 et d'un certain nombre de mariages de l'Est ontarien, du Nouveau-Brunswick et des États Unis;
- *Le dictionnaire généalogique René Jetté*: rassemble tout le Québec, des origines à 1730;
- *Le dictionnaire généalogique Tanguay*: couvre tout le Québec, des débuts de la colonie aux débuts de 1800;

- *Les actes civils de l'Institut de la statistique du Québec.*

2.6 L'analyse descriptive des généalogies

2.6.1 La description des ascendances

Le nombre d'ancêtres attendus à la génération (x), A_x, est calculé par la formule (Jetté, 1991) :
$A_x = 2^x$ où x est le niveau de la génération (le proposant étant à la génération 0)

Le nombre d'ancêtres retrouvés à la génération (x) :
Ce nombre est obtenu en comptant chaque ancêtre à chaque fois qu'il apparaît dans les généalogies à la génération x.

Le nombre d'ancêtres distincts à la génération (x) :
Un individu peut apparaître plus qu'une fois dans la généalogie. Le nombre d'ancêtres distincts est obtenu en comptant un individu une seule fois même s'il est répété plusieurs fois à une génération donnée (Jomphe et *al.*, 2000).

2.6.2 Profondeur généalogique

La profondeur généalogique (P) représente la génération moyenne à laquelle les branches des généalogies s'interrompent. Elle mesure le degré d'enracinement des ascendances dans un territoire donné. La profondeur généalogique peut se calculer sur un ensemble d'ascendances (profondeur généalogique totale) ou sur une ascendance unique (profondeur généalogique par ascendance) (Jomphe *et al.*, 2000). Dans la présente étude on a effectué le calcul de la profondeur généalogique totale de la façon suivante :

$$P = \sum_{x=0}^{n} X \frac{F_X}{T_X}$$

$$\sigma^2 = \sum_{x=0}^{n} X^2 \frac{F_X}{T_X} - \left(\sum_{x=0}^{n} X \frac{F_X}{T_X} \right)^2$$

où : n = Génération maximale

F_X= Nombre de fondateurs à la génération X

T_X= Nombre d'individus attendus à la génération X

σ = Écart type

(Cazes et Cazes, 1996)

2.6.3 Les complétudes

Les complétudes permettent de comparer les généalogies reconstruites à ce qu'on devrait obtenir théoriquement en terme de nombre d'ancêtres. L'indice de complétude (C_x) d'une table d'ascendance est le rapport du nombre d'ascendants connus sur le nombre d'ascendants attendus, à chaque génération x (Jetté, 1991).

$$C_x \text{ (en \%)} = \frac{\text{Nombre d'ascendants connus à la génération x}}{\text{Nombre d'ascendants attendus à la génération x}} \text{ (x 100)}$$

On peut aussi calculer l'indice de complétude cumulée (CC_x) d'une table d'ascendance qui est le rapport du nombre d'ascendants connus cumulés de la génération 0 jusqu'à la génération x au nombre d'ascendants attendus cumulés de la génération 0 à la génération x (Jetté, 1991).

$$CC_x \text{ (en \%)} = \frac{\sum_{i=0}^{x} \text{Nombre d'ascendants connus à la génération i}}{\sum_{i=0}^{x} \text{Nombre d'ascendants attendus à la génération i}} \text{ (x100)}$$

2.6.4 Implexe

L'implexe des ancêtres (I_x) est le rapport des ancêtres différents aux ancêtres attendus à chaque génération x. Il mesure le fait que le même individu soit observé plus qu'une fois dans une généalogie. Le nombre des ancêtres attendus est donné par la formule 2^x multiplié par le nombre de généalogies (68). Le nombre des ancêtres différents à la génération x correspond au nombre des ancêtres qui n'ont jamais été comptés, ni à la génération où on calcule l'implexe x, ni dans les générations antérieures (Jetté, 1991).

$$I_x\ (\text{en}\%) = \frac{\text{Nombre d'ancêtres différents à la génération x}}{\text{Nombre d'ancêtres attendus à la génération x}}\ (\text{x } 100)$$

2.7 Les analyses de consanguinité et d'apparentement

Les coefficients moyens de consanguinité et d'apparentement ont été calculés dans divers groupes à l'aide des programmes du Projet BALSAC.

2.7.1 La consanguinité :

La consanguinité est un bon indice de l'homogénéité génétique d'une population. En effet, les mariages consanguins augmentent la proportion des génotypes homozygotes aux dépens des génotypes hétérozygotes (Hartl, 1994). Le coefficient de consanguinité F est la probabilité que les deux allèles d'un gène chez un individu soient identiques par ascendance (Hartl, 1994), l'un venant de son père l'autre venant de sa mère. Le coefficient de consanguinité d'un individu B est égal au coefficient de parenté de ses parents P et M. Il a été calculé selon la formule suivante (Jomphe et *al.*, 2000):

$$F(B) = \phi(P,M) = \sum_A \sum_C \left(\frac{1}{2}\right)^{n(A,C)+m(A,C)+1} (1+F(A))$$

Où A = Ancêtre commun à P et M

C = Chemin généalogique reliant P et M en passant par un ancêtre commun A

m(A,C) = Nombre de généalogies entre le père P et un ancêtre commun A en passant par le chemin généalogique C

n(A,C) = Nombre de généalogies entre la mère M et le même ancêtre commun A en passant par le chemin généalogique C

$\sum_A$ = Sommation sur tous les ancêtres communs

$\sum_C$ = Sommation sur tous les chemins généalogiques possibles entre le père P et la mère M qui passent par l'ancêtre commun A

F(A) = Valeur du coefficient de consanguinité de l'ancêtre A

Pour la présente étude, le coefficient moyen de consanguinité de chaque groupe de généalogies a été calculé :

F moyen = $\sum$ F/ nombre de généalogies

2.7.2 L'apparentement

L'apparentement est le fait que deux individus quelconques aient au moins un ancêtre commun (Bouchard et De Braekeleer, 1991). Le coefficient d'apparentement de chaque paire de sujets (ϕ (B_1,B_2)) est défini comme étant la probabilité qu'un gène choisi au hasard chez un individu (B_1) soit identique à un gène choisi au hasard, au même locus, chez un autre individu (B_2) (Jomphe et *al.*, 2000). Il a été calculé selon la formule suivante (Jacquard, 1974):

$$\phi(B1,B2) = \sum_A \sum_C \left(\frac{1}{2}\right)^{n(A,C)+m(A,C)+1} (1+F(A))$$

où A = Ancêtre commun à B_1 et B_2

C = Chemin généalogique reliant B_1 et B_2 en passant par un ancêtre commun A

m(A,C) = Nombre de généalogies entre l'individu B_1 et l'ancêtre communs A en passant par le chemin généalogique C

n(A,C) = Nombre de généalogies entre l'individu B_2 et le même ancêtre commun A en passant par le chemin généalogique C

$\sum_A$ = Sommation sur tous les ancêtres communs

$\sum_C$ = Sommation sur tous les chemins généalogiques possibles entre les individus B_1 et B_2 qui passent par l'ancêtre commun A

F(A) = Valeur du coefficient de consanguinité de l'ancêtre A

Le coefficient moyen d'apparentement d'une population est égal à la moyenne de tous les coefficients d'apparentement de toutes les combinaisons possibles d'individus pris deux à deux (Jacquard, 1974). Le coefficient moyen de parenté a été calculé pour les divers groupes de généalogies :

ϕ moyen = $\sum\phi$ /Nombre de paires de généalogies

Pour le calcul de l'apparentement à l'intérieur d'un groupe (apparentement intragroupe), le nombre de paire de généalogies se calcule de la façon suivante :

Nombre de paires = n (n-1)/2

où : n est le nombre de généalogies dans le groupe.

Lorsqu'on effectue le calcul de l'apparentement entre deux groupes (apparentement intergroupe), Le nombre de paires de généalogies vaut :

Nombre de paires de généalogies= $n_1 \times n_2$

où : n_1 est le nombre de généalogies dans le groupe 1

n_2 est le nombre de généalogies dans le groupe 2

2.8 Contribution génétique

La contribution génétique des ancêtres aux génotypes des divers individus est une mesure probabiliste de la proportion des gènes de ces individus qui proviennent de cet ancêtre. Elle permet de résumer tous les événements démographiques (la nuptialité, la fertilité, la mortalité et la migration) qui ont eu lieu parmi les descendants du fondateur (Heyer et Tremblay, 1995). La contribution génétique totale d'un ancêtre à un groupe de généalogies est la somme des contributions génétiques de l'ancêtre à chacune des généalogies (Jomphe et *al.*, 2000). Elle a été calculée de la façon suivante :

$$CG = \sum_{i=1}^{p} \sum_{j=1}^{c} \left(\frac{1}{2} \right)^{g_{i,j}}$$

où : p = nombre d'individus reliés à un ancêtre

c = nombre de chemins généalogiques entre l'ancêtre et chaque individu

$g_{i,j}$ = nombre de générations qui séparent l'ancêtre de l'individu pour chaque chemin (Heyer et Tremblay, 1995)

Pour la présente étude, la contribution génétique moyenne d'un ancêtre a été calculée en divisant la valeur de la contribution génétique totale par le nombre de généalogies contenu dans le groupe d'ascendances.

La contribution génétique dépend du nombre d'apparitions de l'ancêtre dans la généalogie d'un individu ainsi que du nombre de générations qui sépare l'individu de l'ancêtre.

2.9 Recouvrement des ancêtres

Le recouvrement des ancêtres donne le nombre de généalogies auquel un ancêtre contribue génétiquement. Le recouvrement généalogique d'un ancêtre est égal à la somme des généalogies auxquelles il est relié. Il se calcule sur un groupe d'ascendants (Jomphe et *al.*, 2000).

CHAPITRE 3

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Ce chapitre vise à présenter et à interpréter les analyses généalogiques effectuées au sein des groupes des asthmatiques, des témoins et des sous-groupes des cas.

Dans un premier temps, la caractérisation des généalogies sera effectuée en déterminant les profondeurs, les complétudes et les implexes.

Dans un deuxième temps, les analyses de consanguinité dans l'ensemble des cas et des témoins et, dans les sous-groupes formés selon le phénotype du proposant et en combinant le phénotype et l'histoire familiale du proposant seront illustrées.

Troisièmement, les résultats d'apparentement pour les ensembles des cas et des témoins et, pour les différents sous-groupes formés selon le phénotype du proposant et en combinant le phénotype et l'histoire familiale du proposant seront présentés.

En dernier lieu, une vérification de la présence d'ancêtres communs aux membres des groupes d'asthmatiques, des atopiques avec histoire familiale d'atopie et des hyperréacteurs avec histoire familiale d'HRB sera présentée.

3.1 Caractéristiques des généalogies

Les travaux de démographie historique et génétique se basent souvent sur des reconstitutions généalogiques. Les résultats de ce type d'analyses dépendent de l'information obtenue sur l'ascendance des individus. Pour comparer les résultats obtenus dans nos groupes d'étude, cette section présente certains indices qui servent à synthétiser l'information contenue dans les généalogies.

3.1.1 Complétudes

Les résultats des calculs des complétudes, des implexes et des nombres d'individus attendus, retrouvés et distincts par génération pour les généalogies du groupe des cas sont présentés au tableau 3.1, pour les témoins 1 au tableau 3.2 et au tableau 3.3 pour les témoins 2. L'indice de complétude par génération et l'indice de complétude cumulée à chaque génération sont inclus dans ces tableaux.

Le nombre d'individus retrouvés est obtenu en comptant un individu à chaque fois qu'il apparaît dans les généalogies. Pour les groupes des cas, des témoins 1, et des témoins 2, les nombres totaux d'individus retrouvés sont de 633600, de 640042, et de 551098 respectivement. Ce nombre témoigne de la complétude des généalogies. En effet, plus le nombre d'individus retrouvés est important plus la complétude des généalogies est élevée.

Le nombre d'individus distincts est obtenu en comptant un individu une seule fois même s'il est répété plusieurs fois. Il est toujours inférieur ou égal au nombre d'individus retrouvés. Pour les groupes des cas, des témoins 1, et des témoins 2, les nombres totaux d'individus distincts sont de 26941, de 22517, et de 21952 respectivement. Le nombre total d'individus distincts n'est pas égal à la somme des individus distincts par génération. En effet, un individu peut apparaître dans plus qu'une génération, il est donc compté autant de fois pour donner la somme des individus distincts (Jomphe et *al.*, 2000).

Tableau 3.1: Paramètres descriptifs des généalogies dans le groupe des cas (n=68)

Génération	Nombre d'individus attendus	Nombre d'individus retrouvés	Nombre d'individus distincts	Complétude (%)	Complétude cumulée (%)	Implexe (%)
0	68	68	68	100,0	100,0	100,0
1	136	136	136	100,0	100,0	100,0
2	272	272	272	100,0	100,0	100,0
3	544	542	540	99,6	99,8	98,9
4	1088	1076	1048	98,9	99,3	94,7
5	2176	2120	1926	97,4	98,4	84,4
6	4352	4184	3183	96,1	97,2	63,9
7	8704	8230	4344	94,6	95,9	38,0
8	17408	16184	5524	93,0	94,4	22,1
9	34816	31596	6771	90,8	92,6	12,6
10	69632	60678	7390	87,1	89,9	5,8
11	139264	110272	7232	79,2	84,5	2,1
12	278528	161928	5828	58,1	71,3	0,5
13	557056	145314	3784	26,1	48,7	0,1
14	1114112	68738	1780	6,2	27,4	0,0
15	2228224	19022	614	0,9	14,2	0,0
16	4456448	3084	154	0,1	7,1	0,0
17	8912896	154	24	0,0	3,6	0,0
18	17825792	2	2	0,0	1,8	0,0
Total	35651516	633600	50620			

Source: Projet BALSAC

Tableau 3.2: Paramètres descriptifs des généalogies dans le groupe des témoins 1 (n=68)

Génération	Nombre d'individus attendus	Nombre d'individus retrouvés	Nombre d'individus distincts	Complétude (%)	Complétude cumulée (%)	Implexe (%)
0	68	68	68	100,0	100,0	100,0
1	136	136	136	100,0	100,0	100,0
2	272	272	270	100,0	100,0	99,3
3	544	542	534	99,6	99,8	97,8
4	1088	1082	1025	99,5	99,6	92,6
5	2176	2138	1829	98,2	98,9	79,6
6	4352	4246	2888	97,6	98,2	56,6
7	8704	8394	3777	96,4	97,3	30,7
8	17408	16540	4661	95,0	96,2	17,3
9	34816	32214	5801	92,5	94,4	10,4
10	69632	61796	6333	88,8	91,6	4,7
11	139264	113252	6027	81,3	86,4	1,7
12	278528	167994	4746	60,3	73,4	0,4
13	557056	146482	2929	26,3	49,8	0,1
14	1114112	65304	1321	5,9	27,9	0,0
15	2228224	17134	428	0,8	14,3	0,0
16	4456448	2344	96	0,1	7,2	0,0
17	8912896	104	20	0,0	3,6	0,0
Total	17825724	640042	42889			

Source: Projet BALSAC

Tableau 3.3: Paramètres descriptifs des généalogies dans le groupe des témoins 2 (n=68)

Génération	Nombre d'individus attendus	Nombre d'individus retrouvés	Nombre d'individus distincts	Complétude (%)	Complétude cumulée (%)	Implexe (%)
0	68	68	68	100,0	100,0	100,0
1	136	136	136	100,0	100,0	100,0
2	272	268	240	98,5	99,2	88,2
3	544	524	460	96,3	97,7	84,6
4	1088	2044	894	96,0	96,8	81,6
5	2176	2058	1559	94,6	95,7	68,2
6	4352	4074	2471	93,6	94,6	50,2
7	8704	8040	3273	92,4	93,5	29,1
8	17408	15834	4153	91,0	92,2	16,9
9	34816	30904	5289	88,8	90,5	10,4
10	69632	59490	6016	85,4	88,0	5,0
11	139264	108518	5959	77,9	82,9	1,9
12	278528	149862	4572	53,8	68,4	0,4
13	557056	114564	2556	20,6	44,5	0,0
14	1114112	44436	928	4,0	24,2	0,0
15	2228224	10114	266	0,5	12,3	0,0
16	4456448	1134	62	0,0	6,2	0,0
17	8912896	30	10	0,0	3,1	0,0
Total	17825724	551098	38912			

Source : Projet BALSAC

Le nombre d'individus retrouvés est égal au nombre d'individus attendus dans les trois premières générations pour les groupes des cas et des témoins 1 et dans les deux premières générations pour le groupe des témoins 2. Pour les trois groupes, plus le nombre de génération augmente plus l'écart entre le nombre d'individus retrouvés et le nombre d'individus attendus augmente.

Lorsqu'on compare les complétudes des 3 groupes (Figure 3.1), on observe que les généalogies sont complètes jusqu'à la deuxième génération pour le groupe des témoins 2 et jusqu'à la troisième génération pour les groupes des cas et des témoins 1. L'indice de complétude diminue lentement jusqu'à la génération 11, ensuite il décline pour atteindre 0 % à la 16ième génération pour le groupe des témoins 2 et à la 17ième génération pour les cas et les témoins 1. Pour toutes les générations, les complétudes du groupe témoin 2 sont moins élevées que ceux des cas et des témoins 1 (figure 3.1). Les résultats de la complétude de la présente étude sont légèrement plus élevés que ceux obtenu par Bernier (1999) sur l'analyse généalogique des patients atteints du glaucome primaire à angle ouvert. Cependant, cette étude a porté sur la population de l'Est du Québec. D'autre part, les généalogies des patients atteints des troubles affectifs bipolaires au Saguenay ont montré des complétudes semblables à ceux de la présente étude pour les trois premières générations (Gobeil, 1998). Pour les autres générations, les résultats des complétudes des généalogies de la présente étude sont légèrement moins élevés que ceux de l'étude de Gobeil. Pour cette dernière, la reconstitution des généalogies a été effectuée à la profondeur générationelle du Saguenay.

La complétude cumulée est le rapport du nombre d'ancêtres observés cumulés de la génération 0 jusqu'à la génération x au nombre d'ancêtres attendus de la génération 0 jusqu'à la génération x (Jetté, 1991). Pour les trois groupes, les résultats de la complétude cumulée à la génération x sont plus élevés que ceux de la complétude à la même génération. Ceci est attribuable au fait que les ancêtres des premières générations sont plus facilement retrouvables.

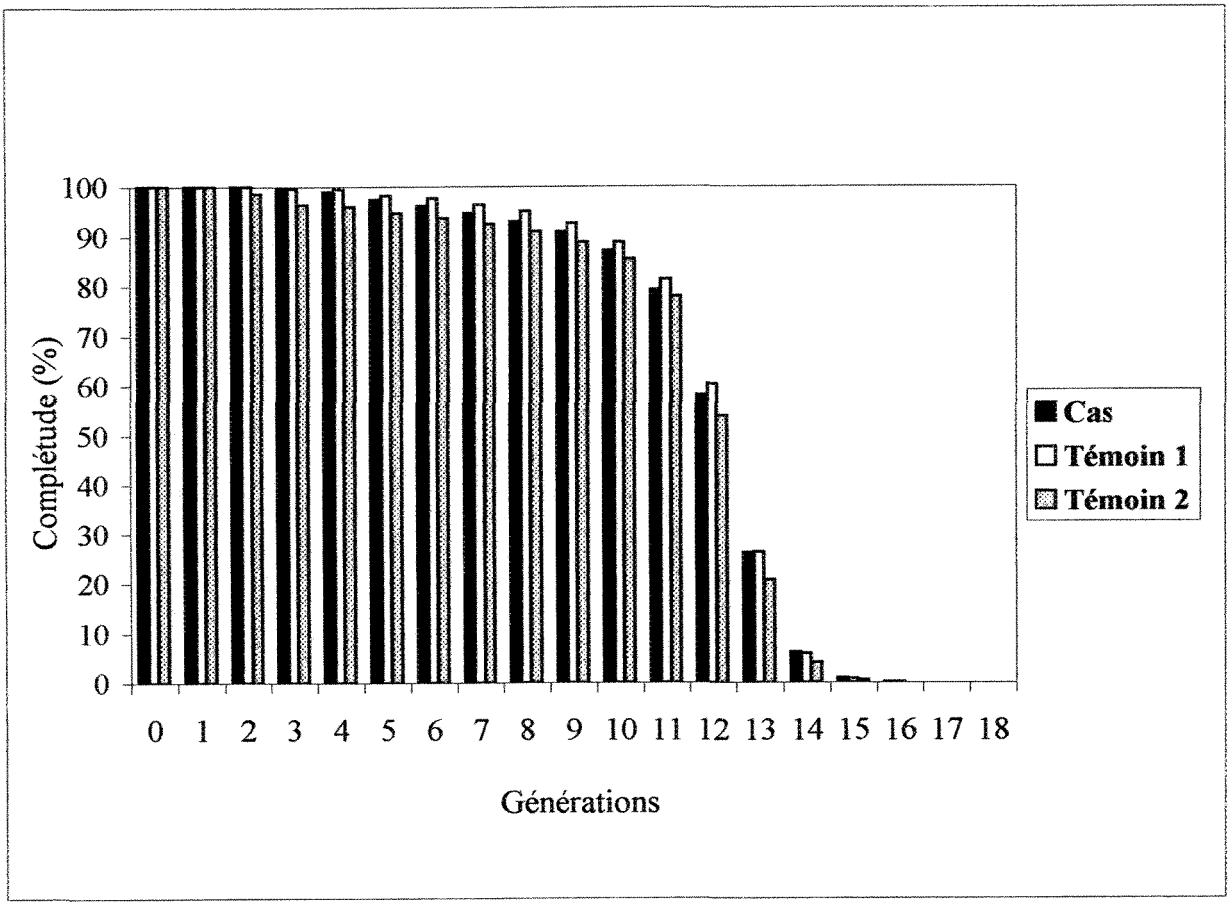

Figure 3.1: Complétudes par génération pour les généalogies des groupes des cas, des témoins 1 et des témoins 2

3.1.2 Implexe

Lorsqu'on compare les résultats des implexes chez les groupes des cas, des témoins 1 et des témoins 2 (tableau 3.1, tableau 3.2 et tableau 3.3), on constate qu'ils sont légèrement plus élevés dans le groupe des cas que dans les groupes des témoins 1 et des témoins 2 . En effet il y a moins d'ascendants différents dans les généalogies des témoins 1 et des témoins 2, alors qu'il y en a plus dans les généalogies du groupe des cas. L'implexe donne une idée globale sur la l'homogénéité et la parenté au sein du groupe. Plus il est faible, plus la parenté et l'homogénéité sont élevées (Cazes et Cazes, 1996). En effet, d'après les résultats des implexes, on peut s'attendre à des niveaux de consanguinité et d'apparentement plus élevés dans les groupes des témoins 1 et des témoins 2 que dans le groupe des cas.

3.1.3 Profondeur généalogique des ascendances

Les profondeurs généalogiques moyennes des ascendances sont de 11,28 générations avec un écart type de 2,16 dans le groupe des cas, de 11,42 avec un écart type de 1,94 pour le groupe des témoins 1 et de 10,93 avec un écart type de 2,62 pour le groupe des témoins 2. Le groupe des témoins 2 présente une valeur légèrement inférieure à celle des autres groupes. Ceci est attribuable au fait qu'on commence a perdre des individus dès la troisième génération pour les généalogies du groupe témoin 2 (la complétude à la troisième génération est à 98,53 %). Les résultats présentés dans la figure 3.2 indiquent une relation entre la profondeur moyenne des généalogies et le nombre total d'ancêtres retrouvés; en effet, on note un accroissement de la profondeur généalogique à mesure que le nombre d'ancêtres retrouvés augmente. Toutefois, les résultats de la figure 3.3 montre qu'il n'y a pas de lien apparent entre la profondeur moyenne des généalogies et le nombre d'ancêtres distincts.

3.2 Consanguinité

Les résultats des calculs des coefficients de consanguinité sont présentés au tableau 3.4.

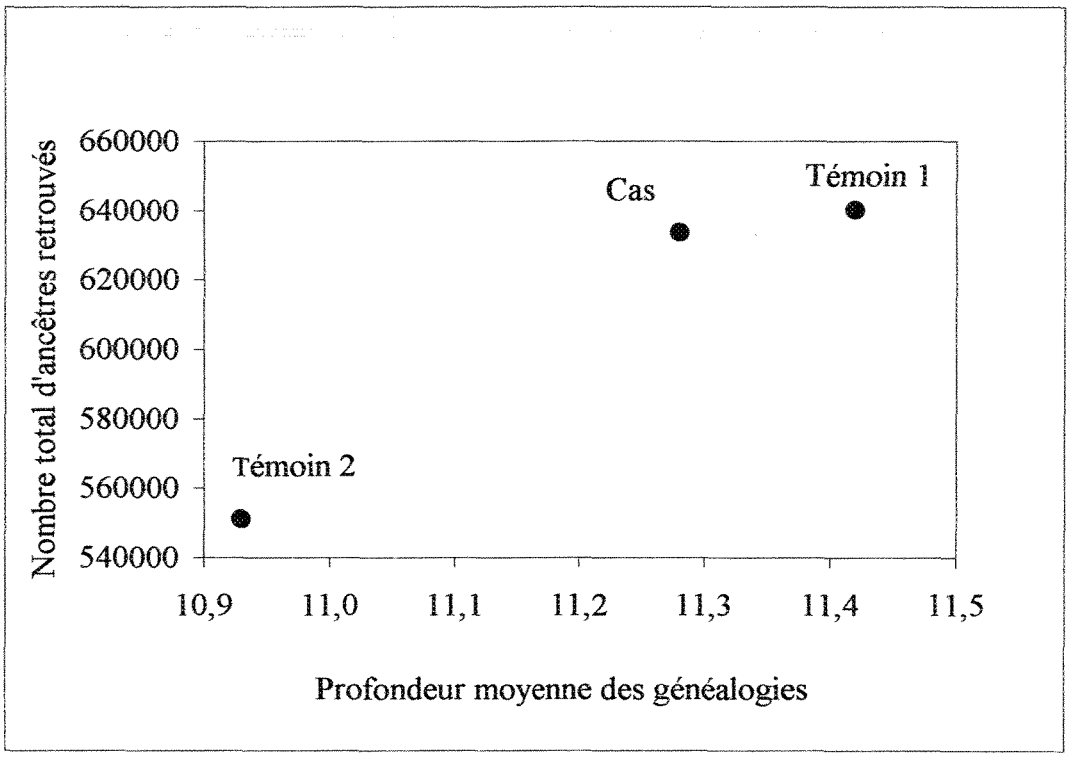

Figure 3.2: Relation entre la profondeur moyenne des généalogies et le nombre total d'ancêtres retrouvés

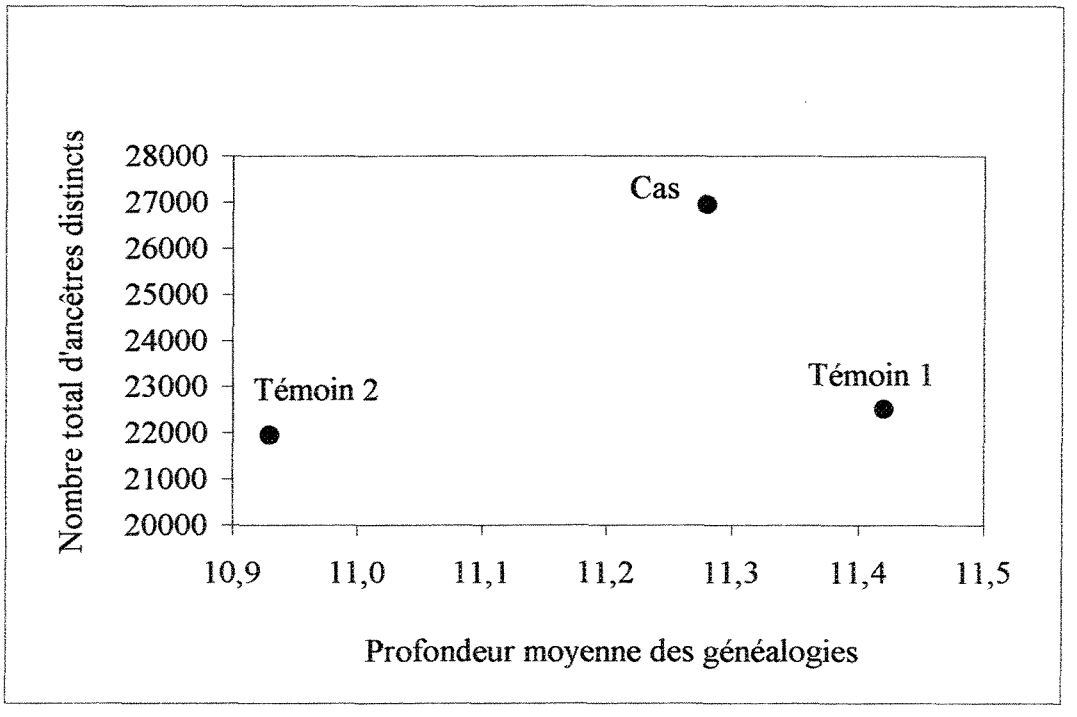

Figure 3.3: Relation entre la profondeur moyenne des généalogies et le nombre total d'ancêtres distincts

Tableau 3.4: Coefficients moyens de consanguinité dans les différents groupes et à diverses profondeurs générationnelles ($x10^4$)

		Profondeurs générationnelles			
Groupe	**n**	**3**	**6**	**9**	**maximale**
Ensemble des cas et des témoins					
Cas	68	0,0	3,1 ± 10,7	26,0 ± 29,3	65,8 ± 44,0
Témoin 1	68	0,0	12,9 ± 33,0	39,2 ± 40,6	86,8 ± 51,7
Témoin 2	68	0,0	3,2 ± 8,6	30,7 ± 27,2	74,1 ± 43,9
Phénotype					
HRB	46	0,0	4,1	29,9	67,2
Atopie	54	0,0	3,0	24,7	63,9
Allergènes intérieurs	54	0,0	3,0	24,7	63,9
Allergènes extérieurs	34	0,0	4,3	23,2	61,6
Phénotype et antécédents familiaux					
HRB	34	0,0	4,7	30,6	71,8
Atopie	44	0,0	3,4	23,9	63,2
Allergènes intérieurs	41	0,0	3,3	21,1	61,0
Allergènes extérieurs	20	0,0	0,5	15,4	55,4

Note: Les écarts types n'ont pu être calculés pour les sous-groupes

3.2.1 Ensemble des cas et des témoins

Les résultats des coefficients moyens de consanguinité calculés dans le groupe des cas et les groupes témoins sont présentés à la figure 3.4. Le coefficient moyen de consanguinité à la troisième génération est nul pour les trois groupes, ce qui indique l'absence de mariages entre apparentés proches tels que cousins germains à l'intérieur des trois groupes de l'étude. À la sixième génération, le coefficient de consanguinité dans le groupe des témoins 1 est quatre fois plus élevé que dans le groupe des cas. Ce résultat fait réfléchir à la possibilité d'un biais dans la sélection du groupe témoin 1. Les individus asthmatiques recrutés sont relativement jeunes et sont originaires de la région du Saguenay. Les individus du groupe témoin 1 sont sélectionnés dans le fichier RETRO. Or, les individus contenus dans ce fichier peuvent s'y trouver par le biais de projets de recherche portant sur différentes maladies héréditaires ou sous-populations. Plusieurs de ces projets ont porté sur des cohortes d'enfants atteints d'une maladie récessive. En sélectionnant parmi les individus les plus jeunes du fichier, il est possible que les individus rattachés à des projets portant sur des maladies récessives sont surreprésentés et que, du même coup, des individus provenant de familles plus enracinées dans la population du Saguenay sont recrutés, ce qui pourrait expliquer les coefficients de consanguinité observés. La décision de recruter un second groupe témoin a donc été prise. Ce groupe témoin 2 est formé parmi les individus, du fichier RETRO, rattachés à des groupes témoins ou à des projets portant sur des maladies multifactorielles. Les résultats des coefficients de consanguinité pour le groupe témoin 2 sont très semblables à ceux du groupe des cas à la troisième et à la sixième génération. Les coefficients de consanguinité sont plus faibles dans le groupe témoin 2 que dans le groupe témoin 1, ce qui va dans le sens de notre hypothèse sans pour autant la confirmer. Pour la neuvième génération et la profondeur générationnelle maximale, la consanguinité dans le groupe témoin 2 est légèrement plus élevée que dans le groupe des cas. Cependant ces résultats restent moins élevés que les résultats obtenus dans un échantillon de la population du Saguenay où on a obtenu un coefficient moyen de $96,7 \times 10^{-4}$ à une profondeur générationnelle de 12 (Tremblay et *al.*, 1998). Ce résultat n'est cité qu'à titre indicatif et il ne peut être comparé directement aux coefficients obtenus puisqu'il a porté sur des individus plus âgés que ceux de la présente étude ce qui peu avoir un effet considérable sur la consanguinité.

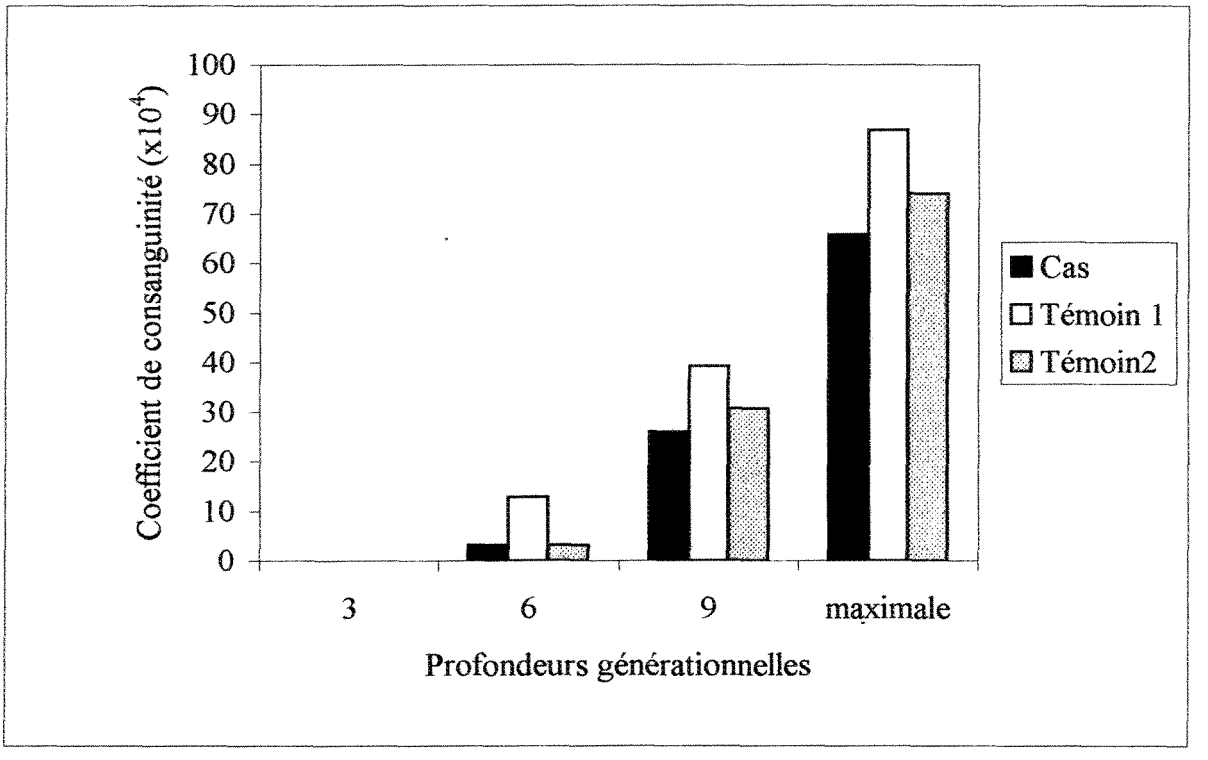

Figure 3.4: Consanguinité chez l'ensemble des cas et des témoins

Les résultats des calculs des écarts types, présentés dans le tableau 3.4 montrent la présence d'une grande variation des coefficients de consanguinité entre les généalogies de chaque groupe.

3.2.2 Sous-groupes

Comme les résultats de consanguinité ne montrent pas de différences entre le groupe total des cas et les groupes témoins, on ne s'attend pas à trouver des différences entre les sous-groupes et les groupes témoins. Cependant, notre but est aussi de vérifier si les coefficients observés pour le groupe des cas varient lorsqu'on les regroupe selon certaines caractéristiques phénotypiques.

Comme pour l'ensemble des cas et des témoins, les résultats des sous-groupes montrent que la consanguinité augmente avec la profondeur générationnelle. C'est entre la neuvième génération et la profondeur générationnelle maximale que s'effectue l'essentiel de l'augmentation de la proportion des sujets consanguins (figures 3.5 et 3.6). On peut parler donc d'une consanguinité de type éloigné. Dans le cas de l'HRB, on remarque que la consanguinité à la génération maximale est légèrement plus élevée dans le sous-groupe selon le phénotype et l'histoire familiale que dans le sous-groupe selon le phénotype (figure 3.7). Toutefois, les figures 3.8, 3.9 et 3.10 montrent que la consanguinité aux profondeurs généalogiques 9 et maximale dans le cas de l'atopie, de la sensibilisation aux allergènes intérieurs et de la sensibilisation aux allergènes extérieurs est légèrement plus élevée dans les sous-groupes selon le phénotype que dans les sous-groupes en combinant le phénotype et l'histoire familiale du proposant. Pour ces trois affections, le fait d'ajouter la composante d'histoire familiale n'augmente pas la consanguinité.

3.3 Apparentement

Les résultats des calculs d'apparentement sont inscrits dans le tableau 3.5.

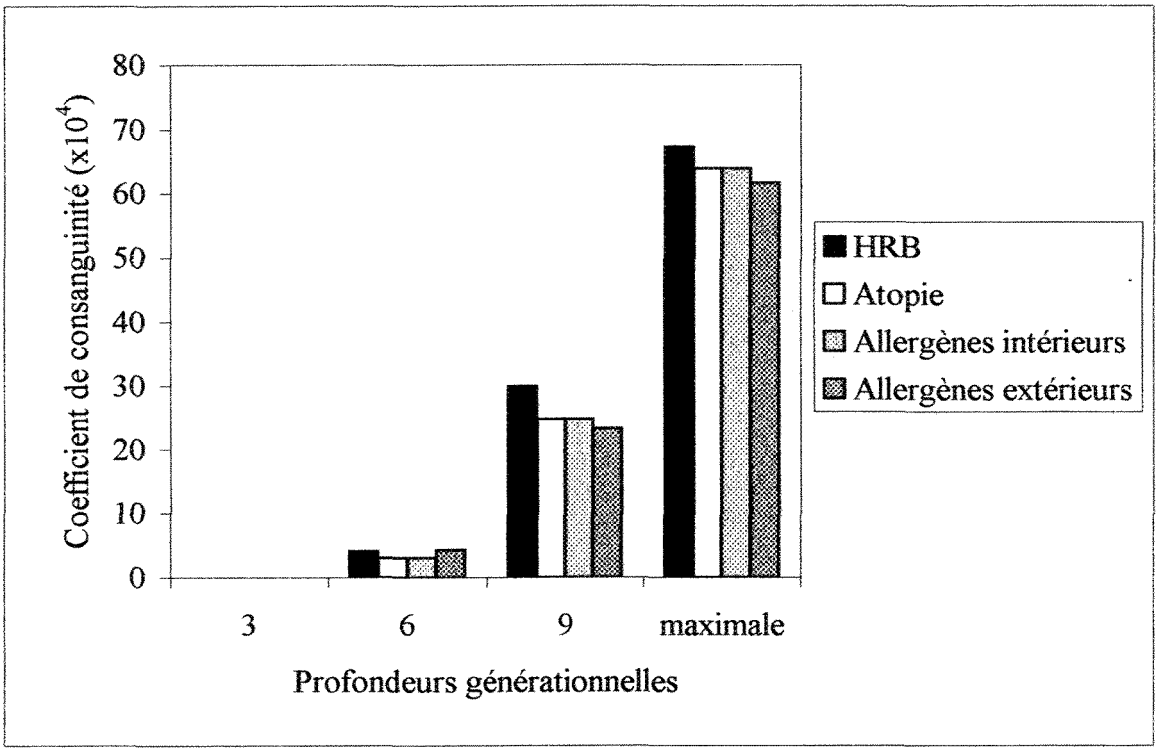

Figure 3.5: Consanguinité chez les différents sous-groupes selon le phénotype respiratoire du proposant

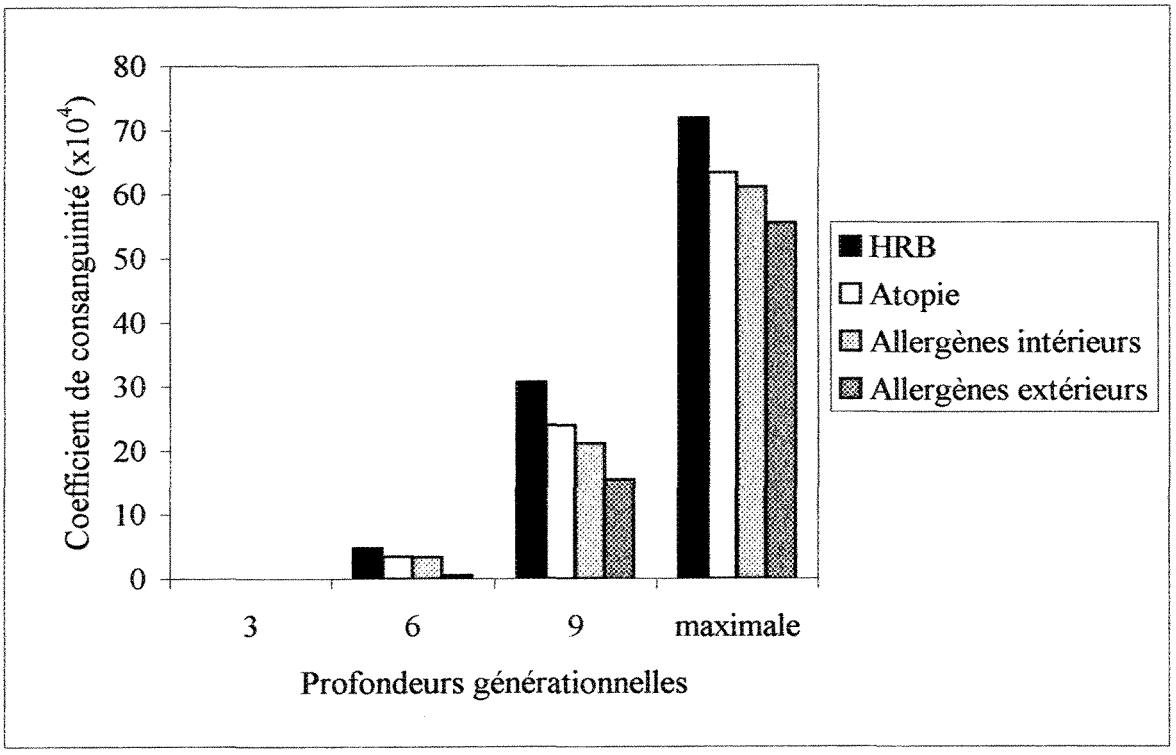

Figure 3.6: Consanguinité chez les différents sous-groupes selon le phénotype respiratoire et les antécédents familiaux du proposant

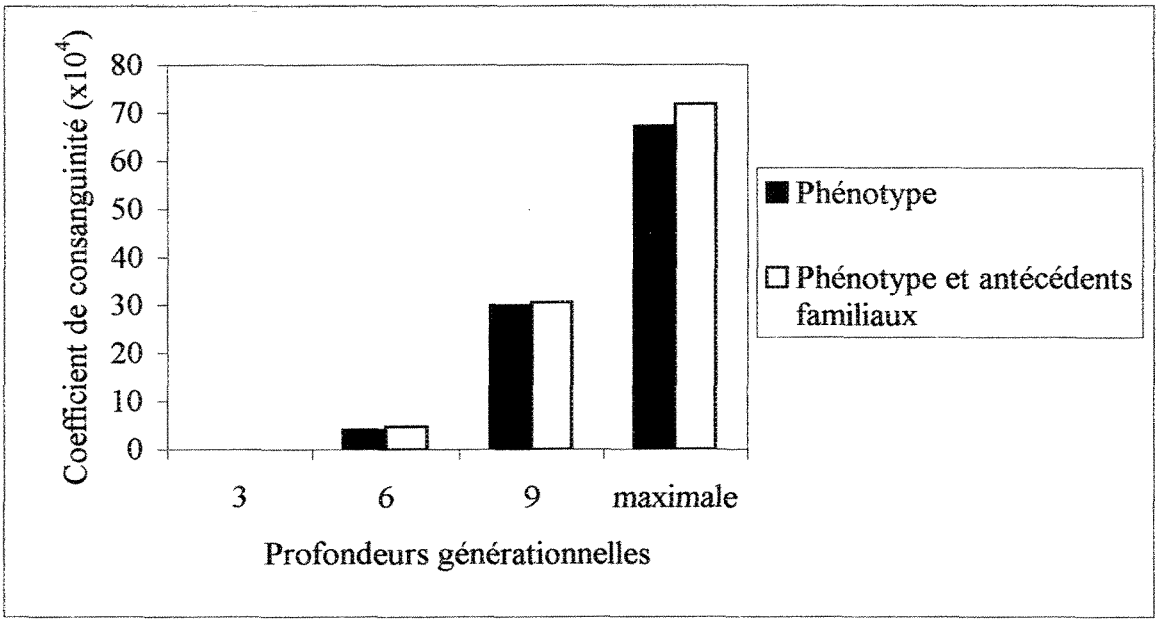

Figure 3.7: Comparaison de la consanguinité chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de l'hyperréactivité bronchique

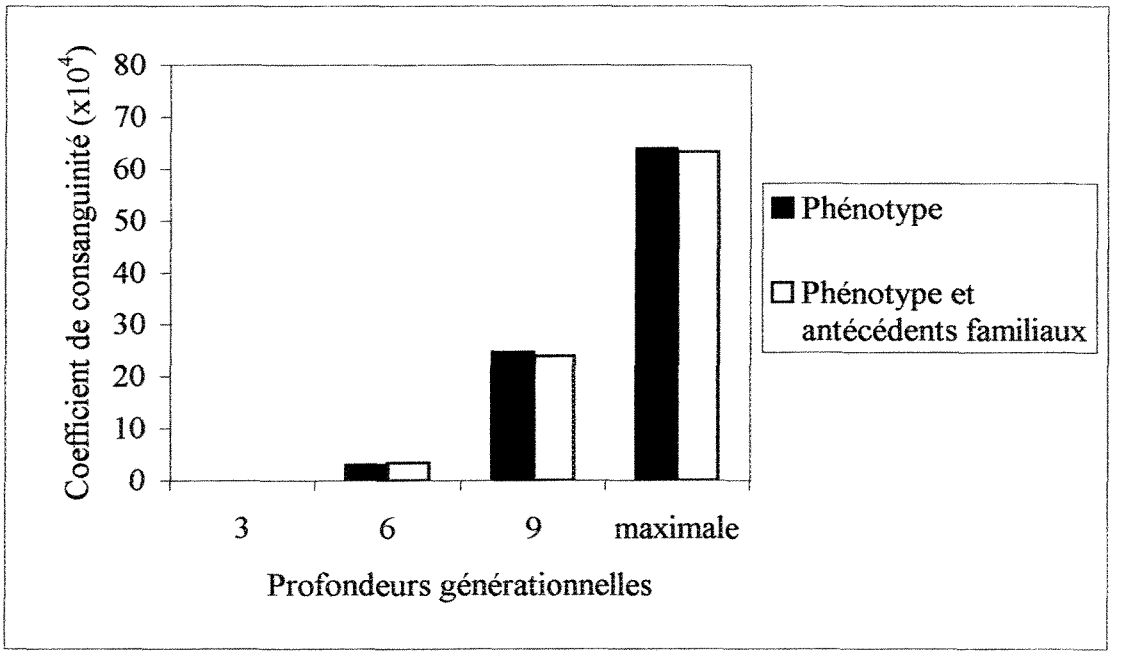

Figure 3.8: Comparaison de la consanguinité chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de l'atopie

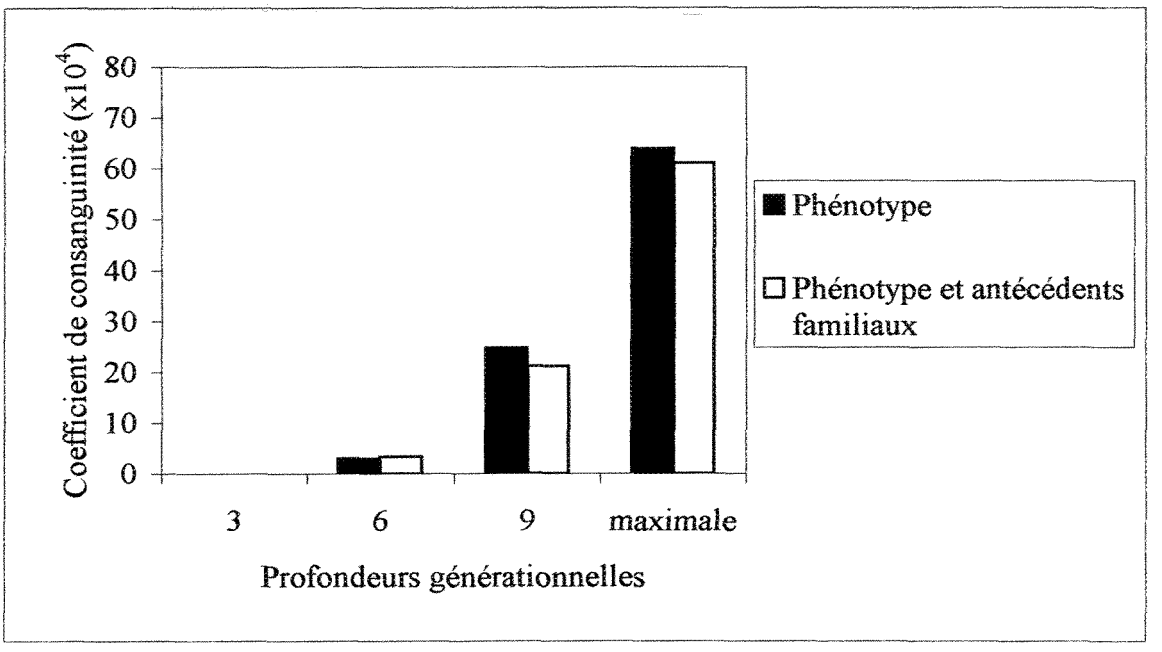

Figure 3.9: Comparaison de la consanguinité chez les deux sous -groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de la sensibilisation aux allergènes intérieurs

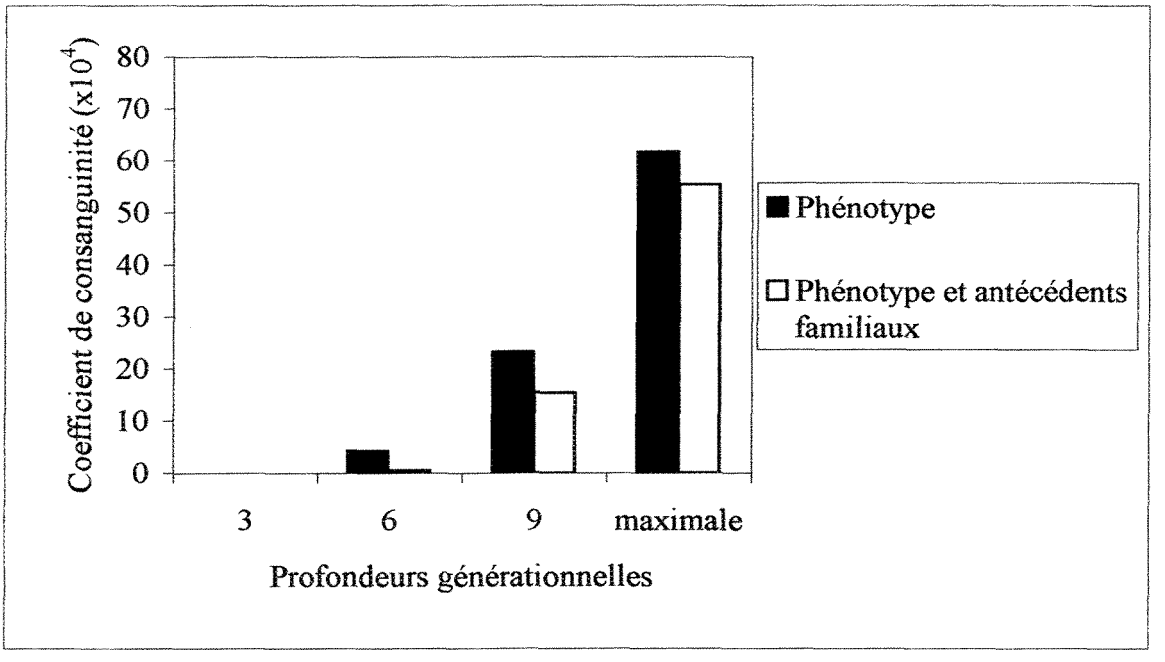

Figure 3.10: Comparaison de la consanguinité chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de la sensibilisation aux allergènes extérieurs

Tableau 3.5: Coefficients moyens d'apparentement dans les différents groupes et à diverses profondeurs générationnelles ($x10^4$)

			Profondeurs générationnelles			
Groupe	**n**	**Nombre de paires**	**3**	**6**	**9**	**maximale**
Apparentement intragroupe						
Ensemble de cas et des témoins						
Cas	68	2278	0,5 ± 9,1	3,8 ± 11,3	44,8 ± 29,1	64,4 ± 29,7
Témoin 1	68	2278	0,9 ± 17,1	5,3 ± 19,1	55,9 ± 28,9	78,2 ± 29,9
Témoin 2	68	2278	6,6 ± 60,1	11,9 ± 61,4	60,7 ± 68,9	77,7 ± 71,0
Phénotype						
HRB	46	2035	0,8	4,4	49,4	66,0
Atopie	54	1431	0,6	3,9	45,3	63,9
Allergènes intérieurs	54	1431	0,6	3,9	45,3	63,9
Allergènes extérieurs	34	561	0,0	2,9	43,2	61,6
Phénotype et antécédents familiaux						
HRB	34	561	0,8	4,6	51,8	70,7
Atopie	44	946	0,5	3,7	43,7	62,8
Allergènes intérieurs	41	820	0,3	3,1	40,8	60,6
Allergènes extérieurs	20	190	0,0	2,6	38,3	60,0
Apparentement intergroupe						
Cas et témoin 1	136	4624	0,3	3,8	49,4	70,3
Cas et témoin 2	136	4624	0,3	4,2	49,3	67,4

Apparentement intergroupe: Nombre de paires= $n_1 * n_2$

n_1= nombre d'individus dans le groupe 1

n_2= nombre d'individus dans le groupe 2

Apparentement intragroupe: Nombres de paires= $n(n-1)/2$

n= nombre d'individus dans le groupe

Note: Les écarts types n'ont pu être calculés pour les sous-groupes

3.3.1 Ensemble des cas et des témoins

Le coefficient moyen d'apparentement intragroupe d'une population est égal à la moyenne de tous les coefficients d'apparentement de toutes les combinaisons possibles d'individus pris deux à deux (Jacquard, 1974). La figure 3.11 montre l'apparentement intragroupe chez l'ensemble des cas et des témoins. On y remarque qu'après seulement 3 générations ascendantes, l'apparentement moyen dans le groupe des témoins 2 est plus élevé que dans le groupe des cas et des témoins 1. L'apparentement chez les cas reste toujours plus faible que dans les deux groupes témoins peu importe la profondeur générationnelle. En l'absence de tests statistiques pour les valider, ces résultats doivent être interprétés comme des tendances. L'écart entre la sixième et la neuvième génération est sensiblement plus élevé qu'entre la troisième et la sixième et qu' entre la neuvième et la profondeur maximale. En général, on trouve un apparentement de type éloigné (au-delà de la sixième génération), ce qui est représentatif de ce que l'on observe pour la population générale du Saguenay (Bouchard et De Braekeleer, 1992).

Le degré élevé de l'apparentement intragroupe chez le groupe témoin 2 par rapport au groupe des cas et au groupe témoin 1 peut être dû à la nature multifactorielle et polygénique de l'asthme. Puisque la prévalence de l'asthme est de 5 à 10 % dans la population générale (Boulet et *al.*, 1989), il est possible que les familles apparentées à un asthmatique soient comparables à un groupe témoin de la population. En effet, puisque, à ce jour, aucun gène majeur pour l'asthme n'a été identifié, il est probable que le nombre d'ancêtre communs ne soit pas réduit dans les familles des asthmatiques par rapport à la population générale du Saguenay.

En ce qui concerne l'apparentement intergroupe (entre deux groupes), il ne tient pas compte de l'apparentement déjà existant entre les individus d'un même groupe. La figure 3.12 montre l'apparentement intergroupe entre les cas et les témoins 1 et entre les cas et les témoins 2. On remarque qu'il n'y a pas de grandes différences entre l'apparentement cas-témoins 1 et cas-témoins 2. L'apparentement intergroupe entre les cas et les témoins indique l'existence de plusieurs ancêtres communs à des individus des deux groupes.

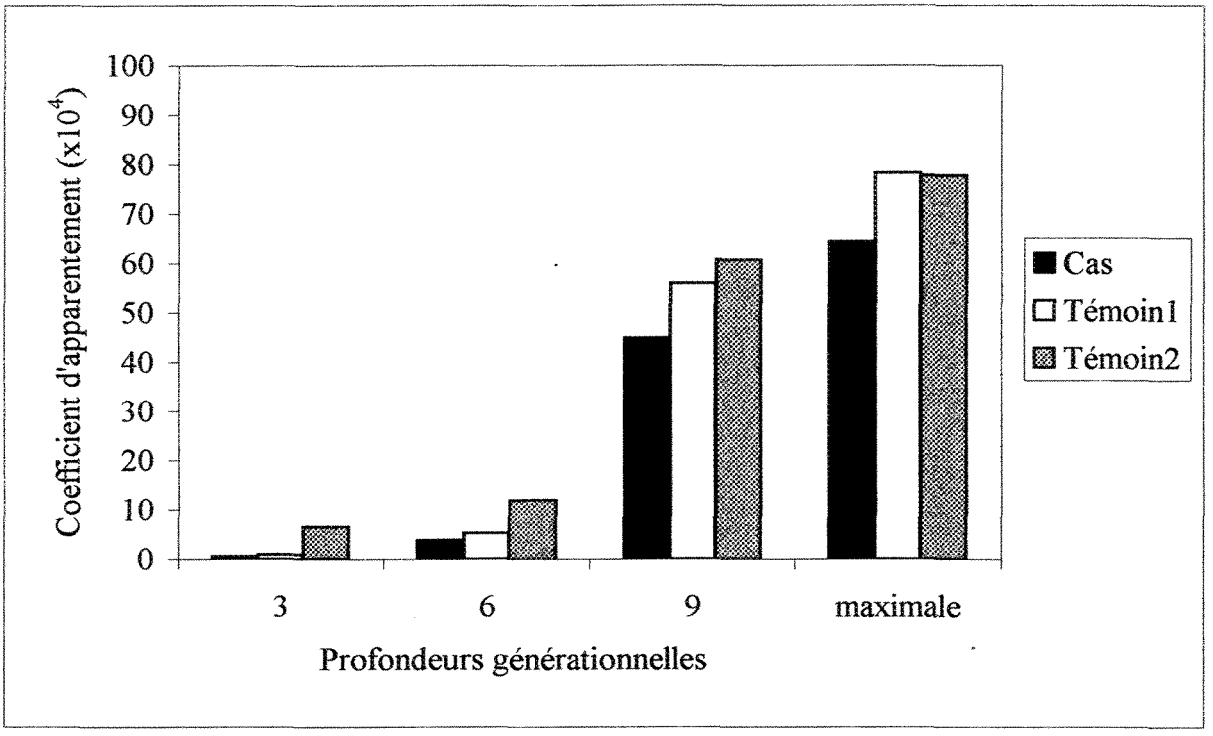

Figure 3.11: Apparentement intragroupe chez l'ensemble des cas et des témoins

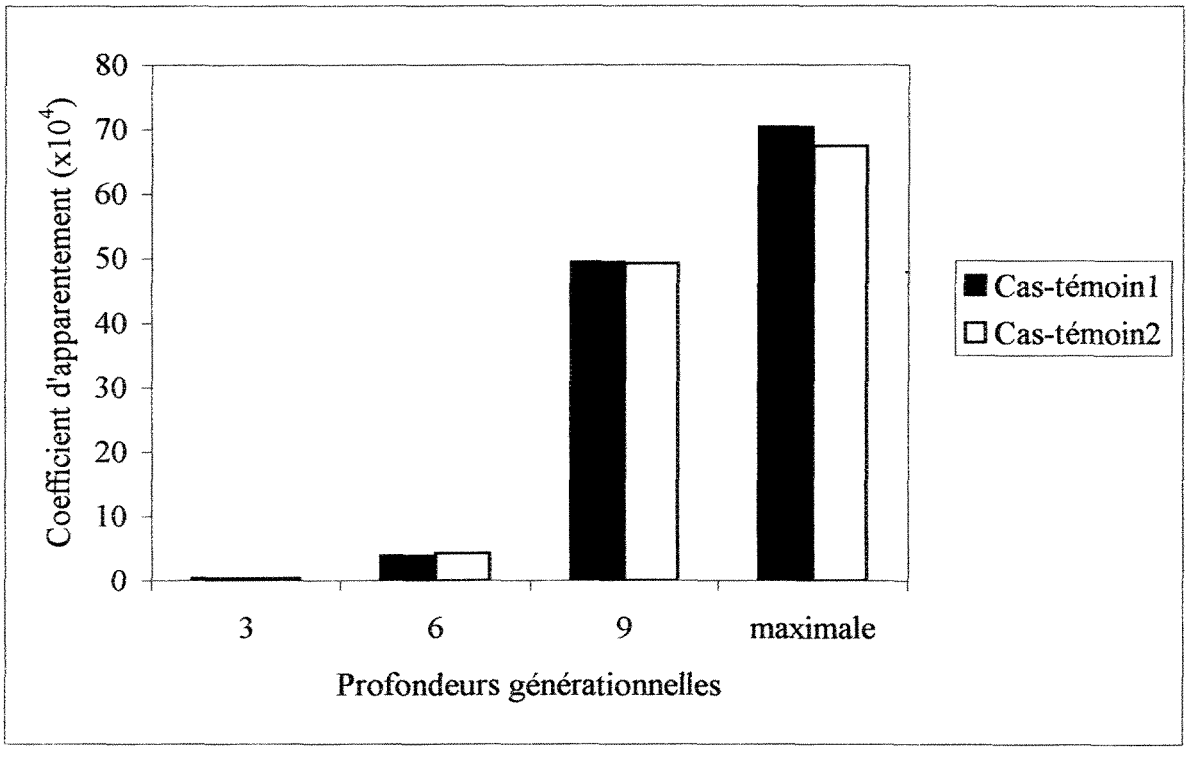

Figure 3.12: Apparentement intergroupe entre les cas et les témoins

3.3.2 Sous-groupes

La figure 3.13 présente les valeurs des coefficients moyens d'apparentement observés dans chacun des sous-groupes formés selon le phénotype de l'individu. On observe que l'apparentement est légèrement plus élevé dans le sous-groupe des sujets avec HRB par rapport aux autres sous-groupes, et cela pour les différentes profondeurs générationnelles.

L'ensemble des personnes atopiques est également sensibilisé aux allergènes intérieurs, ce qui explique que leurs résultats sont égaux.

Les résultats du calcul d'apparentement chez les sous-groupes formés en combinant le phénotype et l'histoire familiale des proposants sont présentés à la figure 3.14. On constate que l'apparentement est légèrement plus élevé chez le groupe de l'HRB par rapport aux autres sous-groupes.

Les résultats des coefficients d'apparentement pour l'HRB (figure 3.15) montrent que l'apparentement est légèrement plus élevé dans le sous-groupe formé selon le phénotype et les antécédents familiaux que dans celui formé selon le phénotype. Toutefois pour l'atopie, la sensibilisation aux allergènes intérieurs et la sensibilisation aux allergènes extérieurs l'apparentement est légèrement plus élevé dans les sous-groupes selon le phénotype que dans les sous-groupes selon le phénotype et les antécédents familiaux (figures 3.16, 3.17 et 3.18).

Les études généalogiques effectuées sur les maladies monogèniques récessives ont donné des résultats concluants (De Braekeleer et *al.*, 1993; De Braekeleer et Larochelle, 1990). En effet, l'analyse de 116 généalogies des familles atteintes de l'Ataxie Spastique de Charlevoix Saguenay montre des coefficients d'apparentement et de consanguinité plus élevés dans les généalogies des familles atteints que dans ceux des témoins (De Braekeleer et *al.*, 1993). L'étude de De Braekeleer et Larochelle (1990) sur 174 généalogies des familles Saguenayennes atteintes de la Tyrosinemie a démontré des coefficients de consanguinité et d'apparentement plus élevés chez les cas que chez les témoins. L'analyse généalogique sur l'hémochromatose au

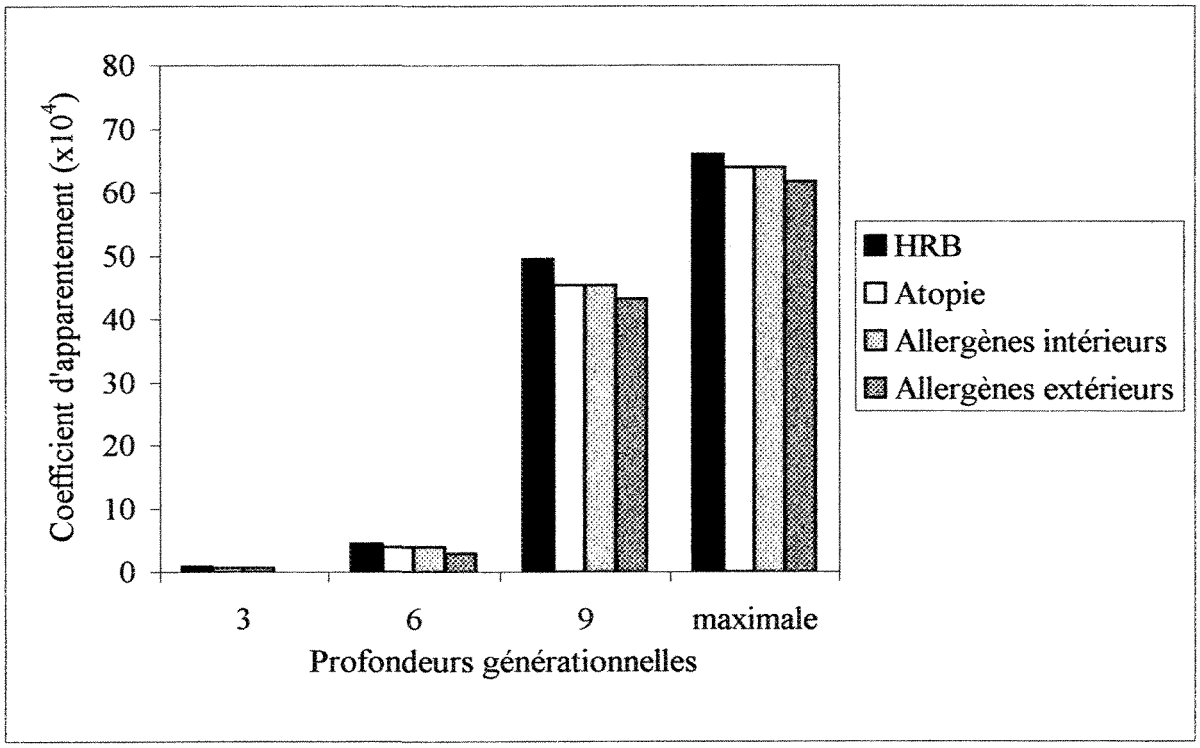

Figure 3.13: Apparentement chez les différents sous-groupes selon le phénotype respiratoire du proposant

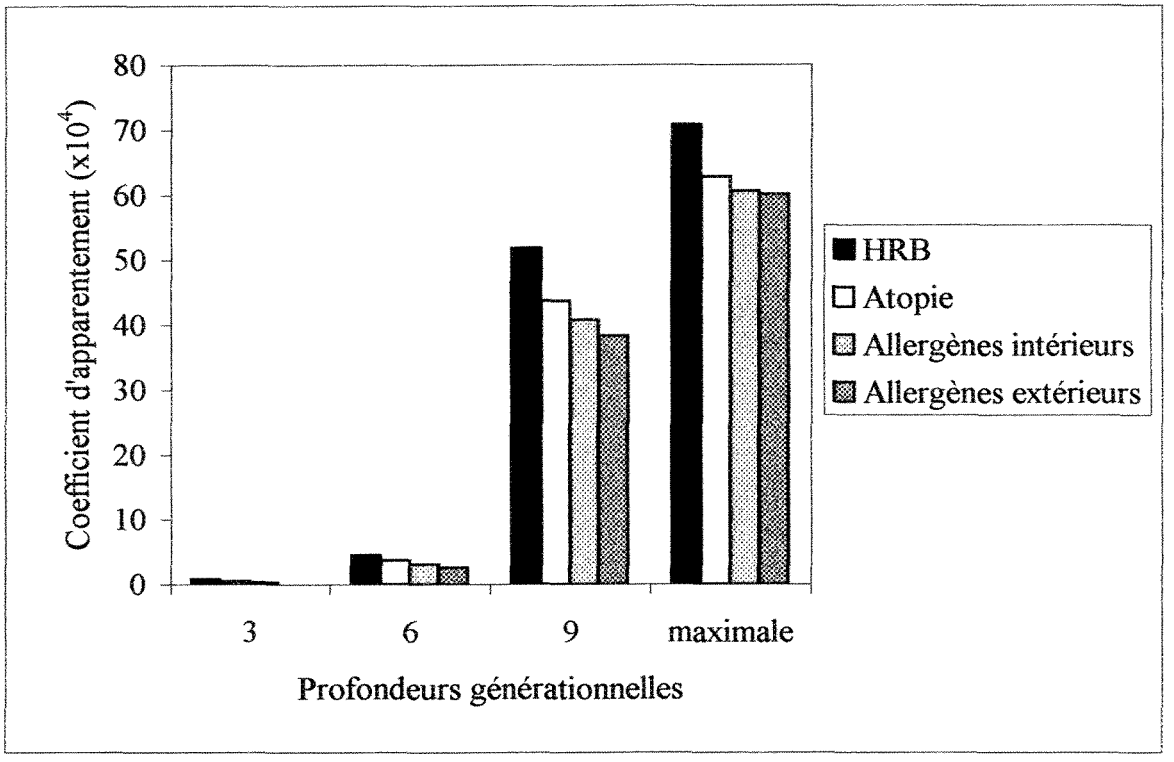

Figure 3.14: Apparentement chez les différents sous-groupes selon le phénotype respiratroire et les antécédents familiaux du proposant

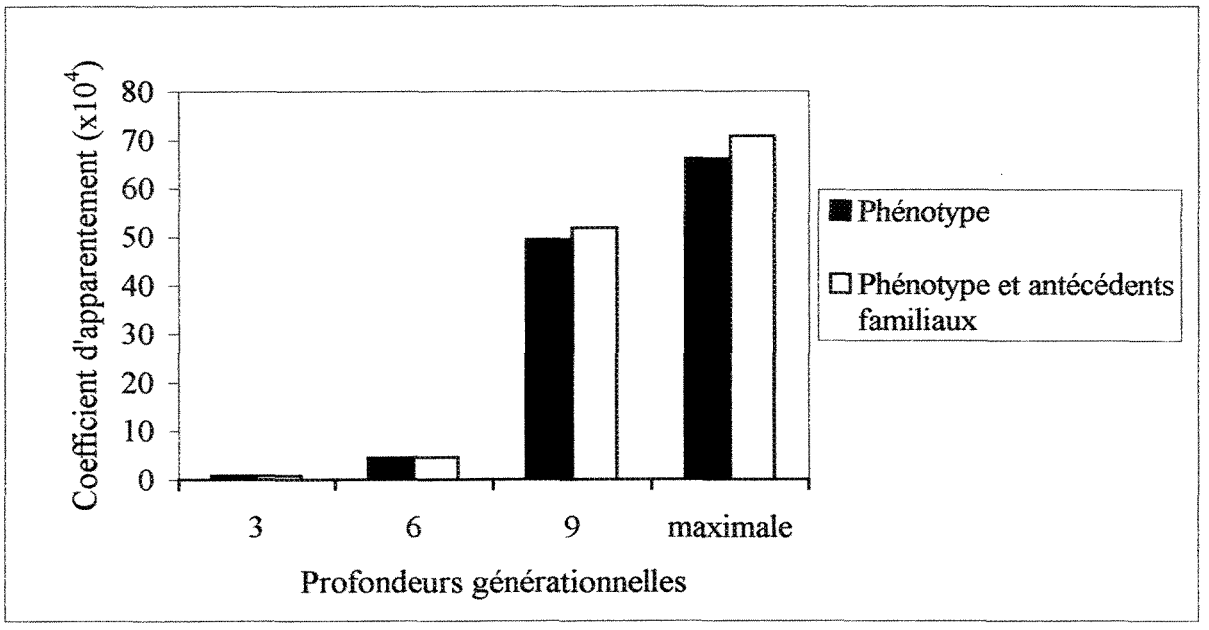

Figure 3.15: Comparaison de l'apparentement chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de l'hyperréactivité bronchique

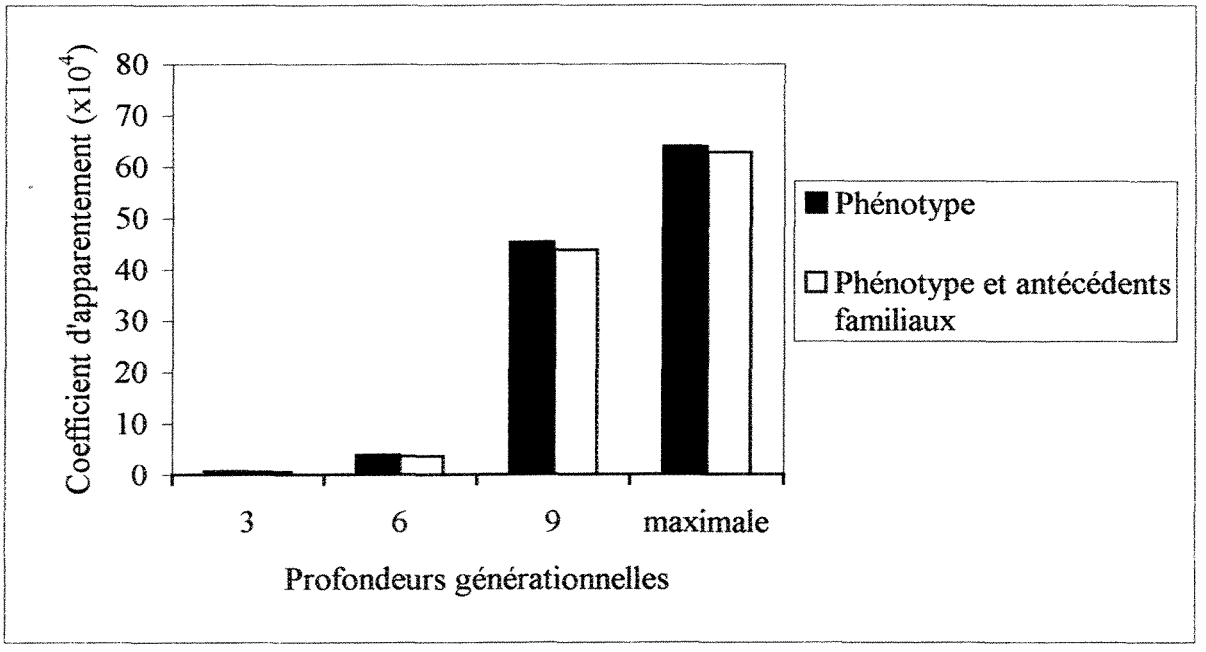

Figure 3.16: Comparaison de l'apparentement chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype et les antécédents familiaux dans le cas de l'atopie

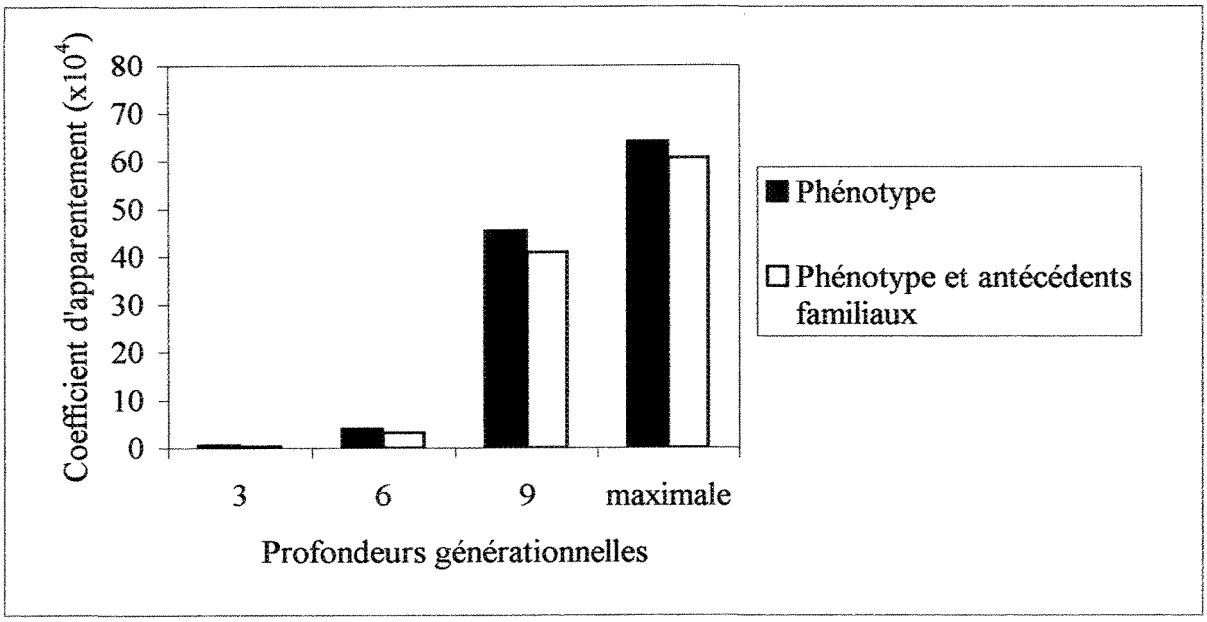

Figure 3.17: Comparaison de l'apparentement chez les deux sous-groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype respiratoire et les antécédents familiaux dans le cas de la sensibilisation aux allergènes intérieurs

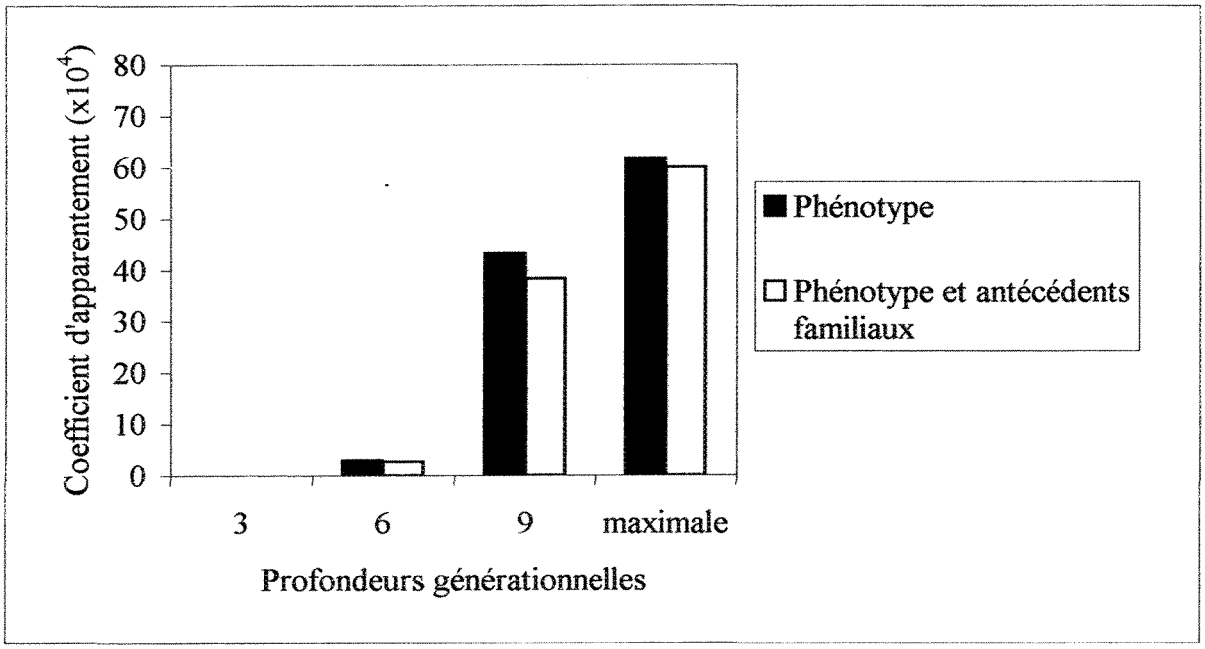

Figure 3.18: Comparaison de l'apparentement chez les deux sous groupes selon le phénotype respiratoire et, selon le phénotype respiratoire et les antécédents familiaux dans le cas de la sensibilisation aux allergènes extérieurs

Saguenay à partir de 30 familles a permis de démontrer des coefficients de consanguinité et d'apparentement élevés dans le groupe des cas par rapport aux groupes témoins (De Braekeleer et *al.*, 1992).

À notre connaissance, il s'agit de la première étude de consanguinité et d'apparentement sur les asthmatiques. De plus, peu d'études de ce genre ont été faites sur les traits complexes. Les résultats obtenus suggèrent que les asthmatiques ne semblent pas avoir de caractéristiques particulières de point de vue la consanguinité et de l'apparentement. Les études décrites ci-dessus ont porté sur l'analyse généalogique de proposants porteurs d'une mutation reliée à la maladie étudiée. Pour la présente étude, les analyses moléculaires n'ont pas été intégrées aux analyses généalogiques. Cette étude est basée sur les phénotypes des proposants. Contrairement aux maladies monogéniques où la composante héréditaire est récessive ou dominante, l'asthme est une maladie complexe hétérogène. L'hétérogénéité de la maladie explique les résultats obtenus. La prévalence de l'asthme dans la population générale est de 5 à 10 % (Boulet et *al.*, 1989). Il est important de considérer cette prévalence assez élevée dans comparaison de la consanguinité et l'apparentement entre les asthmatiques et les témoins.

3.4 Ancêtres communs

Bien que les niveaux de parenté et de consanguinité ne diffèrent pas entre les cas et les témoins, nous avons voulu voir si les ancêtres communs qui contribuaient à cet apparentement différaient dans les deux groupes. Nous avons donc effectué l'étude du recouvrement et de la contribution génétique dans le but de vérifier la présence d'ancêtres communs spécifiques à l'asthme. La distribution des ancêtres selon le nombre des généalogies où ils apparaissent est présentée au tableau 3.6. Pour les trois groupes, la majorité des ancêtres apparaissent une fois dans les généalogies. Chez l'ensemble des cas, 140 ancêtres communs à l'ensemble des proposants ont été identifiés. Pour les témoins 1 on note 162 ancêtres communs à l'ensemble les généalogies. Aucun ancêtre n'apparaît dans les 68 généalogies des témoins 2 à la fois (tableau 3.6). Ceci parce que deux généalogies de ce groupe s'interrompent tôt. En effet, le recouvrement maximal pour ce groupe est de 66 généalogies.

Tableau 3.6: Distribution des ancêtres selon le nombre de généalogies où ils apparaissent

	Nombre d'ancêtres		
Nombre de généalogies	Cas	Témoin 1	Témoin 2
1	13966	11006	10701
2	3739	3020	3028
3	1789	1644	1580
4	1086	1048	1140
5-9	510	434	430
10-14	182	183	168
15-19	124	98	91
20-24	86	68	63
25-29	48	58	53
30-34	33	45	48
35-39	51	35	33
40-44	32	35	34
45-49	29	35	33
50-54	60	34	31
55-59	42	38	35
60-64	23	40	32
65	62	21	84
66	46	46	164
67	74	55	0
68	140	162	0
Total	22122	18105	17748

Source: Projet BALSAC

Il est possible que certaines généalogies ne soient pas complétes. Par consequence, certains ancêtres n'apparaissent pas dans l'ensemble des généalogies. Pour rassembler les couples d'ancêtres qui recouvrent la plupart des généalogies, on a sélectionné tous les couples d'ancêtres qui recouvrent 60 généalogies et plus du groupe des asthmatiques, du groupe des témoins 1 et du groupe des témoins 2. Parmi ces couples d'ancêtres, on a sélectionné les cinq couples qui présentent le recouvrement et la contribution génétique les plus élevés chez les cas par rapport aux témoins. Pour ces couples d'ancêtres, les contributions génétiques et le recouvrement généalogique ont été calculés. La recherche d'ancêtres communs a été effectuée sur les trois groupes; le groupe des asthmatiques, des hyperréacteurs, et des atopiques. Les résultats sont présentés aux tableaux 3.7, 3.8 et 3.9.

Le couple A a les plus fortes contributions génétiques dans les 3 groupes. Ce couple présente une contribution génétique et un recouvrement généalogique plus élevés chez les cas que chez les deux groupes témoins. Le couple C recouvre le maximum des généalogies dans les trois groupes. Il arrive à rassembler la totalité des généalogies des cas et du témoin 1. Ce couple par contre a des contributions génétiques plus faibles que le couple A. Le couple E recouvre les mêmes pourcentages de généalogies que le couple A, mais par contre il a de plus faibles contributions génétiques pour les 3 groupes (cas, témoin 1 et témoin 2). Au tableau 3.7, on constate un rapprochement des valeurs de contributions génétiques moyennes entre les asthmatiques et les témoins. Ceci suggère l'absence d'ancêtres communs spécifiques pour l'asthme dans la cohorte étudiée.

Dans le but de vérifier l'existence d'ancêtres spécifiques associés au phénotype de l'HRB, on a identifié 5 couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants du groupe des sujets avec HRB et histoire familiale d'HRB. Les résultats, présentés au tableau 3.8, ont été comparés uniquement à ceux du groupe témoin 1 car c'est dans ce groupe témoin que les généalogies sont appariées aux généalogies des cas. Un couple d'ancêtres (D) arrive à rassembler la totalité des généalogies des cas et montre une contribution génétique élevée chez les cas par rapport aux témoins. Ce couple a été déjà identifié dans les 5 couples d'ancêtres communs aux asthmatiques (tableau 3.7). La contribution génétique du couple D aux proposants avec HRB

Tableau 3.7: Couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants des cas asthmatiques

Couple d'ancêtres	Année du mariage	Lieu du mariage	Nombre de généalogies où le couple apparaît			Contribution génétique moyenne par généalogie ($x10^4$)		
			Cas	Témoin 1	Témoin 2	Cas	Témoin 1	Témoin 2
A	1714	Ange-Gardien	67	66	65	92,7	84,8	88,2
B	1649	Québec	66	61	60	86,1	76,4	74,6
C	1634	Québec	68	68	66	46,5	42,7	44,2
D	1726	Baie St-Paul	67	64	62	29,5	23,7	25,1
E	1669	Québec	67	66	65	22,0	15,6	17,8

Tableau 3.8 : Couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants hyperréacteurs avec histoire familiale de l'hyperréactivité bronchique

Couple d'ancêtres	Année du mariage	Lieu du mariage	Nombre de généalogies où le couple apparaît		Contribution génétique moyenne par généalogie ($x10^4$)	
			Cas	Témoin 1	Cas	Témoin 1
D	1726	Baie St-Paul	34	32	107,0	82,0
F	1726	Baie St-Paul	31	27	50,7	39,3
G	1726	Baie St-Paul	31	31	83,3	75,4
H	1719	St-Joachim	34	29	59,3	51,7
I	1716	Baie St-Paul	33	32	49,1	43,1

Tableau 3.9: Couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants atopiques avec histoire familiale d'atopie

Couple d'ancêtres	Année du mariage	Lieu du mariage	Nombre de généalogies où le couple apparaît		Contribution génétique moyenne par généalogie ($x10^4$)	
			Cas	Témoin 1	Cas	Témoin 1
B	1649	Québec	43	38	22,2	16,8
C	1634	Québec	44	44	30,4	24,1
D	1726	Baie St-Paul	44	43	89,9	84,7
J	1648	Québec	39	35	17,2	12,6
K	1631	France	43	44	24,4	20,8

est 3 fois plus élevée qu'aux proposants asthmatiques (107 x 10^{-4} contre 29 x 10^{-4}) (tableaux 3.7 et 3.8). Quatre autres couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants hyperréacteurs ont été identifiés. Ces couples présentent des valeurs de contribution génétique faibles et comparables chez les cas et les témoins. Les résultats de recherche d'ancêtres communs spécifiques à l'HRB permettent l'identification d'un couple d'ancêtres susceptible d'avoir participé à l'introduction d'un ou de gènes mis en cause dans l'apparition du phénotype.

Le tableau 3.9 présente 5 couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants atopiques avec histoire familiale d'atopie. Comme pour le cas de l'HRB, les résultats de contribution génétique et de recouvrement ont été comparé au témoin 1. Trois couples d'ancêtres se retrouvent pour l'atopie et l'asthme (B, C et D). Les contributions génétiques des couples B et C sont plus faibles dans le cas des ensembles des asthmatiques, tandis que la contribution génétique est plus élevée dans le groupe des atopiques pour le couple D. En ce qui concerne l'atopie, le tableau 3.9 illustre les valeurs de contributions génétiques des couples d'ancêtres communs à plusieurs proposants atopiques avec histoire familiale d'atopie. Ces valeurs sont similaires pour les groupes des cas et des témoins. Ceci suggère l'absence probable d'ancêtres communs spécifiques pour cette affection. Ces résultats corroborent ceux de l'apparentement et de la consanguinité.

Les résultats de l'analyse généalogique de la maladie de l'asthme au Saguenay n'ont pas permis l'identification d'ancêtres communs spécifiques pour l'asthme, l'atopie et l'HRB. Ce résultat peut s'expliquer par l'hétérogénéité de la maladie et sa fréquence dans la population générale. En effet, la prévalence de l'asthme est de 5 à 10 % dans la population générale (Boulet et *al.*, 1989), il est donc possible que les familles apparentées à un asthmatique soient comparables à un groupe témoin de la population. À ce jour, aucun gène majeur pour l'asthme n'a été identifié, il est probable que le nombre d'ancêtre communs ne soit pas réduit dans les familles des asthmatiques par rapport à la population générale du Saguenay

CONCLUSION

Le présent travail est la première étude généalogique sur l'asthme dans la population du Québec. Son objectif était de vérifier si les généalogies des sujets atteints présentent des caractéristiques particulières du point de vue de la consanguinité et de l'apparentement, d'effectuer une analyse comparative des résultats parmi des sous-groupes définis en fonction des différents phénotypes relatifs à l'asthme et de l'histoire familiale des proposants, en plus de vérifier la présence d'ancêtres communs et spécifiques chez les proposants asthmatiques. Ce travail aura donc permis les observations suivantes :

1) La présence d'un apparentement de type éloigné dans les différents groupes de l'étude;

2) L'apparentement dans le groupe des asthmatiques est légèrement plus faible que dans les deux groupes témoins;

3) La population constituée de personnes atteintes d'asthme présente une consanguinité légèrement plus faible que celle des deux groupes témoins;

4) Que l'apparentement et la consanguinité sont moins élevés dans le groupe de l'atopie, l'allergie aux allergènes intérieurs et l'allergie aux allergènes extérieurs que dans le cas de l'HRB. Pour ces 3 affections l'apparentement et la consanguinité n'augmentent pas si on combine le phénotype et l'histoire familiale des proposants;

5) La comparaison des résultats dans les sous-groupes selon le phénotype et en combinant le phénotype et l'histoire familiale indiquent que l'apparentement et la consanguinité sont plus élevés si on combine le phénotype et les antécédents familiaux de l'HRB. Ces

résultats doivent être interprétés comme une tendance en l'absence de tests statistiques pour les valider;

6) La présence d'ancêtres communs fréquents pour l'asthme, l'HRB et l'atopie non spécifiques pour ces groupes.

Finalement, l'asthme, l'atopie et l'HRB sont reconnus comme des traits complexes sous l'influence de paramètres héréditaires et environnementaux. À ce jour, la base génétique de l'asthme demeure non-résolue. L'étude généalogique de la maladie de l'asthme dans la population du Saguenay se poursuivra. En raison de la grande hétérogénéité phénotypique et génétique de l'asthme, les résultats obtenus par l'augmentation des généalogies des asthmatiques permettront probablement de préciser les résultats de la présente étude.

RÉFÉRENCES

Adra CN, Mao XQ, Kawada H, Gao PS, Korzycha B, Donate JL, Shaldon SR, Coull P, Dubowitz M, Enomoto T, Ozawa A, Syed SA, Horiuchi T, Khaeraja R, Khan R, Lin SR, Flinter F, Beales P, Hagihara A, Inoko H, Shirakawa T, Hopkin JM (1999). Chromosome 11q13 and atopic asthma. *Clin Genet*, 55: 431-437.

Amelung PJ, Postma D, Panhuysen CI, Meyers DA, Bleecker ER (1997). Susceptibility loci regulating total serum IgE levels, bronchial hyperresponsiveness, and clinical asthma map to chromosome 5q. *Chest*, 111: 77-78.

Amelung PJ, Postma D, Xu J, Meyers DA, Bleecker ER (1998). Exclusion of chromosome 11q and the FcεRI-β gene as etiological factors in allergy and asthma in a population of Dutch asthmatic families. *Clin Exp Allergy*, 28: 397-403.

American Thoracic Society (1987). Standards for the diagnosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am Rev Respir Dis*, 136: 225-244.

Azzawi MB, Bradley B, Jefferey PK, Frew AJ, Wardlaw AJ, Knowles G, Assoufi B, Collins JV, Durham S, Kay AB (1990). Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis*, 142: 1407-1413.

Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD (1999). A Polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 20 : 976-983.

Barbeau A, Coiteaux C, Trudeau JG, Fulleim G (1964). La chorée de Huntington chez les Canadiens français: étude préliminaire. *Union Med Can*, 93:1178-1183.

Barnes KC, Freidhoff LR, Nickel R, Chiu YF, Juo SH, Hizawa N, Naidu RP, Ehrlich E, Duffy DL, Schou C, Levett PN, Marsh DG, Beaty TH (1999). Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*, 104: 485-491.

Barnes PJ (1989). New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 83: 1013-1026.

Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST (1989). Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis*, 139: 806-817.

Bernier S (1999). *Épidémiologie génétique du glaucome primaire à angle ouvert: Étude de deux mutations du gène TIGR observées chez deux familles de l'est du Québec*, mémoire de maîtrise, Université du Québec à Chicoutimi.

Bernot A (1996). *L'analyse des génomes, cartographie, séquençage, identification des gènes*, Éditions Nathan.

Blair H (1977). Natural history of childhood asthma: 20-year follow-up. *Arch Dis Child*, 52: 613-619.

Blumenthal MN, Namboodiri K, Mendell N, Gleich P, Elston RC, Yunis E (1981). Genetic transmission of serum IgE levels. *Am J Med Genet*, 10: 219-228.

Blumenthal MN, Yunis E, Mendell N, Elston RC (1986). Preventive allergy: genetics of IgE-mediated diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 78: 962-968.

Borecki IB, Rao DC, Lalouel JM, McGue M, Gerrard JW (1985). Demonstration of a common major gene with pleiotrophic effects on immunoglobulin E levels and allergy. *Genet Epidemiol*, 2: 327-338.

Bouchard G (2000). *Rapport annuel 1999-2000*. Institut interuniversitaire de recherches sur les populations.

Bouchard G et De Braekeleer M (1992). *Pourquoi des maladies héréditaires? Population et génétique au Saguenay-Lac-Saint-Jean.* Septentrion.

Bouchard G et De Braekeleer M (1991). *Histoire d'un génome: Population et génétique dans l'est du Québec*. Presses de l'Université du Québec.

Bouchard G, Laberge C, Scriver C (1988). Reproduction démographique et transmission génétique dans le Nord-Est de la province de Québec. *Revue européenne de démographie*, 4: 39-67.

Boulet LP (1997). *L'asthme : Notions de base, éducation, intervention*. Presses de l'Université Laval.

Boulet LP, Milot J, Beaupré A (1989). Mortalité associée à l'asthme au Québec de 1975 à 1985. *Union Med Can*, 118: 150-157.

Bousquet J, Burney P (1993). Evidence for an increase in atopic disease and possible causes. *Clin Exp Allergy*, 23: 484-492.

Bousquet J, Chanez P, Compbell AM, Lacoste JY, Poston R, Enander I, Godard P, Michel FB (1991). Inflammatory processes in asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 94: 227-232.

Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P (1990). Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*, 323: 1033-1039.

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.

Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG (1989). Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med*, 320: 271-277.

Casgrain B, Hubert M, Bouchard G, Roy R (1991). Structure de gestion et d'exploitation du fichier-réseau BALSAC. Dans *Histoire d'un génome: Population et génétique dans l'est du Québec*, sous la direction de Bouchard G et De Braekeleer M, Presses de l'Université du Québec, 47-71.

Cazes MH, Cazes P (1996). Comment mesurer la profondeur généalogique d'une ascendance?. *Population*, 1: 117-140.

Chakir J, Laviolette M, Boutet M, Laliberté R, Dubé J, Boulet LP (1996). Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest*, 75: 735-744.

Citron KM, Pepys J (1964). An investigation of asthma among the Tristan da Cunha islanders. *Br J Dis Chest*, 58: 119-123.

Clarke JR, Jenkins MA, Hopper JL, Carlin JB, Mayne C, Clayton DG, Dalton MF, Holst DP, Robertson CF (2000). Evidence for genetic associations between asthma, atopy, and bronchial hyperresponsiveness: a study of 8-to 18-yr-old twins. *Am J Respir Crit Care Med*, 162: 2188-2193.

Cockcroft DW, Hargreave FE (1991). Airway hyperresponsiveness: definition, measurement, and clinical relevance. Dans *Asthma: Its Pathology and treatment*, sous la direction de Kaliner MA, Barnes CG, Persson A, Marcel Dekker, 51-72.

Cockcroft DW, Murdock KY, Bersheid BA (1984). Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann Allergy*, 53:26-29.

Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM (1989). Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinits and chromosome 11q. *Lancet*, 1: 1292-1295.

Cuss FM, Dixon CM, Barnes PJ (1986). Effects on inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet*, 26: 189-192.

Daigneault J, Aubin G, Simard F, De Braekeleer M (1991).Genetic epidemiology of cystic fibrosis in Saguenay-Lac-Saint-Jean, Québec, Canada. *Clinical Genetics*, 40: 298-303.

Daniels SE, Bhattacharrya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill MR, Faux JA, Ryan GF, le Souef PN, Lathrop GM, Musk AW, Cookson WO (1996). A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature*, 383: 247-250.

Deborg S (1989). Skin test used in type I allergy testing position paper. *Allergy*, 44: 1-59.

De Braekeleer M, Giasson F, Mathieu J, Roy M, Bouchard JP, Morgan K (1993). Genetic epidemiology of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay in northeastern Quebec. *Genet Epidemiol*, 10: 17-25.

De Braekeleer M, Larochelle J (1990). Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-Saint-Jean. *Am J Hum Genet*, 47: 302-307.

De Braekeleer M, Vigneault A, Simard H (1992). Population genetics of hereditary hemochromatosis in Saguenay-Lac-Saint-Jean, Québec, Canada. *Ann Genet*, 354: 202-207.

Dizier MH, Besse-Schmittler C, Guilloud-Bataille M, Annesi-Maesano I, Boussaha M, Bousquet J, Charpin D, Degioanni A, Gormand F, Grimfeld A, Hochez J, Hyne G, Lockhart A, Luillier-Lacombe M, Matran R, Meunier F, Neukirch F, Pacheko Y, Parent V, Paty E, Pin I, Pison C, Scheinmann P, Thibie N, Vervoloet D, Kauffmann F, Feingold J, Lathrop M, Demenais F (2000). Genome screen for asthma and related phenotypes in the French EGEA Study. *Am J Respir Crit Care Med,* 162: 1812-1818.

Doull IJ, Lawrence S, Watson M, Begishvili T, Beasley RW, Lampe F, Holgate T, Morton NE (1996). Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med,* 153: 1280-1284.

Drouin (1990). *Répertoire alphabétique des mariages canadiens-français 1760-1935*. Institut généalogique Drouin.

Duffy DL (1997). Genetic epidemiology of asthma. *Epidemiol Rev*, 19: 129-143.

Dunnill MS (1960). The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol*, 13: 224-225.

Edfors-Lubs ML (1971). Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol*, 26: 249-285.

Finotto S, Ohno I, Marshall JS, Gauldie J, Denburg JA, Dolovich J, Clark DA, Jordana M (1994). TNF-alpha production by eosinophils in upper airways inflammation (nasal polyposis). *J Immunol*, 153: 2278-2289.

Frew AJ, Teran LM, Madden J, Trefilieff A, St Pierre J, Semper A, Carroll MP, Holgate ST (1995). Cellular changes 24 hours after endobronchial allergen challenge in asthma. *Int Arch Allergy Immmunol*, 107: 376-377.

Gergen PJ, Mullally DI, Evans R (1988). National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics*, 81: 1-7.

Gergen PJ, Weiss KB (1992). The increasing problem of asthma in the United States. *Am Rev Respir Dis*, 146: 823-824.

Gobeil L (1998). *Analyse des maladies complexes: Les troubles affectifs bipolaires*, mémoire de maîtrise, Université du Québec à Chicoutimi.

Godard P, Chanez P, Bousquet J, Demoly P, Pujol JL, Michel FB (2000). *Asthmologie*. Masson.

Gosset P, Tsisopoulos B, Wallaert, B Joseph M, Capron A, Tonnel AB (1992). Tumor necrosis factor alpha interleukin-6 production by humain mononuclear phagocytes from allergic asthmatics after IgE-depenent stimulation. *Am Rev Respir Dis*, 146: 768-774.

Hartl DL (1994). *Génétique des populations*. Médecine-Sciences, Flammarion.

Heyer E, Tremblay M (1995). Variability of the genetic contribution of Quebec population founders associated to some deleterious genes. *Am J Hum Genet*, 56: 970-978.

Hill MR, Cookson WO (1996). A new variant of the beta subunit of the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI-beta E237G): associations with measures of atopy and bronchial hyperresponsiveness, *Hum Mol Genet*, 5: 959-962.

Hill MR, James AL, Faux JA, Ryan G, Hopkin JK, le SÖuef P, Musk AW (1995). Fc epsilon RI-beta polymorphism and risk of atopy in a general population sample. *B M J*, 311: 776-779.

Ishizaka K, Ishizaka T (1971). Mechanisms of reaginic hypersensitivity. *Clin Allergy*, 1: 9-24.

Jacquard A (1974). *Génétique des populations humaines*. Presses universitaires de France.

Janeway CA, Travers P (1997). *Immunobiologie*. Traduction de la deuxième édition, DeBoek Université.

Jetté R. *Fichier des mariages du Québec: 1731-1825*, manuscrit non édité.

Jetté R (1983). *Dictionnaire généalogique des familles du Québec des origines à 1730*. Les presses de l'Université de Montréal.

Jetté R (1991). *Traité de généalogie*. Les presses de l'Université de Montréal.

Jomphe M, Casgrain B (1997). *Base de données généalogiques RETRO: structures des données*. Institut interuniversitaire de recherches sur les populations.
Jomphe M, Tremblay M, Vézina H (2000). *Analyses généalogiques à partir du fichier RETRO*. Institut interuniversitaire de recherches sur les populations.

Jomphe M, Vigneault A (1992). *La reconstitution généalogique à l'aide du fichier RETRO : guide de l'usager*. Centre interuniversitaire de recherches sur les populations.

Juniper EF, Cockcroft DW, Hargresve FE (1991). *Histamine and methacholine inhalation tests : Tidal breathing method, laboratory procedure and standardisation*, Canadian Thoracic Society, Lund, AB Draco.

Kelly WJ, Hudson I, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A (1987). Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age. *Br Med j*, 294: 1059-1062.

Laitinen T, Daly MJ, Rioux JD, Kauppi P, Laprise C, Petays T, Green T, Cargill M, Haahtela T, Lander ES, Laitinen LA, Hudson TJ, Kere J (2001). A susceptibility locus for asthma-related traits on chromosome 7 revealed by genome-wide scan in a founder population. *Nat Genet*, 28: 87-91.

Laitinen L, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T (1985). Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*, 131: 599-606.

Laitinen T, Ollikainen V, Lazaro C, Kauppi P, de Cid R, Anto J, Estivill X, Lokki H, Mannila H, Laitinen L, Kere J (2000). Association study of the chromosomal region containing the FCER2 gene suggests it has a regulatory role in atopic disorders. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 700-706.

Laitinen T, Rasan M, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen L (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, Schork NJ (1994). Genetic dissection of complex traits. *Science*, 265: 2037-2048.

Laprise C, Boulet LP (1997). Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*, 156: 403-409.

Laprise C, Boulet LP (1996). Airway responsiveness and atopy in families of patients with asthma. *Clin Invest Med*, 19: 461-469.

Laprise C, Boulet LP, Morissette J, Winstall E, Raymond V (2000). Evidence for association and linkage between atopy, airway hyperresponsiveness and the β submit Glu237Gly variant of the high affinity receptor for immunoglobulin E in the French-Canadian population. *Immunogenetics*, 51: 695-702.

Leblanc P (1997). Investigation de l'asthme. dans *L'asthme: Notions de base, éducation, intervention,* sous la direction de Boulet LP, Presses de l'Université Laval, 31-43.

Lebowitz MD, Barbee R, Burrows B (1984). Family concordance of IgE, atopy, and disease. *J Allergy Clin Immunol*, 73: 259-264.

Loiselle A. *Fichier de mariages*, Archives nationales du Québec à Chicoutimi.

Lopez AF, Sanderson JR, Gamble JR (1988). Recombinant humain interleukin-5 is a selective activator of humain eosinophil fumction. *J Exp Med*, 167: 219-224.

Mansur A, Bishop D, Markham A, Morton N, Holgate S, Morrison J (1999). Suggestive evidence for genetic linkage between IgE phenotypes and chromosome 14q markers. *Am J Respir Crit Care Med,* 159: 1796-1802.

Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Schou C, Krishnaswamy G, Beaty TH (1994). Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immoglobulin E concentrations. *Science*, 264: 1152-1156.

Marsh DG, Nelly ND, Breazeale DR, Ghosh B, Friedhoff LR, Schou C, Beaty TH (1995). Total serum IgE levels and chromosome 5q. *Clin Exp Allergy*, 25: 79-83.

Marsh DG, Meyers D, Bias W (1981). The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N Engl J Med*, 305: 1551-1559.

Martin AJ, McLennan, LA, Landau LI, Phelau PD (1980). The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J*, 280: 1397-1400.

Martinez FD, Wright LM, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ (1995). Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*, 332: 133-138.

Meyers DA, Postma DS, Panhuysen CIM, Xu J, Amelung PJ, Levitt RC, Bleecker ER (1994). Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics,* 23: 464-470.

Moffatt MF, Cookson WO (1997). Tumour necrosis factor haplotypes and asthma. *Hum Mol Genet*, 6: 551-554.

Moffatt MF, Hill MR, Cornelis F Schou C, Faux JA, Young RP, James AL, Ryan G, le Souef P, Musk AW (1994). Genetic linkage of T-cell receptor alpha/delta complex to specific IgE responses. *Lancet*, 343: 1597-1600.

Montgomery SJ (1988). Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatis. Dans *Allergy: principes and practice,* sous la direction de Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Mosby.

Morin C, Mitchell G, Larochelle J, Lambert M, Ogier H, Robinson BH, De Braekeleer M (1993). Clinical, metabolic, and genetic aspects of cytochrome C oxidase deficiency in Saguenay-Lac-Saint-Jean. *Am J Hum Genet*, 53: 488-496.

Ober C (1997). Do genetics play a role in the pathogenesis of asthma?. *J Allergy Clin Immunol*, 101: 417-420.

Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW (1990). The interrealtionship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis*, 142: 549-554.

Postma DS, Meijer GG, Koppelman GH (1998). Definition of asthma: possible approaches in genetic studies. *Clin Exp Allergy*, 28 : 62-64.

Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, Meyers DA, Levitt RC (1995). Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med*, 333: 894-900.

Pepys J, Tangen O, Perkins FT, Tate H, Brighton WD (1975). Examination of cocksfoot pollen extracts by skin prick test in man, RAST-based allergen assay and protein content. *Dev Biol Stand*, 29: 284-294.

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

Roy R, Bouchard G, Declos M (1991). La première génération de Saguenayens. Dans *Histoire d'un génome: Population et génétique dans l'est du Québec*, sous la direction de G Bouchard et M De Braekeleer, Presses de l'Université du Québec, 163-186.

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

Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt ME, Daniels SE, Ra C, Faux JA, Young RP, Nakamura Y, Lathrop GM, Cookson WO (1993). Localisation of atopy and β subunit of high-affinity IgE receptor (FcεRI) on chromosome 11q. *Lancet*, 341: 332 -334.

Schwartz M (1952). Heredity in bronchial asthma. *Acta Allergol*, 5: 212-218.

Shirakawa T, Hashimoto T, Furuyama J, Takeshita T, Morimoto K (1994). Linkage between severe atopy and chromosome 11q in japanese families. *Clin Genet*, 46: 228-232.

Shirakawa T, Mao XQ, Sasaki S, Enomoto T, Kawai M, Morimoto K, Hopkin J (1996). Association between atopic asthma and coding variant of FcεRI-β in Japanese population. *Hum Mol Genet*, 5: 2068.

Sibbald B, Horn ME, Brain EA, Gregg I (1980). Genetic factors in childhood asthma. *Thorax*, 35: 671-674.

Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ (1990). Exposure to house-dust mite allergen and the development of asthma in childhood: a prospective study. *N Engl J Med*, 323: 502-507.

Tanguay C (1975). *Dictionnaire généalogique des familles canadiennes*. Elysée.

Tremblay M, Jomphe M, Vézina H. Comparaison de structures patronymiques et génétiques dans la population québécoise. Actes du colloque «*Le patronyme. Histoire, anthropologie et société* », Onzièmes entretiens du Centre Jacques Cartier, Lyon, décembre 1998.

Tremblay-Tymczuk S, Mathieu J, Morgan K, Bouchard JP, De Braekeleer M (1992). Étude généalogique de la dystrophie oculo-pharyngée au Saguenay-Lac-Saint-Jean, Québec, Canada. *Rev Neurol*, 148: 601-604.

Trigg CJ, Bennet JB, Tooley M, Sibbald B, D'Souza MF, Davies RJ (1990). A general practice based survey of bronchial hyperresponsiveness and its relation to symptoms, sex, age, atopy, and smoking. *Thorax*, 45: 866-872.

Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB (1995). Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma: evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest*, 95 : 1635-1641.

Turner KJ, Dowse GK, Stewart GA, Alpers MP (1986). Studies on bronchial hyperreactivity, allergic responsiveness, and asthma in rural and urban children of the highlands of Papua New Guinea. *J Allergy Clin Immunol*, 77: 558-566.

Umbach B, Hennebach U (1994). Changes in connective tissue metabolism of fibroblasts explanted from nasals polyps. *HNO*, 42: 344-349.

Vézina H (1996). Démographie génétique et maladies héréditaires au Québec: l'état des recherches. *Cahiers québécois de démographie*, 25: 293-322.

Vézina H, Heyer E, Fortier I, Ouellette G, Robitaille Y, Gauvreau D (1999). A genealogical study of Alzheimer disease in the Saguenay region of Quebec. *Genet Epidemiol*, 16: 412-425.

Walley AJ, Wiltshire S, Ellis CM, Cookson WOCM (2001). Linkage and allelic association of chromosome 5 cytokine cluster genetic markers with atopy and asthma associated traits. *Genomics*, 72: 15-20

Wang TN, Ko YC, Wang TH, Cheng LS, Lin YC (2000). Segregation analysis of asthma: recessive major gene component for asthma in relation to history of atopic diseases. *Am J Med Genet*, 93: 373-380.

Wilkins K, Mao Y (1993). Trends in rates of admission to hospital and death from asthma among children and young adults in Canada during the 1980s. *Can Med Assoc J*, 148: 185-190.

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 EH, Jaeger L, Nickel R, Richter K, Kjellman NM, Griese M, von Berg A, Gappa M, Riedel F, Boehle M, van Koningsbruggen S, Shoberth P, Szczepanski R, Dorsch W, Silbermann M, Loesgen S, Sholtz M, Bickeböller H, Wichmann HE (1999). A genome-wide search for linkage to asthma. *Genomics*, 58: 1-8.

ANNEXE A

Répartition des généalogies dans les différents sous-groupes selon :

i. le phénotype du proposant

ii. le phénotype et les antécédents familiaux du proposant

	Phénotype				Phénotype et antécédents familiaux			
Numéro de la généalogie	HRB	Atopie	Allergènes intérieurs	Allergènes extérieurs	HRB	Atopie	Allergènes intérieurs	Allergènes extérieurs
1		√	√	√		√	√	
2	√	√	√	√	√	√	√	√
3	√				√			
4	√	√	√	√		√	√	
5	√	√	√			√		√
6	√	√	√					
7	√	√	√	√		√	√	√
8	√	√	√	√	√	√	√	
9	√	√	√	√		√	√	
10	√				√			
11		√	√			√	√	
12		√	√	√		√	√	√
13		√	√	√		√	√	√
14	√	√	√	√	√			
15	√	√	√	√	√	√	√	√
16	√	√	√	√	√			
17	√				√			
18	√				√			
19		√	√					
20	√	√	√	√	√	√	√	√
21	√	√	√		√	√	√	
22	√	√	√		√			
23	V	√	√		√	√		
24	√	√	√	√	√	√	√	√
25	√	√	√	√	√	√	√	√
26								
27	√	√	√					
28	√				√			
29	√	√	√	√	√	√	√	
30	√	√	√	√	√	√	√	√
31		√	√			√	√	
32	√	√	√			√	√	
33	√				√			
34								

	Phénotype				Phénotype et antécédents familiaux			
Numéro de la généalogie	HRB	Atopie	Allergènes intérieurs	Allergènes extérieurs	HRB	Atopie	Allergènes intérieurs	Allergènes extérieurs
35	√	√	√	√				
36		√	√			√	√	
37	√	√	√	√		√	√	√
38	√	√	√	√		√	√	
39	√	√	√		√			
40		√	√	√		√	√	√
41								
42	√	√	√	√	√	√		√
43		√	√	√		√	√	√
44	√	√	√		√	√	√	
45	√	√	√	√	√	√	√	√
46		√	√	√		√	√	√
47	√	√	√		√	√	√	
48	√	√	√		√	√	√	
49		√	√					
50	√	√	√		√	√	√	
51	√	√	√		√	√	√	
52	√	√	√	√	√	√	√	
53	√	√	√	√	√	√		
54	√	√	√	√	√	√	√	√
55		√	√	√		√	√	√
56	√	√	√	√	√	√	√	
57	√	√	√	√	√	√	√	
58	√	√	√	√	√	√	√	√
59								
60								
61								
62								
63	√	√	√	√		√	√	
64		√	√	√				
65	√	√	√		√	√	√	
66								
67		√	√			√	√	
68	√	√	√	√		√	√	√

ANNEXE B

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DE LA CONDITION RESPIRATOIRE

-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, MASSACHUSSETTS-

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 estimez 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:___/____/____ Numéro :_____
Jr Ms An (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 : (____)_____-_____

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_____

Votre asthme était :
Très léger____ Léger ____ modéré_____ sévère_____ très sévère_____

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?

_____
_____
_____

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	_____	_____	
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 ACTUELLES

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 a des irritants respiratoires ou êtes exposé à une substance à laquelle vous êtes allergique, réssentez-vous alors les sensations décrites par les phrases suivantes :

	oui	**non**
1- Ma respiration ne va pas jusqu'au bout	_____	_____
2- Ma respiration est halatante	_____	_____
3- Ma respiration est plus rapide	_____	_____
4- Ma respiration demande un effort	_____	_____

(suite des symptômes parfois, ou déjà ressentis)

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 bloquage de ma respiration _____ _____
16- Je me sens suffoqué _____ _____
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 _____
cigare 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 ? _____