

VALÉRIE BERTHELOT

**CARACTÉRISATION DE LA STRUCTURE  
GÉNÉALOGIQUE D'UN ÉCHANTILLON FAMILIAL  
D'INDIVIDUS ASTHMATIQUES ORIGINAIRES DU  
SAGUENAY-LAC-ST-JEAN**

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

FACULTÉ DE MÉDECINE  
UNIVERSITÉ LAVAL  
QUÉBEC

et

DÉPARTEMENT DES SCIENCES HUMAINES  
UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI  
SAGUENAY

2008



### Mise en garde/Advice

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

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

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

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

## Résumé

Ce projet avait pour but de décrire la structure généalogique de 226 sujets asthmatiques recrutés au Saguenay–Lac-St-Jean (SLSJ). Les sujets ont été regroupés selon leur statut de porteur de polymorphismes associés à l'asthme pour les gènes candidats CX3CR1, PLAU, IL-13 et IL-4R et nous avons vérifié si certains sous-groupes présentaient des caractéristiques généalogiques particulières lorsqu'on les comparait avec un groupe témoin. Les analyses statistiques ont démontré qu'il n'est pas possible de faire de distinction entre les individus asthmatiques et ceux du groupe témoin. En effet, nous n'avons détecté aucune différence significative entre les groupes, que ce soit lors du calcul des coefficients d'apparentement et de consanguinité ou des mesures de contribution génétique des ancêtres et des fondateurs régionaux. La fréquence des variants étudiés, l'hétérogénéité génétique de la maladie, la structure généalogique régionale et la prévalence élevée de l'asthme dans la population pourraient constituer des facteurs explicatifs de cette absence de différence entre les sujets asthmatiques et les témoins. Sur le plan de la démogénétique, ce projet a permis de mieux connaître la structure de la population du SLSJ et l'effet de son histoire démographique sur la composition du pool génique contemporain.

## Remerciements

Je tiens à remercier tous ceux et celles qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce projet. Tout d'abord, je tiens à remercier sincèrement ma directrice de recherche, Hélène Vézina, ainsi que ma codirectrice, Catherine Laprise. Toutes les deux, elles ont été un exemple et un modèle et ont su m'encadrer adéquatement et me fournir de précieux conseils. Votre ouverture d'esprit, votre compréhension, votre patience, votre intégrité et votre talent professionnel m'ont permis de réaliser tout ce travail.

Merci à l'équipe du GRIG, spécialement à Ève-Marie Lavoie, sans qui la réalisation de ce mémoire n'aurait pu se faire. Merci d'avoir laissé ta porte ouverte en tout temps pour moi. Tu as été d'une patience et d'une écoute hors du commun. Ton professionnalisme et ton savoir-faire m'ont permis de mener à terme ce projet que je voyais si grand. Merci pour ton sourire et ta bonne humeur. Merci pour toutes ces conversations qui rendaient les journées beaucoup plus ensoleillées. Merci également à Valéry Roy-Lagacé qui a fait en sorte que tous les petits problèmes informatiques ce sont envolés. Merci pour ton efficacité.

Ensuite, je tiens à remercier l'équipe du Centre de médecine génétique communautaire, particulièrement Karine Tremblay, pour le génotypage et pour son aide lors de la construction des sous-groupes. Tu as fait en sorte que bien des concepts abstraits sont devenus plus clairs dans ma tête. Merci également à Sébastien Claveau et Nadia Mior qui m'ont permis de me familiariser avec le génotypage lors de mon passage au laboratoire. Je tiens également à remercier chaleureusement les participants qui nous donnent la possibilité de faire avancer les recherches et qui m'ont permis de rester motivée.

Je voudrais également remercier mes parents, ma sœur, mon amoureux et mes amis. Merci pour votre support et vos encouragements. Ce fut très apprécié...

# Table des matières

RÉSUMÉ.....	II
REMERCIEMENTS.....	III
TABLE DES MATIÈRES .....	IV
LISTE DES TABLEAUX .....	VII
LISTE DES FIGURES.....	IX
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 ÉTAT DES CONNAISSANCES ET PROBLÉMATIQUE .....	3
1.1. SAGUENAY–LAC-ST-JEAN .....	3
1.1.1.SITUATION GÉOGRAPHIQUE ET POPULATION ACTUELLE .....	3
1.1.2 PEUPLEMENT .....	5
1.2. CARACTÉRISTIQUES DU POOL GÉNIQUE RÉGIONAL.....	6
1.2.1 APPARENTEMENT ET CONSANGUINITÉ.....	7
1.2.2 MALADIES HÉRÉDITAIRES RÉGIONALES .....	9
1.3. INTÉRÊT ET DÉFIS DE L'ÉTUDE GÉNÉTIQUE DES TRAITS COMPLEXES DANS LES POPULATIONS À EFFET FONDATEUR .....	11
1.3.1 TRAITS GÉNÉTIQUES COMPLEXES .....	11
1.3.2 APPROCHE GÉNÉALOGIQUE .....	12
1.4. ASTHME.....	14
1.4.1 SITUATION ACTUELLE.....	14
1.4.2 PATHOPHYSIOLOGIE DE L'ASTHME .....	14
1.4.2.1 <i>Facteurs déclenchants</i> .....	14
1.4.2.2 <i>Mécanismes de l'obstruction bronchique</i> .....	15
1.4.2.3 <i>L'asthme au niveau cellulaire</i> .....	16
1.4.3 ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LES DÉTERMINANTS GÉNÉTIQUES DE L'ASTHME.....	17

1.4.4 GÈNES ET POLYMORPHISMES ÉTUDIÉS.....	18
1.4.4.1 <i>CX3CR1</i> .....	18
1.4.4.2 <i>PLAU</i> .....	19
1.4.4.3 <i>IL13</i> .....	21
1.4.4.4 <i>IL4R</i> .....	21
1.5. PROBLÉMATIQUE.....	22
CHAPITRE 2 DONNÉES ET MÉTHODOLOGIE.....	24
2.1 ÉCHANTILLON.....	24
2.2 POLYMORPHISMES (SNP) À L'ÉTUDE.....	27
2.3 FORMATION DES SOUS-GROUPES.....	29
2.4 RECONSTITUTIONS GÉNÉALOGIQUES.....	31
2.5 SÉLECTION DES TÉMOINS.....	32
2.6 ANALYSES GÉNÉALOGIQUES.....	35
2.6.1 ANALYSES DESCRIPTIVES.....	35
2.6.2 APPARENTEMENT ET CONSANGUINITÉ.....	37
2.6.3 CARACTÉRISATION DES ANCÊTRES.....	39
2.6.4 CARACTÉRISATION DES FONDATEURS RÉGIONAUX.....	40
CHAPITRE 3 RÉSULTATS.....	41
3.1 ANALYSES DESCRIPTIVES.....	41
3.2 APPARENTEMENT.....	45
3.3 CONSANGUINITÉ.....	51
3.4 CARACTÉRISATION DES ANCÊTRES.....	57
3.4.1 OCCURRENCE ET RECOUVREMENT.....	57
3.4.2 CONTRIBUTION GÉNÉTIQUE.....	59
3.5 FONDATEURS RÉGIONAUX.....	63
3.5.1 OCCURRENCE ET RECOUVREMENT.....	64
3.5.2 CONTRIBUTION GÉNÉTIQUE.....	66

CHAPITRE 4 SYNTHÈSE ET DISCUSSION DES RÉSULTATS .....	69
CONCLUSION .....	76
BIBLIOGRAPHIE .....	78
ANNEXE .....	87

## Liste des tableaux

Tableau 1.1 Taux de porteurs des maladies héréditaires les plus fréquentes au Saguenay–Lac-St-Jean.....	10
Tableau 1.2 Nombre de gènes associés à l'asthme dans différentes populations .....	18
Tableau 2.1 Caractéristiques cliniques de l'échantillon familial de sujets asthmatiques de la région du Saguenay–Lac-St-Jean (n=223) .....	25
Tableau 2.2 Polymorphismes associés à l'asthme pour les quatre gènes étudiés .....	28
Tableau 2.3 Nombre de proposants porteurs des différents polymorphismes (SNP) de CX3CR1 .....	30
Tableau 2.4 Nombre de proposants porteurs des différents polymorphismes (SNP) de PLAU.....	30
Tableau 2.5 Nombre de proposants porteurs des différents polymorphismes (SNP) d'IL13 et d'IL4R .....	30
Tableau 3.1 Caractéristiques générales des généalogies de l'ensemble des cas et des témoins.....	42
Tableau 3.2 Paramètres descriptifs des généalogies des 226 cas .....	43
Tableau 3.3 Paramètres descriptifs des généalogies des 226 témoins .....	44
Tableau 3.4 Niveaux de signification pour les comparaisons de l'apparentement intragroupe de l'ensemble des cas et des témoins.....	46
Tableau 3.5 Niveaux de signification pour les comparaisons de l'apparentement intragroupe des porteurs des variants ciblés pour les gènes CX3CR1, PLAU, IL13, IL4R et de leurs témoins respectifs .....	50
Tableau 3.6 Niveaux de signification pour les comparaisons de la consanguinité de l'ensemble des cas et des témoins.....	52
Tableau 3.7 Niveaux de signification pour les comparaisons de la consanguinité des porteurs des variants ciblés pour les gènes CX3CR1, PLAU, IL13, IL4R et de leurs témoins respectifs .....	56
Tableau 3.8 Distribution des ancêtres selon leur nombre d'occurrences dans les généalogies .....	58

<b>Tableau 3.9 Distribution des ancêtres selon le nombre de généalogies recouvertes .....</b>	<b>58</b>
<b>Tableau 3.10 Distribution des fondateurs régionaux spécifiques et communs aux cas et aux témoins .....</b>	<b>63</b>
<b>Tableau 3.11 Distribution des fondateurs régionaux selon leur nombre d'occurrences dans les généalogies .....</b>	<b>64</b>
<b>Tableau 3.12 Distribution des fondateurs régionaux selon le nombre de généalogies recouvertes .....</b>	<b>65</b>

## Liste des figures

Figure 1.1 Municipalités, MRC et arrondissements de la région du Saguenay–Lac-St-Jean .....	4
Figure 1.2 Évolution de la population du Saguenay–Lac-St-Jean de 1971 à 2006 .....	4
Figure 1.3 Généalogie représentant deux sujets apparentés (x et y) et un individu consanguin (z) .....	7
Figure 1.4 Facteurs déclenchants dans l'asthme.....	15
Figure 1.5 Voies respiratoires à l'état normal et lors d'une crise d'asthme .....	16
Figure 3.1 Indice de complétude par génération pour l'ensemble des cas et des témoins .....	44
Figure 3.2 Coefficients moyens d'apparentement intragroupe et intergroupe par génération pour l'ensemble des cas et des témoins.....	45
Figure 3.3 Coefficients moyens d'apparentement intragroupe par génération pour les porteurs des 5 polymorphismes (SNP) de CX3CR1 et leurs témoins .....	49
Figure 3.4 Coefficients moyens d'apparentement intragroupe par génération pour les porteurs des 2 polymorphismes (SNP) de PLAU et leurs témoins .....	49
Figure 3.5 Coefficients moyens d'apparentement intragroupe par génération pour les porteurs des 4 polymorphismes (SNP) de l'IL13 et leurs témoins .....	49
Figure 3.6 Coefficients moyens d'apparentement intragroupe par génération pour les porteurs des 4 polymorphismes (SNP) de l'IL4R et leurs témoins .....	49
Figure 3.7 Coefficients moyens de consanguinité par génération pour l'ensemble des cas et des témoins .....	51
Figure 3.8 Coefficients moyens de consanguinité par génération pour les porteurs des 5 polymorphismes (SNP) de CX3CR1 et leurs témoins .....	54
Figure 3.9 Coefficients moyens de consanguinité par génération pour les porteurs des 2 polymorphismes (SNP) de PLAU et leurs témoins .....	54
Figure 3.10 Coefficients moyens de consanguinité par génération pour les porteurs des 4 polymorphismes (SNP) de l'IL13 et leurs témoins .....	54
Figure 3.11 Coefficients moyens de consanguinité par génération pour les porteurs des 4 polymorphismes (SNP) de l'IL4R et leurs témoins.....	54

<b>Figure 3.12 Contribution génétique des grands-parents des cas et des témoins selon leur région de mariage.....</b>	<b>60</b>
<b>Figure 3.13 Contribution génétique des grands-parents des porteurs et des témoins des variants génétiques des gènes CX3CR1, PLAU, IL13 et IL4R associés à l'asthme selon leur sous-région d'origine au Saguenay-Lac-St-Jean .....</b>	<b>62</b>
<b>Figure 3.14 Contribution génétique de l'ensemble des fondateurs régionaux des cas et des témoins selon leur région d'origine.....</b>	<b>67</b>
<b>Figure 3.15 Contribution génétique des fondateurs régionaux des cas et des témoins porteurs des variants génétiques ciblés pour les gènes CX3CR1, PLAU, IL13 et IL4R selon leur région d'origine .....</b>	<b>68</b>

# Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires des plus communes. Cet état affecte environ 300 millions de personnes dans le monde (Global burden of asthma, 2004). L'asthme présente une prévalence, une morbidité et une mortalité en hausse depuis les années 1960 dans tous les pays industrialisés. On sait que plusieurs gènes et certains facteurs environnementaux en sont responsables, faisant en sorte que cette maladie est considérée comme un trait complexe. Des études d'épidémiologie génétique ont permis l'identification de déterminants génétiques associés à l'asthme.

Au Saguenay–Lac-St-Jean (SLSJ), le Dr. Catherine Laprise dirige une CHAIRE de recherche sur l'étude des déterminants génétiques de l'asthme. C'est en travaillant en collaboration avec les chercheurs du Groupe de Recherche Interdisciplinaire en démographie et épidémiologie Génétique (GRIG), dont fait partie le Dr. Hélène Vézina, que ce projet de maîtrise tentera d'expliquer et de comprendre certaines caractéristiques de la composition génétique de la population asthmatique du SLSJ. Cette démarche permettra de mieux connaître la structure de la population du SLSJ et de voir les conséquences de certaines caractéristiques de l'histoire du peuplement sur une maladie complexe comme l'asthme. En effet, le GRIG a une expertise en génétique des populations et comme la population du Québec présente une histoire particulière et bien documentée en ce qui concerne son peuplement, nous parviendrons à reconstruire des généalogies de grande qualité.

La première partie de ce mémoire se veut une revue de l'état des connaissances concernant la région du SLSJ et son peuplement. Il traite aussi de l'effet fondateur et certaines caractéristiques du pool génétique régional en plus de faire état des défis de l'étude génétique des traits complexes dans les populations fondatrices. La deuxième partie, quant à elle, porte sur les données et la méthodologie utilisée pour sélectionner les sujets constituant l'échantillon ainsi que les témoins, en plus

d'expliquer la démarche utilisée dans la reconstruction de leur généalogie. Également, les paramètres utilisés pour les analyses généalogiques sont expliqués. Finalement, c'est dans les chapitres subséquents que figureront les résultats obtenus et que l'analyse de ceux-ci sera faite.

# **Chapitre 1**

## **État des connaissances et problématique**

### **1.1. Saguenay–Lac-St-Jean**

#### **1.1.1. Situation géographique et population actuelle**

Avec une superficie en terre ferme de 95 892,8 km<sup>2</sup>, le Saguenay–Lac-St-Jean (SLSJ) est la troisième plus grande région québécoise en étendue, après le Nord-du-Québec et la Côte-Nord. La région est située à environ 200 km au nord de la ville de Québec et compte 60 municipalités regroupées en 4 municipalités régionales de comté (MRC). Les principales municipalités sont représentées à la figure 1.1 (Institut de la Statistique du Québec, 2007).

La population sur le territoire du SLSJ a oscillé entre 266 200 et 292 500 habitants au cours des 35 dernières années et c'est en 1991 que le nombre maximal a été atteint, avec un total de 292 473 individus (voir figure 1.2). En 2007, 273 434 personnes ont été recensées dans la région, faisant en sorte que la densité de population actuelle sur le territoire est d'environ 2,9 habitants/km<sup>2</sup>, ce qui signifie que la plus grande proportion des terres de la région n'est pas habitée (Institut de la Statistique du Québec, 2007).

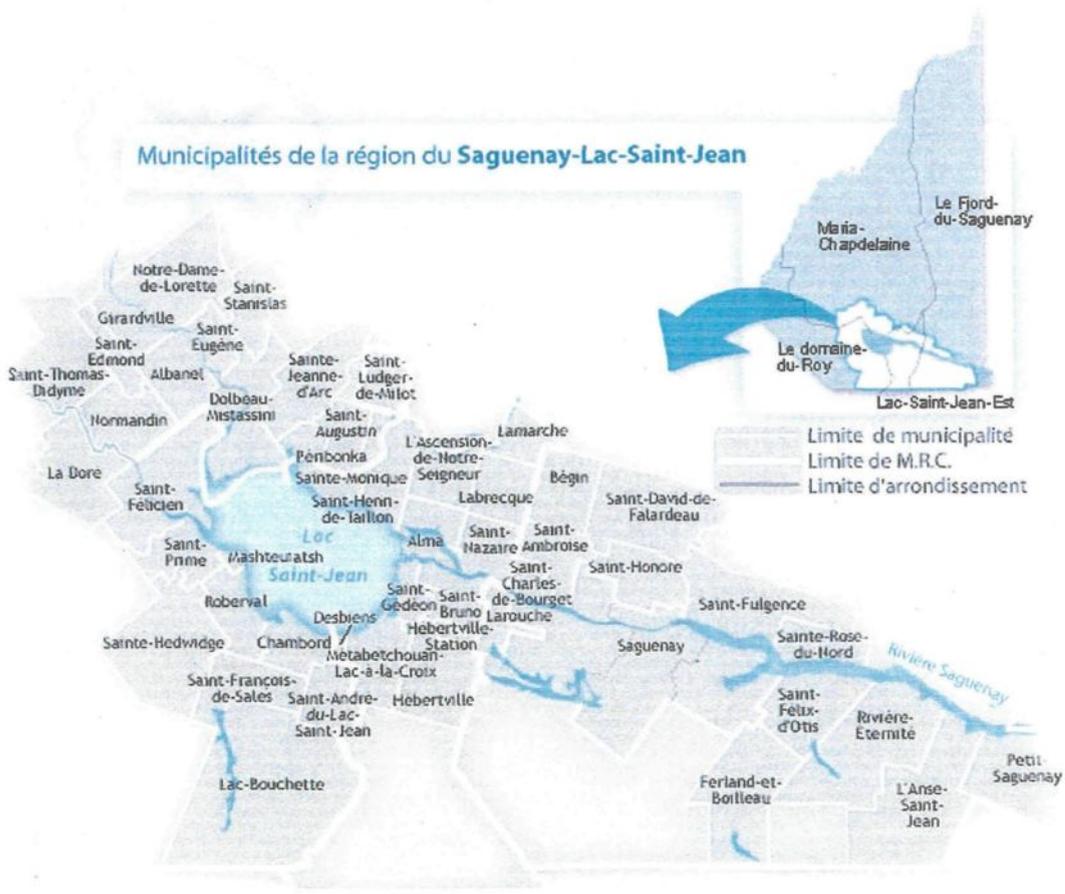


Figure 1.1 Municipalités, MRC et arrondissements de la région du Saguenay–Lac-St-Jean

Source : [http://www.saguenaylacsaintjean.gouv.qc.ca/images/carte\\_saguenay.jpg](http://www.saguenaylacsaintjean.gouv.qc.ca/images/carte_saguenay.jpg)

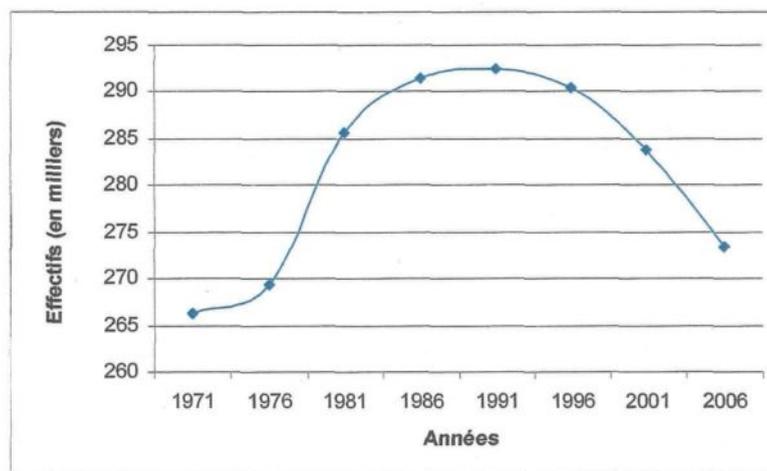


Figure 1.2 Évolution de la population du Saguenay–Lac-St-Jean de 1971 à 2006

Source : Statistique Canada, Recensements du Canada (1971-2006); Estimations de la population

### 1.1.2 Peuplement

La région du SLSJ a été ouverte au peuplement vers 1838. Entre cette période et 1910, près de 30 000 immigrants provenant principalement de Charlevoix, mais aussi d'autres régions dont la Côte-du-Sud et le Bas-Saint-Laurent, ont fondé cette nouvelle population qui a augmenté très rapidement, principalement à cause d'un accroissement naturel élevé. En plus d'être majoritaires, les immigrants de Charlevoix ont été plus nombreux à s'installer définitivement dans la région et ont réussi à y implanter un plus grand nombre de leurs descendants. En effet, il a été démontré que de l'ouverture de la région jusqu'en 1871, 80% du courant migratoire dirigé vers le Saguenay est constitué de gens venant de Charlevoix, ce qui correspond à l'arrivée d'environ 8300 Charlevoisiens et Charlevoisiennes (Gauvreau et al, 1991).

Ces gens venus de Charlevoix pour s'installer au SLSJ descendent eux-mêmes de 599 fondateurs (i.e. immigrants installés dans Charlevoix entre 1675 et 1850) qui ont pu être identifiés (Jetté et al, 1991). Ce sont des pionniers de la seigneurie de Beaupré, près de la ville de Québec, qui ont été les premiers à s'installer dans la région de Charlevoix en 1675. Environ 60 % des fondateurs initiaux de Charlevoix étaient apparentés à un autre (Jetté et al, 1991) et une fraction importante (environ 25%) de leurs ancêtres étaient de la province française du Perche, dans le sud de la Normandie d'aujourd'hui (De Braekeleer et al, 1994). Ainsi, les effets fondateurs séquentiels du Perche à Beaupré, puis à Charlevoix, et finalement, au SLSJ, ont formé le patrimoine héréditaire contemporain du SLSJ, comme le suggèrent certains travaux sur le peuplement colonisateur dans la vallée du Saint-Laurent (Mathieu et Courville, 1987).

## **1.2. Caractéristiques du pool génique régional**

Pour qu'une population soit considérée comme ayant un effet fondateur, il faut qu'elle ait été créée par un groupe restreint d'individus, provenant d'une même population mère. Ce sont ces individus, venus s'installer sur un nouveau territoire, qui donnent naissance à une nouvelle population. De ce fait, une fraction des variations génétiques de la population d'origine se retrouvent alors dans la nouvelle population. En raison du hasard, certains polymorphismes sont absents dans la nouvelle population et d'autres augmentent en fréquence relative. Après plusieurs générations, les descendants partagent, en grande partie, les mêmes ancêtres, donc les mêmes gènes reçus de ces ancêtres (Mayr, 1974). Une des principales conséquences de l'effet fondateur est que la nouvelle population formée est génétiquement plus homogène que la population mère (Cavalli-Sforza et Bodmer, 1971).

Au Québec, ce phénomène est perceptible puisque la population canadienne-française, soit près de six millions de personnes, descend d'environ 8500 fondateurs majoritairement français, arrivés en Nouvelle-France entre 1608 et 1759 (Charbonneau et al, 1987). La migration de ces fondateurs et de leurs descendants a laissé une série d'effets fondateurs régionaux qui se reflètent entre autres dans la distribution géographique des maladies génétiques à l'intérieur du Québec (Laberge et al, 2005). Certaines régions présentent un effet fondateur distinct, déterminé par le patrimoine héréditaire de la première génération de pionniers, qui dans de telles circonstances, contribue de façon disproportionnée à la structure des générations suivantes (Heyer et al, 1995). Ainsi, pour l'ensemble du Québec, on sait que les 2600 pionniers installés en Nouvelle-France avant 1680 contribuent environ aux deux tiers du patrimoine héréditaire de la population actuelle (Charbonneau et al, 1987).

### 1.2.1 Apparentement et consanguinité

L'apparentement est le lien entre deux individus partageant au moins un ancêtre et ayant une partie de leurs gènes en commun. Il se mesure par le coefficient d'apparentement.

Le coefficient d'apparentement entre les individus  $x$  et  $y$ , représentés dans la généalogie de la figure 1.3, est la probabilité, qu'à un quelconque locus, un allèle tiré au hasard chez  $x$  et un allèle tiré au hasard chez  $y$  soient identiques par ascendance. Ceci signifie que ces deux individus ont une probabilité non nulle de porter des gènes identiques reçus d'un ancêtre qu'ils ont en commun. C'est aussi le coefficient de consanguinité de  $z$ , progéniture du couple  $xy$ , car la mesure de consanguinité d'un individu correspond à celle de l'apparentement de ses parents (Vézina et al, 2004).

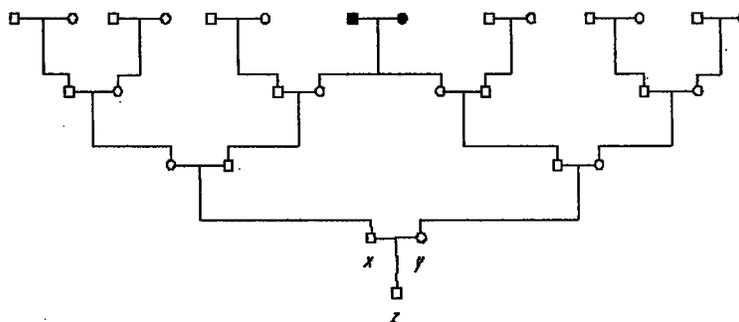


Figure 1.3 Généalogie représentant deux sujets apparentés ( $x$  et  $y$ ) et un individu consanguin ( $z$ )

La consanguinité est le résultat d'une union entre individus apparentés, favorisant ainsi l'homozygotie. Elle est caractérisée par le coefficient de consanguinité qui est, pour un individu  $z$ , la probabilité que ses 2 allèles, à un locus quelconque, soient identiques par ascendance. En effet, un individu issu d'une union consanguine, c'est-à-dire d'une union où les conjoints ont au moins un ancêtre en

commun, aura une probabilité non nulle de posséder pour un gène donné, deux allèles identiques reçus de cet ancêtre, un par la branche paternelle et l'autre par la branche maternelle de sa généalogie (Vézina et al, 2004).

L'apparentement et la consanguinité peuvent être caractérisés selon qu'ils soient de type proche ou de type éloigné. Les liens de parenté proches touchent les trois premiers degrés de parenté, c'est-à-dire jusqu'aux cousins issus de germains, tandis que ceux de type éloigné se rapportent à tous les autres liens de parenté possibles (Jetté, 1991).

Au SLSJ, les coefficients de parenté et de consanguinité proches ne constituent qu'une faible partie de l'apparentement global observé dans la population. En effet, 6,5% de l'apparentement est de type rapproché, donc la composante majeure des liens d'apparentement est plutôt de type éloigné (Vézina et al, 2004). De plus, c'est au SLSJ qu'on retrouve le niveau le plus faible de consanguinité proche pour tout le Québec et c'est plus de 90% de la consanguinité observée dans cette région qui est de type éloigné. La consanguinité proche n'est pas plus fréquente au SLSJ que dans les autres régions du Québec (Vézina et al, 2004).

Lors d'une étude sur les mesures de l'apparentement biologique au SLSJ, certaines comparaisons ont été faites entre le SLSJ et les autres régions du Québec. L'apparentement intragroupe (entre les habitants du SLSJ) a été comparé avec l'apparentement intergroupe (entre les habitants du SLSJ et les habitants d'autres régions). C'est avec la région de Charlevoix que les liens de parenté sont les plus importants. Le coefficient intergroupe Charlevoix-SLSJ qui est de 85,4 pour 10 000 est même plus élevé que le coefficient intragroupe SLSJ (77,7 pour 10 000), ce qui indique qu'en moyenne un sujet du SLSJ est plus apparenté à un sujet de Charlevoix qu'à un autre sujet du SLSJ (Vézina et al, 2004). Ceci peut être expliqué par l'histoire du peuplement, car en effet, une très grande partie des pionniers du SLSJ est venue de Charlevoix. De plus, la proximité entre les deux

régions a permis des mouvements de population importants (Bouchard et DeBraekeleer, 1991).

Le coefficient intergroupe avec la région de la Côte-Nord est aussi élevé, reflétant probablement les mouvements de population entre les deux régions puisque la Côte-Nord est située près du SLSJ et a été peuplée assez récemment. Cependant, les sujets du SLSJ sont plus faiblement apparentés avec ceux des régions de l'ouest et des Îles-de-la-Madeleine. On constate donc une tendance à la diminution de l'intensité des liens d'apparentement avec l'augmentation de la distance géographique entre le SLSJ et les diverses régions (Vézina et al, 2004).

### 1.2.2 Maladies héréditaires régionales

Comme les autres populations du monde, celle du SLSJ est touchée par des maladies héréditaires et présente certaines particularités génétiques. Il est entre autre possible de remarquer que certaines maladies héréditaires sont spécifiques à la région alors qu'elles sont quasi inexistantes ailleurs au Québec et dans le monde (ex. : l'ataxie spastique de Charlevoix–Saguenay), que certaines maladies héréditaires, sans être propres à la région, sont proportionnellement plus présentes dans la région qu'ailleurs dans la province ou dans le monde (ex. : la fibrose kystique) et que certaines maladies héréditaires présentes au Québec sont quasi inexistantes dans la région du SLSJ (ex. : la thalassémie) (De Braekeleer, 1991).

Ces particularités génétiques observées dans la région peuvent être expliquées par des phénomènes historiques et démographiques comme l'effet fondateur, une certaine homogénéité au niveau de la population et une forte natalité (Gauvreau et al, 1991). S'il y a plus d'individus atteints de certaines maladies héréditaires récessives au SLSJ, ce n'est donc pas parce que les membres de la population portent plus de gènes défectueux, mais parce qu'ils portent les mêmes gènes

défectueux, ce qui permet l'expression de ces maladies récessives (Vézina et al, 2004).

Le tableau 1.1 dresse la liste de certaines maladies qui sont plus spécifiques ou plus présentes au SLSJ en y indiquant également le taux de porteurs pour la région du SLSJ.

Tableau 1.1 Taux de porteurs des maladies héréditaires  
les plus fréquentes au Saguenay–Lac-St-Jean

<b>MALADIES RÉCESSIVES</b>	<b>TAUX DE PORTEURS</b>
Ataxie spastique de Charlevoix – Saguenay	1/22
Fibrose kystique	1/15
Neuropathie sensitivo-motrice	1/23
Acidose lactique	1/22
Tyrosinémie	1/21
<b>MALADIES DOMINANTES</b>	
Dystrophie myotonique	1/500
Hypercholestérolémie familiale	1/80

Source : *La prévention de cinq maladies récessives au Saguenay–Lac-St-Jean : vers une approche populationnelle*, cadre de référence d'un programme de prévention, CORAMH, 2003

### **1.3. Intérêt et défis de l'étude génétique des traits complexes dans les populations à effet fondateur**

#### **1.3.1 Traits génétiques complexes**

Diverses maladies ne suivent pas un simple patron de transmission. Lorsqu'une maladie est causée par plusieurs gènes en interaction avec l'environnement, on parle de maladie multifactorielle ou de trait complexe (Griffiths et al, 2001). La difficulté dans l'identification de variants génétiques associés aux maladies complexes chez l'humain résulte du fait que ces maladies sont issues de conditions génétiques hétérogènes, parfois avec pénétrance incomplète, que certains allèles peuvent représenter un facteur de risque à plus d'une maladie et que certaines affections peuvent être engendrées par des facteurs environnementaux qui sont souvent inconnus ou impossibles à mesurer. Enfin, les véritables modes de transmission génétique qui sont à la base de phénotypes complexes ne sont pas connus (Ober et al, 2001).

Beaucoup de maladies complexes, comme l'asthme, le diabète de type 2, les troubles bipolaires et les troubles cardiovasculaires sont en effet connus pour avoir des composantes génétiques, mais les gènes de susceptibilité de ces maladies sont difficiles à localiser et à identifier. Ces maladies complexes sont probablement dues à un grand nombre de facteurs de risques génétiques et non génétiques qui ensemble, ont des effets variables sur le phénotype. En effet, en considérant l'asthme comme exemple, un certain nombre de gènes ont pu être associés à la maladie, mais nous savons tout de même que certaines conditions telles la présence d'atopie, l'exposition à la fumée de tabac pendant le jeune âge ou encore l'exposition précoce ou marquée aux allergènes peuvent moduler l'expression des différents gènes (Boulet, 1997). Étant donné la complexité de ces maladies, beaucoup de chercheurs ont recommandé les populations fondatrices pour tracer la carte génétique des traits complexes (Newman et al, 2001).

Si des populations fondatrices sont choisies pour l'étude des maladies héréditaires et des maladies complexes, c'est entre autres parce qu'elles sont davantage homogènes au plan génétique. Lorsqu'il est question de l'effet fondateur, il se peut que la fréquence allélique d'un groupe migrant ne soit pas représentative de la population dont il est issu. Par exemple, un allèle peu fréquent dans la population mère peut être surreprésenté chez les migrants, ce qui signifie qu'à long terme, cet allèle devient davantage disponible; ce phénomène est perceptible dans la population québécoise. De plus, le choix d'une population fondatrice réduit, dans une certaine limite, les différences environnementales et assure une meilleure homogénéité de la mesure phénotypique, car moins de centres hospitaliers sont impliqués dans l'évaluation des patients.

### 1.3.2 Approche généalogique

Dans ce contexte, l'approche généalogique permet de mieux comprendre la diversité génétique des populations. En effet, en reconstruisant les généalogies ascendantes de sujets étudiés, il est possible d'effectuer différentes analyses sur les ancêtres et les liens généalogiques qui les unissent afin de les comparer aux résultats fournis par l'étude de sujets témoins. Cette approche aide à comprendre comment des marqueurs génétiques se sont diffusés sur le territoire ou à vérifier si la fréquence et l'origine des ancêtres de sujets étudiés diffère de celle de sujets témoins. Elle pourrait même, dans certains cas, permettre de déceler des couples fondateurs ayant introduit les polymorphismes en cause.

Lors de l'étude des gènes de maladies complexes, l'approche généalogique permet d'augmenter le taux de succès, mais cette approche s'implante mieux dans le contexte d'une population si elle présente ces deux critères : 1) un travail généalogique a été réalisé, permettant de suivre le flot génétique d'une génération à l'autre et 2) elle a été isolée pendant plusieurs années avec peu de migrations, ce qui diminue l'hétérogénéité, comparativement à la population d'origine. Ceci

fera en sorte de diminuer la diversité génétique à la base de certaines maladies. De plus, une population isolée est exposée à un plus petit nombre de facteurs environnementaux différents, ce qui permet d'avoir un meilleur contrôle sur les facteurs de risques (Gulcher et al, 2001).

La population du SLSJ répond à ces deux exigences, facilitant ainsi l'utilisation de l'approche généalogique. Il est possible d'observer un effet fondateur expliquant la prévalence relativement élevée de certaines maladies héréditaires (Lavoie et al, 2005). Comme décrit précédemment, la population du SLSJ a majoritairement été créée à partir d'un nombre restreint d'individus provenant d'une même population, soit environ 8300 résidents de Charlevoix (Gauvreau et al, 1991). C'est également en raison de l'existence d'une banque de données particulièrement complète, le fichier de population BALSAC, que la région du SLSJ a été l'objet de nombreuses études à caractère génétique et épidémiologique (Projet BALSAC, 2008). Notons entre autres des études concernant la tyrosinémie héréditaire (Bouchard et al, 1985; De Braekeleer et Larochelle, 1990), la dystrophie myotonique (Bouchard et al, 1988; Mathieu et al, 1990), l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay (Richter et al, 1999), la dystrophie oculopharyngée (Tremblay-Tymczyk et al, 1992), la fibrose kystique (Daigneault et al, 1991), la polyneuropathie sensitivomotrice (De Braekeleer et al, 1993) et bien d'autres encore. Quelques études ont aussi porté sur les traits complexes comme le cancer du sein (Vezina/Durocher et al, 2005), la maladie d'Alzheimer (Vézina et al, 1999) et l'hypertension (Hamet et al, 2005).

## **1.4. Asthme**

### **1.4.1 Situation actuelle**

L'asthme est la plus importante maladie respiratoire chronique au pays et le nombre d'asthmatiques a triplé depuis 1980 (Association pulmonaire du Québec, 2007). Au Canada, 3 millions d'individus en souffrent. Au Québec, on compte 700 000 atteints, dont 300 000 enfants. Chaque année, à cause de l'asthme, on estime qu'il y a au Québec 760 000 visites chez le médecin, 100 000 visites à l'urgence, 56 000 jours d'hospitalisation, 325 000 journées de travail perdues, 4000 appels pour des services ambulanciers et 150 décès (Association pulmonaire du Québec, 2007).

### **1.4.2 Pathophysiologie de l'asthme**

L'asthme est une condition caractérisée par 1) une obstruction des voies respiratoires habituellement réversible, 2) une inflammation chronique des voies respiratoires, et 3) une hyperréactivité non-spécifique des voies respiratoires. Les individus affectés présentent des épisodes de sifflement, de dyspnée, d'oppression bronchique et/ou de toux. Ces attaques peuvent être favorisées par l'inhalation d'allergènes, par des infections respiratoires, par de l'air froid, par des exercices et même par du stress émotionnel. Pour plusieurs individus asthmatiques, ces épisodes sont séparés par de longues périodes sans symptômes (American Thoracic Society, 2008).

#### **1.4.2.1 *Facteurs déclenchants***

Les principaux facteurs déclenchants peuvent être irritants, inflammatoires ou d'autres types (figure 1.4). Les facteurs irritants entraînent une contraction des

voies aériennes et les symptômes de cette bronchoconstriction sont habituellement immédiats, de courte durée et réversibles avec les médicaments de secours, les bronchodilatateurs. Les symptômes causés par les facteurs inflammatoires apparaissent plus tardivement et peuvent provoquer ou augmenter les symptômes d'asthme pendant plusieurs semaines, voire même des mois, et ne sont pas aussi facilement réversibles (Association pulmonaire du Québec, 2007).

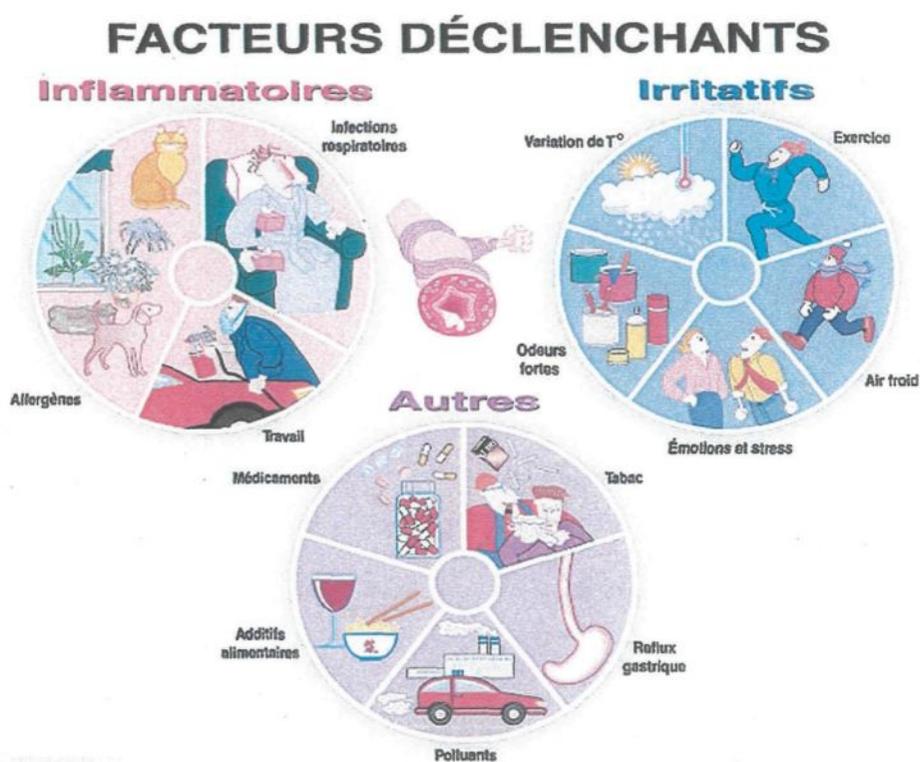


Figure 1.4 Facteurs déclenchants dans l'asthme

Source : <http://www.asthme-quebec.ca>

### 1.4.2.2 Mécanismes de l'obstruction bronchique

L'obstruction bronchique est causée par trois mécanismes tels qu'illustrés à la figure 1.5, soit l'inflammation, la bronchoconstriction et la production d'un surplus de mucus (Boulet, 1997). En premier lieu, la paroi interne des bronches devient

rouge et enflée et l'orifice de la bronche rétrécit, rendant le passage de l'air difficile. Deuxièmement, les muscles qui entourent les bronches se contractent, ce qui a pour effet de bloquer le passage de l'air et de rendre la respiration plus difficile. Finalement, les bronches produisent du mucus dans le but d'expulser les irritants respiratoires, mais l'accumulation de ces sécrétions provoque d'autres complications telles que l'inflammation (Boulet, 1997).

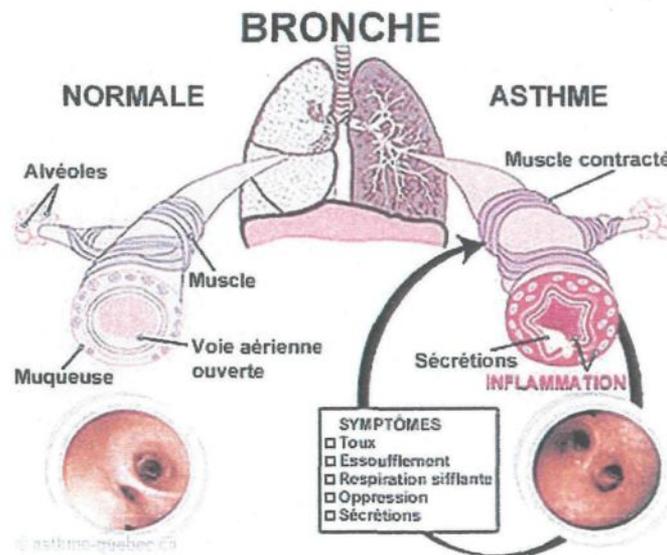


Figure 1.5 Voies respiratoires à l'état normal et lors d'une crise d'asthme

Source : <http://www.asthme-quebec.ca>

#### 1.4.2.3 L'asthme au niveau cellulaire

L'analyse de biopsies bronchiques effectuées sur des personnes souffrant d'asthme léger ou modéré dévoile certains phénomènes caractéristiques de l'asthme, soit : la desquamation de l'épithélium bronchique, l'infiltration cellulaire de la muqueuse par des éléments cellulaires inflammatoires (éosinophiles et lymphocytes activés), l'œdème de la muqueuse, le dépôt de collagène au niveau de la membrane basale, l'hyperplasie des myofibroblastes et des fibroblastes et

l'hypertrophie des glandes à mucus et des fibres musculaires (Dunnill, 1960; Laitinen et al, 1985; Beasley et al, 1989; Jeffrey et al, 1989).

Chez les individus asthmatiques, une réponse exagérée des bronches à une agression peut être responsable de l'infiltration cellulaire bronchique, phénomène considéré comme l'événement primaire de la réponse inflammatoire (Marsh et al, 1991). Le recrutement et l'activation des lymphocytes et des éosinophiles, ainsi que leur interaction avec le tissu bronchique, peut alors provoquer des altérations morphologiques et fonctionnelles de la paroi bronchique conduisant à l'apparition de l'hyperréactivité bronchique (Boulet, 1997).

Les lymphocytes T modulent la réponse immunologique. Activés, ils libèrent de nombreuses cytokines capables de recruter et d'activer les cellules inflammatoires, notamment les éosinophiles. Ces derniers possèdent une capacité pro-inflammatoire impressionnante. Leur cytoplasme contient de nombreux granules chargés de protéines à pH très alcalin. Il a été démontré qu'il existe une corrélation entre leur nombre et l'intensité de l'hyperréactivité bronchique (Bousquet et al, 1990). Les produits libérés par les éosinophiles sont capables de provoquer la desquamation de l'épithélium bronchique (Makino et Fukuda, 1993). L'éosinophile libère également deux petites molécules de nature lipidique qui provoquent la contraction des muscles lisses, qui augmentent la perméabilité vasculaire, qui stimulent la sécrétion de mucus et qui activent et recrutent d'autres éosinophiles : la leucotriène C4 et le *platelet activating factor (PAF)*. Ainsi, ils entretiennent et modulent la réponse inflammatoire (Moqbel et al, 1994).

#### 1.4.3 État des connaissances sur les déterminants génétiques de l'asthme

En 2006, une revue de 492 articles portant sur des études d'association identifie 118 gènes comme étant associés à l'asthme ou à l'atopie (Ober et Hoffjan, 2006). Ces gènes ont été associés dans un nombre différent de populations, allant d'une

seule à plus de 10 (Ober et Hoffjan, 2006). Le tableau 1.2 indique le nombre de gènes associés à l'asthme et le nombre de populations dans lesquelles ils ont été identifiés.

Tableau 1.2 Nombre de gènes associés à l'asthme dans différentes populations

Populations (n)	Gènes (n)
1	39
2-5	54
6-10	15
> 10	10
<b>Total</b>	<b>118</b>

La majorité de ces gènes ont été associés à l'asthme ou à l'atopie suite à une étude d'association de gènes candidats, mais 6 d'entre eux ont été identifiés grâce au clonage positionnel (Ober et Hoffjan, 2006).

#### 1.4.4 Gènes et polymorphismes étudiés

##### 1.4.4.1 *CX3CR1*

Le gène *CX3CR1*, localisé dans la région chromosomique 3p21.3, est un récepteur de fractalkine intervenant dans les fonctions adhésives et migratoires des cellules au moment du processus inflammatoire. *CX3CR1* a été reconnu pour être exprimé dans certaines cellules telles les « natural killer », les monocytes et les lymphocytes T (Fong et al, 1998; Imai et al, 1997). Il a été suggéré que ce gène puisse jouer un rôle dans certains troubles vasculaires et dans diverses maladies inflammatoires, dont les affections allergiques des voies respiratoires (Rimaniol et al, 2003). Une étude d'association et des analyses haplotypiques ont été faites sur des polymorphismes de ce gène dans un échantillon de familles asthmatiques issu d'une population fondatrice (SLSJ) et les analyses génétiques

effectuées avec le logiciel FBAT (Laird et al, 2000) ont montré que 5 polymorphismes d'une seule base (SNP) (rs1050592, rs3732378(T280M), rs3732379(V249I), rs938203 et rs2669849) présentent une association significative de leur allèle fréquent avec l'asthme ( $p < 0,004$ ) dans un modèle dominant (Tremblay et al, 2006). Il n'y a pas d'autres études qui ont associé CX3CR1 à l'asthme, mais 2 SNP (T280M et V249I) sont reliés à un risque élevé pour d'autres maladies impliquées dans des troubles inflammatoires ou du système immunitaire (Moatti et al, 2001; McDermott et al, 2001; McDermott et al, 2003; Faure et al, 2000; Faure et al, 2003).

En se basant sur le fait que le gène CX3CR1 est moins exprimé dans le tissu bronchique de sujets asthmatiques (Laprise et al, 2004), sur son importance biologique dans le recrutement de leucocytes au niveau des sites inflammatoires (Fong et al, 1998; Imai et al, 1997) et sur son rôle potentiel dans l'asthme allergique (Rimaniol et al, 2003), il est possible de croire que CX3CR1 est un gène candidat dans la pathogénie de l'asthme.

#### 1.4.4.2 *PLAU*

Une autre voie de défense au niveau des voies respiratoires a récemment été découverte. C'est le système activateur de plasminogène, constitué d'un activateur (urokinase plasminogen activator : UPA ou plasminogen activator urinary : PLAU), d'un récepteur de surface spécifique (UPAR ou PLAUR) et d'un inhibiteur (plasminogen activator inhibitor : PAI-1) (Blasi, 1999). Le gène de PLAU est situé au niveau de la région chromosomique 10q24 et est exprimé dans plusieurs types de cellules (Irigoyen et al, 1999).

La liaison de PLAU avec PLAUR a comme conséquence d'augmenter l'activation du plasminogène, lequel produit la plasmine, entraînant un effet sur l'adhésion

cellulaire, la migration et la transformation des tissus (Chapman, 2004). En plus de son activité protéolytique, la plasmine active les métalloprotéinases qui dégradent la matrice extracellulaire (Lijnen et al, 2001).

Pour maintenir la fonction et l'intégrité des poumons, un contrôle serré des enzymes protéolytiques (la plasmine) et de leurs inhibiteurs (le système PLAU) est nécessaire, ce qui permet également de maintenir une fonction appropriée des neutrophiles et des macrophages. Le système PLAU est l'un des composants qui agit sur les neutrophiles et les macrophages afin de faciliter l'interaction entre les cellules et la matrice (Kucharewicz et al, 2003).

Le système PLAU est impliqué dans un certain nombre d'états pathologiques, y compris l'inflammation des tissus. Il participe principalement à la modification enzymatique de la matrice extracellulaire, ayant pour résultats le recrutement, la migration et l'adhésion cellulaire (Blasi, 1999).

Le rôle de ce système a été décrit dans des modèles murins atteints d'infections pulmonaires aiguës, ainsi que dans la pathologie d'infections pulmonaires interstitielles (Chapman, 2004). Il a également été démontré que PLAU et son récepteur (PLAUR) sont surexprimés dans un modèle de culture cellulaire humain lorsqu'un stress mimant des bronchospasmes de l'asthme est infligé à ces cellules (Chu et al, 2005).

Une récente étude d'association identifie certains variants génétiques du gène PLAU comme étant des facteurs de risque pour l'asthme. En effet, les allèles fréquents de rs2227564 (P141) et de rs2227566 sont surtransmis chez des sujets asthmatiques sous un modèle dominant (Bégin et al, 2007). De plus, le polymorphisme rs2227564 (P141) a été associé avec d'autres maladies impliquant l'inflammation ou la protéolyse extracellulaire, comme l'alzheimer (Finckh et al, 2003) et le cancer colorectal (Przybylowska et al, 2002).

#### 1.4.4.3 *IL13*

Le gène de l'interleukine-13 (IL13), positionné dans la région chromosomique 5q31, code pour une cytokine immunorégulatrice produite principalement par les cellules Th2 activées. Cette cytokine est impliquée dans plusieurs étapes de maturation et de différenciation des cellules B. Elle réduit également l'activité des macrophages et par le fait même, inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires et de chemokines (Minty et al, 1993). Si ce gène est défectueux et qu'il y a baisse de la production de l'IL13, le processus d'inflammation est donc accentué, ce qui peut être directement relié à la pathogénie de l'asthme.

#### 1.4.4.4 *IL4R*

Le gène du récepteur de l'interleukine-4 (IL4R), localisé dans la région chromosomique 16p11.2-12.1 est un gène codant pour la chaîne alpha de ce récepteur. Le récepteur de l'interleukine-4 est une protéine transmembranaire de type 1 qui peut lier l'interleukine-4 et l'interleukine-13 pour réguler la production d'IgE (Khurana Hershey et al, 1997). La protéine codée peut aussi lier l'interleukine-4 pour favoriser la différenciation des cellules Th2. Une forme soluble de la protéine codée peut être produite par un épissage alternatif ou par la protéolyse du lien membranaire de la protéine. Les variations alléliques dans ce gène ont été associées à l'atopie, une condition qui peut se manifester par des rhinites allergiques, des sinusites, de l'asthme ou de l'eczéma (Kelly-Welch et al, 2003), ce qui en fait un gène candidat intéressant.

## 1.5. Problématique

L'objectif principal du projet sur l'étude des déterminants génétiques de l'asthme, dirigé par le Dr Catherine Laprise, est de cibler certains des gènes responsables de l'inflammation dans l'asthme, d'en caractériser l'expression et d'initier les études fonctionnelles, en portant une attention toute spéciale à la réaction inflammatoire dans l'asthme et ses conditions associées, comme l'allergie. Un volet des travaux en cours porte sur des études d'associations entre des gènes candidats et l'asthme, dans un échantillon de familles apparentées à au moins un sujet asthmatique originaire de la région du SLSJ, ce qui constitue une des approches permettant d'identifier des déterminants génétiques associés à l'asthme. À ce jour, des études d'association entre des variants du gène PLA2 et l'asthme et l'atopie (Bégin et al, 2007), des variants du gène CX3CR1 et l'asthme (Tremblay et al, 2006), des variants génétiques de VDR et l'asthme et l'atopie (Poon et al, 2004) ont été réalisées.

Une analyse généalogique de certaines familles apparentées à un ou plusieurs asthmatiques dans la population du SLSJ a aussi été effectuée alors que l'échantillon était en construction (Ouhna, 2001). Dans cette étude, l'objectif était de vérifier si les généalogies des sujets atteints d'asthme présentaient des caractéristiques particulières du point de vue de la consanguinité et de l'apparentement et 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. Une analyse descriptive des généalogies (description des ascendances, profondeur généalogique, complétudes, implexe) ainsi qu'une analyse de consanguinité et d'apparentement ont alors été réalisées sur l'échantillon familial en plus de la mesure de la contribution génétique et du recouvrement des ancêtres. À la fin de cette étude, il est mentionné qu'en raison de la grande hétérogénéité phénotypique et génétique de l'asthme, les résultats obtenus par l'augmentation du nombre de

généalogies de sujets asthmatiques étudiés permettront probablement de préciser certains des résultats observés.

Cette recommandation est prise en considération et le nombre de familles qui participent à l'étude est passé de 68 à 226 dans le projet actuel. Cette augmentation est due au fait que de nouvelles familles ont été recrutées entre l'étude de Ouhna en 2001 et ce présent mémoire. Avec un plus grand échantillon, de nouveaux outils d'analyses généalogiques permettant une caractérisation plus fine et des comparaisons statistiques développés ces dernières années par le Groupe de Recherche Interdisciplinaire en démographie et épidémiologie Génétique (GRIG), il est désormais envisageable de former des sous-groupes sur la base d'association avec des marqueurs génétiques, plutôt que de seulement utiliser des caractéristiques cliniques. En se basant sur des aspects de la biologie moléculaire de l'asthme plutôt que simplement sur les phénotypes observés, les chances d'obtenir des résultats plus précis augmentent considérablement.

Le principal objectif de cette démarche est de décrire la structure des généalogies de 226 sujets asthmatiques recrutés au SLSJ. Sur le plan de la démogénétique, ceci permettra de mieux connaître la structure de la population du SLSJ et de voir les conséquences de certaines caractéristiques de l'histoire du peuplement sur une maladie complexe comme l'asthme. De plus, en favorisant une meilleure connaissance de la structure des généalogies des personnes atteintes d'asthme dans la population du SLSJ, l'interprétation des résultats obtenus dans la recherche et l'identification des marqueurs génétiques associés à l'asthme pourrait être facilitée. Parallèlement, la comparaison entre les sous-groupes d'asthmatiques porteurs de variants génétiques spécifiques avec un groupe témoin permettra de vérifier si les atteints présentent des caractéristiques généalogiques particulières.

## **Chapitre 2**

### **Données et méthodologie**

#### **2.1 Échantillon**

##### **2.1.1 Recrutement**

L'échantillon familial de sujets asthmatiques duquel proviennent les 226 individus asthmatiques étudiés dans ce projet comprend maintenant 260 sujets de départ avec leur famille. Ces individus ont été recrutés s'ils répondaient à au moins deux des critères suivants : 1) ils ont eu un minimum de deux visites en clinique pour l'asthme dans un délai d'un an, 2) ils ont été hospitalisés deux fois ou plus relativement à l'asthme à l'intérieur de la même année, ou 3) ils utilisent des corticostéroïdes (pris par voies orales ou par voies respiratoires). Leurs familles sont incluses dans l'étude si au moins un parent est disponible pour l'évaluation phénotypique, si au moins un parent n'est pas affecté et si les quatre grands-parents sont d'origine canadienne-française. Lorsque c'est possible, les grands-parents et d'autres membres de la famille sont aussi recrutés pour l'étude (Poon et al, 2004).

Le recrutement de cet échantillon familial a débuté en 1998 et à présent, 260 familles ont participé aux recherches pour un total de 1348 individus, incluant ceux qui ont demandé à être retirés du projet et dont l'ADN est aujourd'hui détruit. Au

total, l'échantillon familial compte 656 asthmatiques dont 471 asthmatiques allergiques, 166 asthmatiques non-allergiques et 19 asthmatiques sans statut d'allergie. Lorsque ce projet de maîtrise a débuté, en septembre 2005, 226 familles prenaient part à l'étude et un individu asthmatique par famille a alors été sélectionné pour former l'échantillon utilisé.

Le tableau 2.1 tiré d'une étude récente de Tremblay et al (2006) fournit certaines caractéristiques cliniques pour 223 des 226 sujets asthmatiques étudiés.

Tableau 2.1 Caractéristiques cliniques de l'échantillon familial de sujets asthmatiques de la région du Saguenay–Lac-St-Jean (n=223)

	Valeur chez les proposant
Ratio homme : femme	1 : 1,2
Âge moyen (étendue)	18 (3-46)
Âge médian	16
<i>Fumeur</i>	
Jamais	186 (84%)
Ex-fumeur	12 (5%)
Fumeur	25 (11%)
<i>Conditions respiratoires</i>	
% de FEV <sub>1</sub> ( $\sigma$ ) <sup>a</sup>	92,2 (16,3)
PC <sub>20</sub> en mg/ml ( $\sigma$ ) <sup>b</sup>	2,66 (3,33)
IgE sérique en $\mu$ g/l ( $\sigma$ )	229,1 (4,6)
<i>Sous-phénotypes</i>	
Atopie <sup>d</sup>	182 (82%)
HRB <sup>e</sup>	169 (90%)
IgE > 100mg/l	141 (63%)
IgE > 280 $\mu$ g/l	95 (43%)

Abréviation : IgE, immunoglobuline E

<sup>a</sup>FEV<sub>1</sub> = Volume expiratoire forcé en 1 sec.

<sup>b</sup>PC<sub>20</sub> = Concentration de métacholine induisant une chute du FEV<sub>1</sub> de 20%; moyenne arithmétique

<sup>c</sup>Histoire d'asthme actuelle ou passée et documentée

<sup>d</sup>Défini comme ayant au moins une réponse positive suite à un test d'allergie cutané (diamètre du cercle  $\geq$  3mm en 10 min)

<sup>e</sup>HRB = Hyper réactivité bronchique

Source : Tremblay et al, 2006

### 2.1.2 Phénotype

Suite à la sélection des sujets et des membres de leur famille, le statut de tous les participants est déterminé grâce à l'évaluation clinique et à un questionnaire standardisé qui a été modifié afin d'inclure des questions concernant la sévérité de l'asthme, l'histoire familiale d'asthme, l'âge auquel l'asthme s'est manifesté et la présence d'autres diagnostics de problèmes respiratoires. Les participants sont définis comme ayant de l'asthme 1) si une histoire d'asthme est rapportée (d'après le questionnaire) et s'il est possible d'avoir accès à un diagnostic d'asthme (passé ou présent) fait par un médecin ou 2) si l'asthme est confirmé par un test positif de provocation à la méthacholine (pour les sujets âgés de 12 ans et plus). Tous les sujets signent un formulaire de consentement éclairé et remplissent un questionnaire généalogique (Poon et al, 2004).

### 2.1.3 Génotype

Des échantillons de sang de tous les participants sont recueillis et l'ADN est extrait à partir des leucocytes du sang entier en utilisant la trousse Genomic-tip 100/G (Quiagen Inc.) selon les instructions du fabricant. Selon les technologies disponibles au laboratoire, le génotype peut être obtenu avec 3 techniques distinctes, soit FP-TDI, TaqMan et Illumina.

Pour chacune des techniques, les étapes à suivre sont semblables. Les réactifs utilisés et les logiciels diffèrent, mais le principe est sensiblement le même. Il faut d'abord amplifier la région d'ADN à l'étude par PCR. Ensuite, il faut purifier le produit PCR, puis l'allonger en y incorporant soit des oligonucléotides hybridés ou des marqueurs fluorescents qui permettent de visualiser les changements de bases. Finalement c'est l'utilisation de logiciels qui permet d'interpréter les résultats obtenus et de déterminer les génotypes.

## 2.2 Polymorphismes (SNP) à l'étude

Afin de sélectionner les déterminants génétiques à l'étude et de procéder au génotypage, des gènes candidats doivent d'abord être choisis. Ils peuvent être ciblés soit en se basant sur l'expression différentielle du gène dans les tissus d'individus atteints comparés à des individus témoins (puces à ADN), sur la position chromosomique du gène située dans une région liée à la maladie ou en se basant sur le rôle biologique connu ou possible du gène dans la pathophysiologie de l'asthme. Le gène CX3CR1 a été retenu car il présente une expression différentielle dans les biopsies bronchiques de personnes atteintes d'asthme (Laprise et al, 2004). En ce qui a trait au gène PLAU, il a été sélectionné parce qu'il fait partie de la voie biologique du gène SERPINB2 qui lui, est différemment exprimé dans les tissus d'individus atteints d'asthme (Bégin et al, 2007), tandis que les gènes IL13 et IL4R ont été choisis car ils sont déjà reconnus pour avoir un rôle dans l'asthme (Van der Pouw Kraan et al, 1999; Kelly-Welch et al, 2003).

Pour chacun des gènes à l'étude, CX3CR1, PLAU, IL13 et IL4R, un éventail de polymorphismes d'une seule base (SNP pour *Single Nucleotide Polymorphisms*) a été sélectionné à l'aide des banques de données publiques du Centre National d'Information Biotechnologique (NCBI) et du *SNP Consortium*. Une investigation plus poussée, à l'aide d'analyses statistiques, a été entreprise afin de voir s'ils présentaient une association à l'asthme.

L'utilisation d'analyses statistiques sert à démontrer, si elle existe, une association génétique entre ces gènes et l'asthme. C'est le logiciel FBAT (pour *Family-Based Associations Tests*) (Laird et al, 2000) qui effectue un test de déséquilibre de transmission pour vérifier les déséquilibres dans la transmission des allèles parentaux vers les enfants atteints (aussi appelés *proposants*) (Spielman et Ewens, 1996). Cet outil permet également l'évaluation des fréquences alléliques et la vérification des erreurs mendéliennes. Ces analyses ont été faites sous les

modèles génétiques additif, récessif et dominant pour chaque SNP à l'étude. Ces études d'association ont révélé qu'un certain nombre de SNP sont associés à l'asthme dans l'échantillon familial de sujets asthmatiques du SLSJ. Le tableau 2.2 montre les SNP retenus pour chacun des gènes à l'étude, en plus d'indiquer l'allèle fréquent, l'allèle mineur, l'allèle associé à l'asthme ainsi que les fréquences alléliques. Les SNP décrits dans cette étude sont cités selon leur numéro de référence (rs#) figurant dans la banque de données NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Tableau 2.2 Polymorphismes associés à l'asthme pour les quatre gènes étudiés

<b>Gène</b>	<b>SNP</b>	<b>Allèle fréquent (fréquence allélique)</b>	<b>Allèle mineur (fréquence allélique)</b>
CX3CR1	rs1050592	<b>T (0,686)</b>	C (0,314)
	rs3732378	<b>G (0,838)</b>	A (0,162)
	rs3732379	<b>C (0,704)</b>	T (0,296)
	rs938203	<b>A (0,844)</b>	G (0,156)
	rs2669849	<b>A (0,743)</b>	G (0,257)
PLAU	rs2227564	<b>T (0,800)</b>	C (0,200)
	rs2227566	<b>C (0,590)</b>	T (0,410)
IL13	rs1295686	<b>C (0,742)</b>	T (0,258)
	rs20541	<b>G (0,749)</b>	A (0,251)
	rs2243204	<b>G (0,902)</b>	A (0,098)
	rs2243300	<b>C (0,913)</b>	A (0,087)
IL4R	rs3024570	<b>C (0,932)</b>	T (0,068)
	rs3024630	<b>A (0,933)</b>	G (0,067)
	rs3024660	<b>A (0,873)</b>	G (0,127)
	rs1805016	<b>A (0,899)</b>	C (0,101)

Note : les allèles en caractère gras sont les allèles associés à l'asthme

Comme l'indique le tableau 2.2, pour les SNP des gènes CX3CR1 et PLAU, ce sont les allèles fréquents qui ont été associés à l'asthme et les analyses FBAT montrent que ces allèles sont plus souvent transmis aux proposants asthmatiques, suggérant un effet de susceptibilité de ces allèles pour l'asthme. En contrepartie, les allèles mineurs sont moins souvent transmis aux sujets asthmatiques, suggérant un effet protecteur de ces allèles pour les individus non-asthmatiques.

Pour les SNP des gènes IL13 et IL4R, ce sont plutôt les allèles mineurs qui sont associés et les analyses FBAT montrent que ces allèles sont plus souvent transmis aux proposants asthmatiques, suggérant un effet de susceptibilité à ces allèles pour l'asthme.

### **2.3 Formation des sous-groupes**

Pour cette étude, quatre sous-groupes basés sur les quatre gènes en cause sont formés. Pour qu'un individu asthmatique se retrouve dans un sous-groupe, il doit être porteur de tous les SNP associés à l'asthme pour un gène étudié. Par exemple, pour le sous-groupe du gène CX3CR1, l'individu doit avoir respectivement les allèles T, G, C, A et A pour les SNP rs1050592, rs3732378, rs3732379, rs938203 et rs2669849 (voir tableau 2.2). Si les sous-groupes contiennent uniquement les individus porteurs de tous les SNP associés à l'asthme pour un même gène, c'est pour mieux faire ressortir les différences qui pourraient exister entre les porteurs et les témoins. En effet, c'est le proposant porteur de tous ces SNP qui est le plus susceptible de présenter des caractéristiques généalogiques particulières.

Tel que représenté par les tableaux 2.3 à 2.5, les sous-groupes sont de tailles différentes. Le sous-groupe de CX3CR1 est constitué de 153 proposants, tous porteurs des 5 SNP à l'étude et celui de PLAU en compte 168, porteurs des 2 SNP étudiés. Les sous-groupes pour IL13 et IL4R comptent moins de proposants, soit respectivement 36 et 25 individus chacun, qui sont porteurs des 4 SNP étudiés pour chacun des 2 gènes en cause. La taille de ces deux derniers sous-groupes est moins importante, car pour ces gènes, c'est l'allèle mineur qui est associé à l'asthme (voir tableau 2.2).

Tableau 2.3 Nombre de proposants porteurs des différents polymorphismes (SNP) de CX3CR1

Gène	5 SNP		4 SNP		3 SNP			2 SNP				1 SNP		0 SNP (non-porteur)	Manquants
	11111		11110	1111	11100	1110	111	11000	1100	110	11	10	1	00000	
CX3CR1	153		5	19	2	2	7	4	1	1	21	2	1	0	8

1 = porteur

0 = non-porteur

\_ = donnée manquante

Tableau 2.4 Nombre de proposants porteurs des différents polymorphismes (SNP) de PLAU

Gène	2 SNP		1 SNP		0 SNP (non-porteur)		Manquants
	11		10	1	00	0	
PLAU	168		27	11	1	2	17

1 = porteur

0 = non-porteur

\_ = donnée manquante

Tableau 2.5 Nombre de proposants porteurs des différents polymorphismes (SNP) d'IL13 et d'IL4R

Gènes	4 SNP		3 SNP		2 SNP		1 SNP		0 SNP (non-porteur)		Manquants
	1111		1110		1100		1000		0000		
IL13	36		6		58		4		105		17
IL4R	25		7		13		28		136		17

1 = porteur

0 = non-porteur

\_ = donnée manquante

## **2.4 Reconstitutions généalogiques**

Les reconstitutions généalogiques sont effectuées à une profondeur maximale, selon ce que les sources permettent. Dans la majorité des cas, il est possible de remonter jusqu'à l'arrivée des premiers ancêtres sur le continent nord-américain (12 générations et plus). Les données généalogiques sont conservées dans le fichier BALSAC-RETRO et un rigoureux travail de validation (vérification de la cohérence des liens généalogiques qui ont été établis et de la saisie de données) est fait avant d'utiliser la généalogie pour la recherche. Toutes ces étapes sont réalisées conformément au Règlement sur la protection des renseignements personnels et l'éthique de la recherche concernant le fichier de population BALSAC et sont soumis à l'approbation du Comité d'éthique de la recherche de l'Université du Québec à Chicoutimi.

Diverses sources sont utilisées pour la reconstitution des généalogies. Il s'agit principalement du fichier de population BALSAC, du registre de population du Québec ancien (RPQA) du Programme de recherche en démographie historique (PRDH) de l'Université de Montréal, des recueils et microfilms de l'Institut généalogique Drouin et de données généalogiques rendues accessible par le groupe « BMS2000 », résultat de la collaboration de 24 sociétés de généalogie du Québec et de l'Ontario (BMS2000, 2007). D'autres sources comme les répertoires de mariages par paroisse, diocèse, ville ou comté, les dictionnaires généalogiques ou le fichier Loiselle sont également utilisées.

Le fichier de population BALSAC contient des informations historiques, démographiques et généalogiques de la population du Québec des origines à aujourd'hui. Actuellement, il comporte des informations sur près de 3,5 millions d'individus, tirées principalement d'actes de mariage, mais également de baptême et de sépulture s'étalant du 17<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> siècle et couvrant l'ensemble du territoire québécois. Les actes de mariages qui s'y retrouvent sont jumelés, facilitant ainsi

la construction de l'ascendance. En 2008, le répertoire contenait 2 525 240 actes de l'état civil (1 667 309 mariages, 677 128 baptêmes et 180 803 sépultures) en format électronique et atteindra à terme plus de 4,5 millions d'actes, dont 3,7 millions de mariages, en ajoutant les événements plus récents (Bouchard, 2008).

Pour la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, le fichier-réseau BALSAC contient l'ensemble des actes de l'état civil saguenéen (665 000 actes pour la période 1838-1971) permettant ainsi de reconstituer l'ensemble de la population depuis les débuts de la colonisation jusqu'à 1971 (Bouchard, 2008).

Le RPQA du PRDH contient essentiellement de l'information sur des mariages célébrés avant 1800 (PRDH, 2007), tandis que les informations fournies par l'Institut de généalogie Drouin concernent des mariages de familles canadiennes-françaises ayant eu lieu entre 1760 et 1935 (Institut généalogique Drouin, 2007). Le Groupe « BMS2000 » quant à lui, permet de consulter 1 670 700 actes de baptêmes, 2 640 810 actes de mariages et 759 415 actes de sépultures (BMS2000, 2007).

## **2.5 Sélection des témoins**

Des groupes témoins sont utilisés dans cette étude afin de déterminer si les caractéristiques généalogiques des individus asthmatiques sont liées à leur statut de porteur ou si elles représentent simplement la structure de base de la population. Les sujets témoins sont sélectionnés dans le fichier BALSAC-RETRO qui a été construit parallèlement au fichier-réseau BALSAC afin d'alimenter divers projets de recherche en démographie génétique, en génétique des populations et en épidémiologie génétique (Jomphe et al, 2002). En plus de servir à l'entrée de données généalogiques, il est également utilisé comme outil de recherche (Jomphe et Casgrain, 2000). À ce jour, le fichier RETRO contient près de 435 000 mentions d'individu et 225 000 mentions de couple. Il est estimé que 87% des

couples se trouvant dans RETRO proviennent du fichier BALSAC et que le reste concerne en grande majorité des mariages célébrés hors du Québec ou des mariages retrouvés dans diverses sources et qui ne sont pas encore saisis dans BALSAC (Bouchard, 2008). Pour chacun des individus figurant dans RETRO, il est possible de retrouver leur nom et prénom, le lieu et la date de leur mariage, les noms de leurs parents et de leurs enfants, ainsi que leur statut migratoire et leur origine s'ils sont nés hors du Québec. Il faut cependant préciser que ce ne sont pas tous les enfants des individus en question qui se retrouvent dans le fichier. Également, il est à noter qu'aucun statut migratoire ni origine n'est accordé aux gens mariés au Québec et ayant des parents également mariés au Québec, car ce sont des critères jugés suffisants pour considérer que ces individus sont d'origine québécoise.

Un sujet témoin, sélectionné dans le fichier RETRO, est associé à chaque sujet asthmatique de l'échantillon. Il est apparié pour le lieu et la date de mariage des parents, ainsi que pour le sexe. L'étude des groupes témoins permet de déterminer les caractéristiques généalogiques qui sont propres aux porteurs des SNP donnés et celles qui définissent l'ensemble de la population d'origine des sujets. L'apparementement entre les sujets et les témoins ne doit pas être supérieur à un coefficient de 0,125, c'est-à-dire oncle-tante/neveu-nièce, tout comme l'apparementement entre les cas ou entre les témoins ne doit pas dépasser cette valeur. Un coefficient maximal de 0,125 est utilisé par souci de comparaison avec d'autres études.

À chaque couple de parents de sujets atteints, un couple résidant dans la même paroisse, marié la même année et ayant un enfant du même sexe que le sujet de départ, car c'est celui-ci qui sert de témoin, doit être associé. En premier lieu, la requête informatisée tient compte de tous ces critères en plus de considérer uniquement les individus n'ayant pas un coefficient d'apparementement plus élevé que 0,125 avec d'autres sujets de l'étude. Si la recherche ne propose aucun candidat, un écart de plus ou moins 2 ans entre la date de mariage des parents du

sujet et celle des parents du témoin est accepté. Si la recherche demeure infructueuse, un écart de plus ou moins 5 ans est considéré. Après ces tentatives, si aucun témoin n'est associé, c'est l'exactitude du lieu de mariage qui est modifiée. La région exacte est acceptée en remplacement de la paroisse exacte, suivant ensuite le même protocole pour l'année de mariage.

De l'information est manquante pour quelques couples de parents de sujets asthmatiques. Il y en a 24 qui portent la mention « non mariés », 2 la mention « mariage introuvable » et 1 qui porte la mention « inconnu » comme lieu de mariage. Afin d'être en mesure de leur apparier un témoin, certaines données sont estimées. Pour les couples sans lieu de mariage, c'est celui des parents de l'épouse qui est utilisé, car traditionnellement, le couple se marie plus souvent dans la paroisse de la femme. Pour les couples sans date de mariage, la moyenne entre la date de mariage des parents de l'époux et celle des parents de l'épouse est effectuée. À cette moyenne sont ajoutés 30 ans, soit une génération (Tremblay et Vézina, 2000), ce qui donne l'année de mariage estimée qui est utilisée pour la recherche d'un témoin.

La requête informatisée a mené à l'obtention de 202 témoins sur un total de 226 recherchés. Un travail manuel a été fait pour les 24 manquants. Comme il n'existait aucun individu pouvant être associé à un sujet asthmatique dans le fichier RETRO, des généalogies de sujets choisis dans le répertoire « BMS2000 » (BMS2000, 2007) ont été complétées et ajoutées au fichier. Ces 24 généalogies supplémentaires sont issues d'individus appariés pour les mêmes critères utilisés lors de la recherche informatisée. Afin d'avoir un groupe de témoins complet, les conditions de sélection ont dû être assouplies, en augmentant l'écart permis entre le mariage des parents des individus de départ et des parents des témoins. Par la suite, les reconstitutions généalogiques du groupe témoin sont effectuées selon la même procédure que pour les cas.

Comme les témoins sont choisis à l'aide de la base de données RETRO, aucune évaluation clinique ne peut être faite et leur statut de porteur ne peut pas être vérifié. C'est la fréquence observée dans la population d'origine qui doit être considérée, ce qui pourrait diminuer la capacité à trouver d'éventuelles différences d'apparentement et de consanguinité entre les cas et les témoins.

## **2.6 Analyses généalogiques**

Les analyses généalogiques sont effectuées à l'aide de la bibliothèque de fonctions GENLIB (GRIG, 2008) développée par le Groupe de Recherche Interdisciplinaire en démographie et épidémiologie Génétique (GRIG) à partir du logiciel statistique S-Plus de la compagnie Insightful (Insightful, 2007). Les comparaisons entre les groupes sont réalisées à l'aide de méthodes statistiques qui tiennent compte de la structure particulière des données généalogiques. Les procédures de calcul permettent de décrire les corpus généalogiques et de les comparer à l'aide de tests d'hypothèses.

### **2.6.1 Analyses descriptives**

À prime abord, il faut caractériser les généalogies. Il s'agit entre autres de dénombrer les mentions d'ancêtres (nombre total de liens généalogiques qui ont pu être identifiés) et les ancêtres distincts. À une génération donnée, le nombre d'ancêtres retrouvés est obtenu en cumulant chacune des apparitions des ancêtres dans toutes les généalogies à cette génération, tandis que le nombre d'ancêtres distincts est obtenu en comptant chaque ancêtre une seule fois par génération (Jomphe et al, 2002). La génération maximale atteinte peut être déterminée lorsqu'il y a interruption des branches généalogiques. Le nombre moyen d'apparitions qui est l'occurrence moyenne des ancêtres (nombre de mentions d'ancêtres/nombre d'ancêtres distincts) sert également à caractériser les ascendances.

La profondeur généalogique (P) est aussi utilisée pour décrire les généalogies. Elle est une mesure du degré d'enracinement des ascendances dans un territoire donné et indique la valeur moyenne de la génération des fondateurs dans les ascendances (Cazes et Cazes, 1996). Elle se calcule sur un ensemble d'ascendances (profondeur généalogique totale) ou sur une ascendance unique (profondeur généalogique par ascendance) (Jomphe et al, 2002). Pour cette étude, la profondeur généalogique moyenne est calculée selon la méthode de Cazes et Cazes (1996) :

$$P = \sum_{x=0}^n X \frac{F_x}{T_x}$$

La variance de la distribution est de :

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

où : n = génération maximale

$F_x$  = nombre de fondateurs à la génération x

$T_x$  = nombre d'individus attendus à la génération x

La complétude ( $C_x$ ) permet également de décrire le corpus. Il s'agit du rapport entre le nombre d'ancêtres retrouvés et le nombre d'ancêtres attendus, à chaque génération x (adapté de Jetté, 1991).

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

Par la suite, les analyses d'apparentement et de consanguinité et la caractérisation des ancêtres et des fondateurs régionaux peuvent être entreprises.

### 2.6.2 Apparentement et consanguinité

Les coefficients d'apparentement et de consanguinité sont mesurés par génération, ce qui permet de quantifier le phénomène observé pour différentes périodes.

La parenté entre deux individus,  $x$  et  $y$ , se mesure par le coefficient de parenté (Phi ou  $P$ ) qui se définit comme la probabilité qu'à un même locus, un gène choisi au hasard chez  $x$  soit identique à un gène choisi au hasard chez  $y$ . Le calcul du coefficient de parenté se fait de la façon suivante (adapté de Wright, 1922) :

$$\Phi_{x,y} = \sum_A \sum_C (1/2)^k (1+F(a))$$

où l'ensemble des ancêtres communs à  $x$  et  $y$  correspond à  $A$ , l'ensemble des chemins généalogiques reliant  $x$  à  $y$  en passant par l'ancêtre commun est représenté par  $C$ , le nombre d'individus dans le chemin généalogique considéré est  $k$  et où le coefficient de consanguinité de l'ancêtre commun est symbolisé par  $F(a)$ .

Pour ce projet, c'est l'apparentement moyen de chaque regroupement d'individus qui sera utilisé aux fins de comparaisons. Il s'agit en fait de la moyenne des coefficients de parenté obtenus entre toutes les paires d'individus possibles. Lorsqu'il s'agit de l'apparentement intragroupe (à l'intérieur d'un même groupe), il faut additionner tous les coefficients de parenté des paires de sujets du groupe et effectuer une division par le nombre de paires d'individus qu'il est possible de former à l'intérieur de ce groupe, soit  $n(n-1)/2$ . Pour un groupe de 25 personnes par exemple, la somme des coefficients de parenté est alors divisée par 300, puisque c'est le nombre de combinaisons possibles  $((25*24)/2)$ . Pour l'apparentement intergroupe (entre deux groupes différents) il faut considérer les liens de parenté entre les individus d'un groupe par rapport à ceux d'un autre

groupe. Les coefficients d'apparentement pour chaque paires d'individus sont calculés pour ensuite en faire une moyenne, soit en divisant la somme par le nombre de paires distinctes qui est donné par la formule  $n_1 * n_2$ . Pour deux groupes de 25 personnes, la somme des coefficients de parenté est divisée par 625, soit le nombre de paires possible entre ces deux groupes ( $25 * 25$ ).

La consanguinité est le résultat d'une union entre deux individus apparentés. Pour un individu  $z$ , dont les parents sont  $x$  et  $y$ , elle se mesure par le coefficient de consanguinité  $F$  qui se définit comme la probabilité que cet individu ait hérité de deux allèles identiques par ascendance, soit deux allèles provenant d'un même ancêtre, l'un transmis par son père et l'autre par sa mère. Le coefficient de consanguinité d'un sujet est alors égal au coefficient de parenté ( $\Phi$ ) de ses parents. Le calcul du coefficient de parenté se fait de la façon suivante (adapté de Wright, 1922) :

$$F = \Phi_{x,y} = \sum_A \sum_C (1/2)^k (1 + F(a))$$

où l'ensemble des ancêtres communs à  $x$  et  $y$  correspond à  $A$ , l'ensemble des chemins généalogiques reliant  $x$  à  $y$  (le père et la mère) en passant par l'ancêtre commun est représenté par  $C$ , le nombre d'individus dans le chemin généalogique considéré est  $k$  et où le coefficient de consanguinité de l'ancêtre commun est symbolisé par  $F(a)$ .

Afin de comparer les résultats obtenus chez les individus asthmatiques avec ceux des témoins, des tests statistiques sont effectués. Ces tests ont pour but de démontrer s'il existe ou non une différence entre la population d'origine (les témoins) et les individus atteints. Pour les coefficients d'apparentement, il s'agit d'un test de permutation et pour les coefficients de consanguinité, c'est un test de Student qui est utilisé.

### 2.6.3 Caractérisation des ancêtres

Les individus portant l'appellation d'ancêtres sont tous ceux qui contribuent à la généalogie d'un sujet de départ. C'est l'ensemble des individus qui sont retrouvés dans les arbres généalogiques, à l'exception des sujets asthmatiques ou des témoins.

Les ancêtres sont caractérisés par l'occurrence, qui est le nombre de fois qu'un ancêtre apparaît dans un corpus d'ascendances, ainsi que par le recouvrement qui indique le nombre de sujets distincts auxquels un ancêtre contribue génétiquement, soit la somme des généalogies dans lesquelles on le retrouve (Jomphe et al, 2002).

La contribution génétique ( $C_g$ ) des ancêtres est également considérée. Cette mesure se définit de deux façons : l'une étant la probabilité qu'un gène d'un ancêtre soit transmis à un sujet et l'autre, la proportion des gènes d'un sujet qui provient d'un ancêtre donné (Jomphe et al, 2002). La contribution génétique dépend du nombre d'apparitions des ancêtres dans les généalogies et du nombre de générations qui séparent le sujet de l'ancêtre. Effectivement, plus un ancêtre apparaît souvent dans les ascendances, plus sa contribution génétique est grande, de même que son impact sur le patrimoine génétique du groupe considéré. La contribution génétique totale d'un ancêtre à un groupe de sujets correspond à la somme de ses contributions à chacun des sujets d'un corpus généalogique et se mesure de la façon suivante (adapté de Heyer et al, 1997) :

$$CG = \sum_{\mathbf{S}} \sum_{\mathbf{C}} (1/2)^g$$

où l'ensemble des sujets de l'échantillon correspond à  $\mathbf{S}$ , l'ensemble des chemins généalogiques entre l'ancêtre et chaque sujet est représenté par  $\mathbf{C}$  et où  $g$  est le

nombre de générations, dans chaque chemin généalogique, qui sépare l'ancêtre du sujet.

#### 2.6.4 Caractérisation des fondateurs régionaux

Dans le cadre de ce projet, les fondateurs régionaux sont définis comme des individus mariés au Saguenay–Lac-St-Jean, dont les parents se sont mariés en dehors de la région. En théorie, ils sont les premiers de leur lignée à avoir contribué au pool génique de la région.

Tout comme les ancêtres, les fondateurs régionaux peuvent être caractérisés par l'occurrence et le recouvrement. La première mesure dépend du nombre de fois que chacun apparaît dans les généalogies, tandis que la deuxième indique le nombre de sujets auxquels le fondateur est relié. Règle générale, plus la valeur d'occurrence d'un fondateur est élevée, plus il recouvre de généalogies.

Le lieu d'origine s'avère une donnée intéressante dans la caractérisation des fondateurs régionaux. Il est attribué en fonction du lieu de mariage des parents. Cette donnée peut permettre la division du groupe, aidant ainsi à réaliser des analyses plus fines faisant ressortir certaines particularités plus difficiles à cerner ou pouvant être plus spécifiques à certaines régions, comme permettre de vérifier la part du pool génique provenant des différentes régions.

Au même titre que la contribution génétique totale des ancêtres, celle des fondateurs régionaux s'obtient en faisant la somme de ses contributions génétiques des fondateurs à chacun des sujets d'un groupe. De plus, la contribution génétique des fondateurs régionaux peut être définie en fonction de leur lieu d'origine. Il s'agit de sommer les contributions génétiques des fondateurs ayant une même région comme lieu d'origine, ce qui permet de connaître la part

# **Chapitre 3**

## **Résultats**

### **3.1 Analyses descriptives**

Les ascendances des 226 sujets asthmatiques, nommés cas, ainsi que celles de leurs témoins sont décrites dans le but de les caractériser et de s'assurer de leur comparabilité en ce qui concerne les différentes mesures effectuées sur les échantillons. Les analyses descriptives permettent une interprétation adéquate des résultats et servent à connaître les limites des données utiles aux analyses subséquentes et par le fait même, la qualité des sources qui ont été utilisées pour reconstruire les ascendances.

Le tableau 3.1 fait état des caractéristiques générales des 226 généalogies des cas et des témoins, soit 1) le nombre de mentions d'ancêtres; 2) le nombre d'ancêtres distincts et leur occurrence moyenne; 3) la proportion d'ancêtres qui apparaissent plus d'une fois dans les généalogies et leur occurrence moyenne; 4) la profondeur maximale et la profondeur moyenne des généalogies.

Le nombre de mentions est plus élevé chez les cas que chez les témoins, tout comme le nombre d'ancêtres distincts. Le plus petit nombre d'ancêtres distincts chez les témoins peut expliquer la plus forte valeur d'occurrence moyenne. Chez les témoins, les ancêtres apparaissent en moyenne 43,3 fois, comparativement à 39,9 fois chez les cas.

Chez les cas comme chez les témoins, c'est 53,2% des ancêtres qui apparaissent plus d'une fois dans les ascendances. En considérant uniquement ces ancêtres, l'occurrence moyenne des témoins demeure plus élevée que celle des cas avec une valeur de 80,5 contre 74,2. La profondeur moyenne est semblable chez les deux groupes comparés, avoisinant 11 générations, tandis que la profondeur maximale atteinte chez les cas, 19 générations, dépasse celle des témoins qui est de 18 générations. Les généalogies sont donc comparables pour les indices démogénétiques.

Tableau 3.1 Caractéristiques générales des généalogies de l'ensemble des cas et des témoins

Paramètres descriptifs	Cas	Témoins
Nb de généalogies	226	226
Nb de mentions d'ancêtres	2 216 822	2 187 510
Nb d'ancêtres distincts	55 492	50 547
Nb moyen d'apparitions (occurrence)	39,9	43,3
Nb moyen d'apparitions si occurrence >1	74,2	80,5
Proportion d'ancêtres ayant une occurrence >1	53,2%	53,2%
Profondeur maximale	19	18
Profondeur moyenne	11,2	11,4

Les tableaux 3.2 et 3.3 indiquent, pour chaque génération, le nombre d'ancêtres attendus, retrouvés et distincts dans les ascendances des cas et des témoins, ainsi que l'indice de complétude (ancêtres retrouvés/ancêtres attendus) par génération. Il est à noter que la génération 1 correspond à celle des sujets de départ.

Jusqu'à la deuxième génération, soit celle des parents, le nombre d'ancêtres retrouvés est égal au nombre d'ancêtres attendus, donc tous les parents des cas et des témoins sont identifiés. Par la suite, l'écart entre le nombre d'ancêtres attendus et le nombre d'ancêtres retrouvés s'accroît au fil des générations, faisant ainsi diminuer l'indice de complétude. Il est également possible de constater que le nombre d'ancêtres retrouvés est égal au nombre d'ancêtres distincts pour les quatre premières générations et que le nombre d'ancêtres

attendus est égal à celui des ancêtres distincts pour les deux premières générations uniquement.

Tableau 3.2 Paramètres descriptifs des généalogies des 226 cas

Génération	Nombre d'ancêtres			Complétude (%)
	Attendus	Retrouvés	Distincts	
1	226	226	226	100,0
2	452	452	452	100,0
3	904	880	876	97,3
4	1 808	1 746	1 693	96,6
5	3 616	3 462	3 149	95,7
6	7 232	6 854	5 307	94,8
7	14 464	13 558	7 729	93,7
8	28 928	26 780	10 131	92,6
9	57 856	52 804	13 078	91,3
10	115 712	103 474	15 295	89,4
11	231 424	200 156	14 721	86,5
12	462 848	372 324	12 411	80,4
13	925 696	568 952	9 111	61,5
14	1 851 392	528 842	5 841	28,6
15	3 702 784	254 858	2 908	6,9
16	7 405 568	70 232	923	0,9
17	14 811 136	10 722	186	0,1
18	29 622 272	494	32	0,0
19	59 244 544	6	6	0,0

Tableau 3.3 Paramètres descriptifs des généalogies des 226 témoins

Génération	Nombre d'ancêtres			Complétude (%)
	Attendus	Retrouvés	Distincts	
1	226	226	226	100,0
2	452	452	452	100,0
3	904	902	894	99,8
4	1 808	1 790	1 731	99,0
5	3 616	3 544	3 139	98,0
6	7 232	7 016	5 034	97,0
7	14 464	13 894	7 049	96,1
8	28 928	27 450	8 991	94,9
9	57 856	54 058	11 455	93,4
10	115 712	105 830	13 229	91,5
11	231 424	204 668	12 903	88,4
12	462 848	379 334	11 116	82,0
13	925 696	573 816	8 122	62,0
14	1 851 392	514 120	5 115	27,8
15	3 702 784	232 190	2 365	6,3
16	7 405 568	59 886	627	0,8
17	14 811 136	8 064	124	0,1
18	29 622 272	272	14	0,0

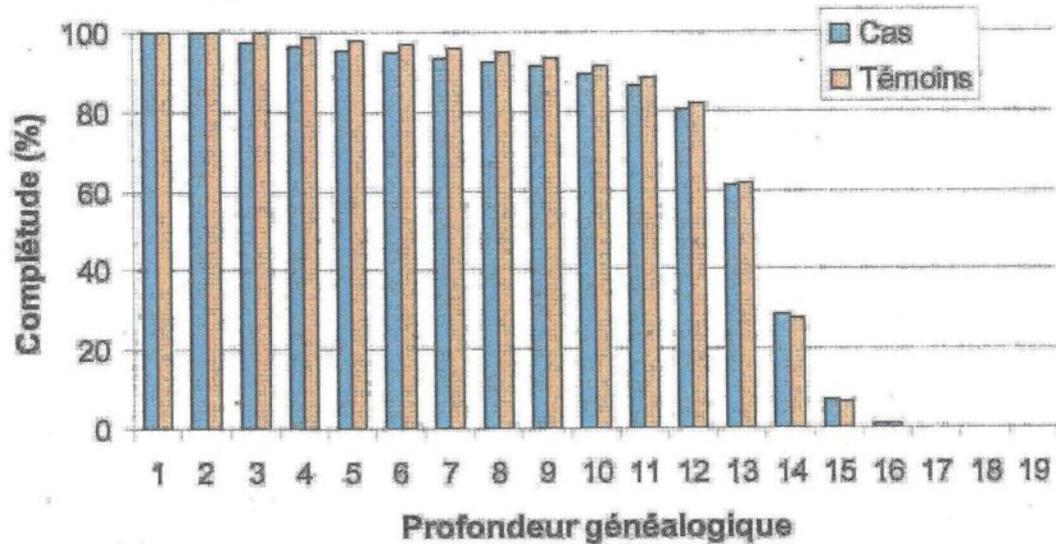


Figure 3.1 Indices de complétude par génération pour l'ensemble des cas et des témoins

La figure 3.1 montre qu'une grande partie des ancêtres constituant les généalogies des cas et des témoins ont pu être retrouvés. Jusqu'à la 12<sup>ième</sup> génération, au moins 80% des ancêtres ont pu être identifiés, tandis que cette proportion passe à 60% à la génération 13. Cette figure montre également que la complétude des généalogies des cas est légèrement inférieure à celle des témoins et ce, jusqu'à la treizième génération. Par la suite, la tendance s'inverse légèrement.

### 3.2 Apparentement

La figure 3.2 présente les coefficients moyens d'apparentement intragroupe par génération pour l'ensemble des cas et pour l'ensemble des témoins (les valeurs correspondantes se retrouvent à l'annexe 1). Jusqu'à la génération 9, les valeurs sont faibles, n'excédant pas un coefficient de 0,001, mais elles augmentent rapidement par la suite pour plafonner à partir de la génération 14, en raison du nombre important de branches généalogiques interrompues.

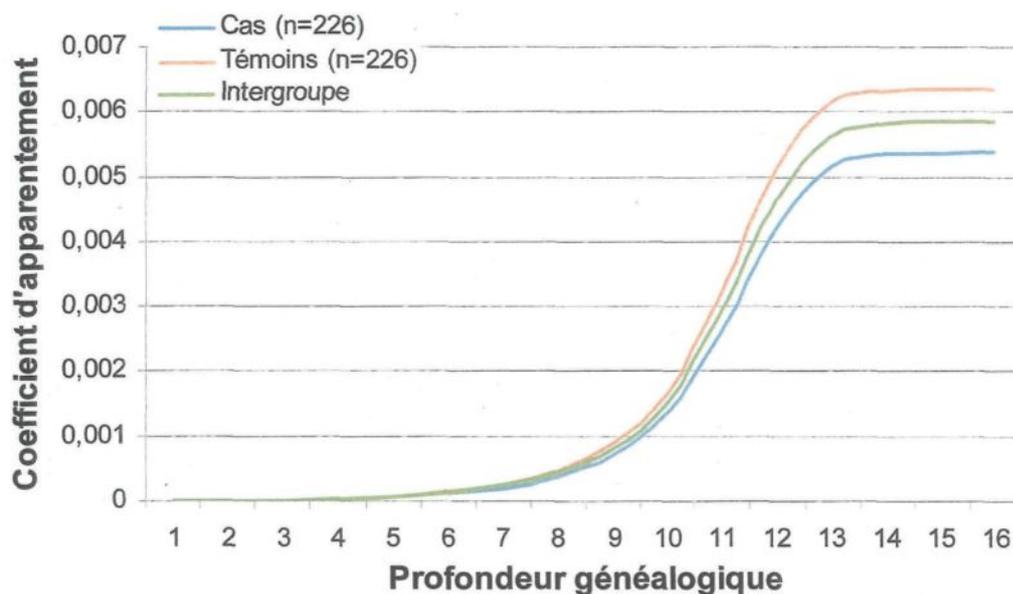


Figure 3.2 Coefficients moyens d'apparentement intragroupe et intergroupe par génération pour l'ensemble des cas et des témoins

À chacune des générations présentées à la figure 3.2, l'apparentement entre les témoins est toujours supérieur à l'apparentement entre les cas, mais de manière statistiquement significative uniquement à partir de la génération 7. Les résultats du test statistique sont présentés au tableau 3.4 et permettent de confronter les hypothèses  $H_0$  : il y a absence de différences entre les coefficients moyens et  $H_1$  : les coefficients moyens sont plus élevés chez les cas que chez les témoins.

Tableau 3.4 Niveaux de signification pour les comparaisons de l'apparentement intragroupe de l'ensemble des cas et des témoins

Profondeur généalogique	Valeur p	Statistique du test
1	NA	NA
2	NA	NA
3	0,07	-0,0000098
4	0,22	-0,0000094
5	0,17	-0,0000121
6	0,04	-0,0000222
7	< 0,01	-0,0000339
8	< 0,01	-0,0000508
9	< 0,01	-0,0000869
10	< 0,01	-0,0001575
11	< 0,01	-0,0002973
12	< 0,01	-0,0004421
13	< 0,01	-0,0004846
14	0,03	-0,0004806
15	< 0,01	-0,0004788
16	0,02	-0,0004786

L'apparentement intergroupe par génération également présenté à la figure 3.2 mesure les liens d'apparentement entre les cas et les témoins (les valeurs sont présentées à l'annexe 1). Ces données suivent la même tendance que l'apparentement intragroupe des cas ou des témoins. Jusqu'à la neuvième génération, les coefficients moyens sont faibles, n'excédant pas 0,001. Ils augmentent très rapidement par la suite jusqu'à la quatorzième génération pour finalement plafonner jusqu'à la seizième, encore une fois en raison du nombre élevé de branches généalogiques interrompues. L'apparentement intergroupe se retrouve à mi-chemin entre l'apparentement intragroupe des cas et des témoins.

Des coefficients moyens d'apparentement intragroupe et intergroupe par génération ont également été calculés pour chacun des sous-groupes à l'étude. Les figures 3.3 à 3.6 représentent respectivement les coefficients pour les porteurs des polymorphismes (SNP) des gènes CX3CR1, PLAU, IL13 et IL4R qui ont été associés à l'asthme, ainsi que les coefficients calculés chez leurs témoins. Les différents variants génétiques constituant les 4 sous-groupes sont présentés au chapitre 2. Les valeurs numériques calculées quant à elles, sont présentées à l'annexe 2. De manière générale, les valeurs sont plutôt faibles jusqu'à la neuvième génération et augmentent ensuite rapidement, tout comme il a été possible de le remarquer pour l'ensemble des cas et l'ensemble des témoins, sans distinction pour le statut de porteur des SNP dans ces gènes associés à l'asthme. Si on considère uniquement les générations plus récentes, les coefficients d'apparentement intragroupe des cas sont plus élevés que les coefficients des témoins et ce, dans tous les groupes, mais de manière non significative. Cependant, aux générations plus avancées, l'apparentement entre les témoins est toujours plus élevé que l'apparentement entre les cas, à l'exception du sous-groupe porteur des 4 variants génétiques de l'IL13 associés à l'asthme. Dans ce dernier sous-groupe, la tendance s'inverse à nouveau et à partir de la génération 14, l'apparentement entre les cas est plus élevé que l'apparentement entre les témoins. Pour l'apparentement intergroupe, dont les valeurs sont présentées à l'annexe 3, le même phénomène qu'observé chez l'ensemble des cas et des témoins se produit. Les valeurs d'apparentement calculées se situent entre les valeurs obtenus distinctement chez les témoins ou chez les cas, laissant voir qu'il n'y a pas davantage d'apparentement entre les cas et les témoins des différents groupes étudiés lorsqu'ils sont regroupés ensemble. De plus, comme dans les figures précédentes, en raison du nombre élevé de branches généalogiques interrompues, les coefficients cessent d'augmenter aux générations plus avancées.

Pour chacune des figures 3.3 à 3.6, la taille de l'échantillon varie en fonction du nombre de porteurs des SNP d'un gène donné. Ce nombre varie pour chaque

gène, car pour un individu, le statut de porteur peut varier d'un gène à l'autre. Pour les 5 mutations de CX3CR1 et les 2 mutations de PLAU, la taille du groupe est plus importante parce que ce sont les allèles fréquents qui sont associés à l'asthme, tandis que pour les quatre mutations de l'IL13 et les quatre mutations de l'IL4R la taille est plus petite, car ce sont les allèles mineurs qui y sont associés.

Des tests statistiques ont été faits et les valeurs obtenues sont présentées au tableau 3.5. Des résultats significatifs sont remarqués à partir de la dixième ou de la huitième génération respectivement pour les groupes des polymorphismes de CX3CR1 et des polymorphismes de PLAU, c'est-à-dire les groupes où la taille est plus importante. Il faut cependant considérer que les tests sur l'apparentement intragroupe ne sont pas faits sur un échantillon de taille  $n$ , mais sur un échantillon de taille  $[n*(n-1)/2]$  parce que l'apparentement se calcule sur des paires d'individus. Il y a alors plusieurs combinaisons possibles (11 628 pour CX3CR1 et 14 028 pour PLAU).

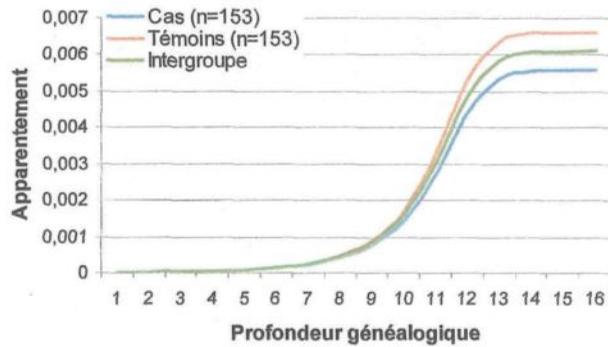


Figure 3.3 Coefficients moyens d'apparement intragroupe par génération pour les porteurs des 5 polymorphismes (SNP) de CX3CR1 et leurs témoins

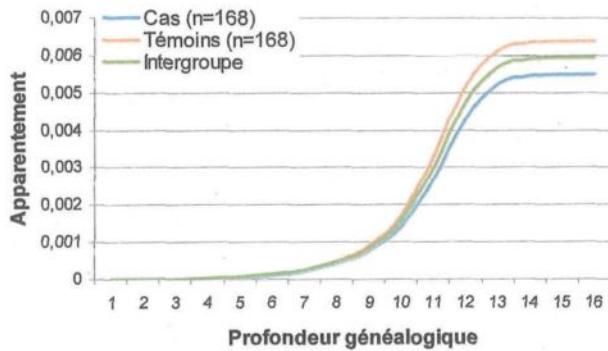


Figure 3.4 Coefficients moyens d'apparement intragroupe par génération pour les porteurs des 2 polymorphismes (SNP) de PLAU et leurs témoins

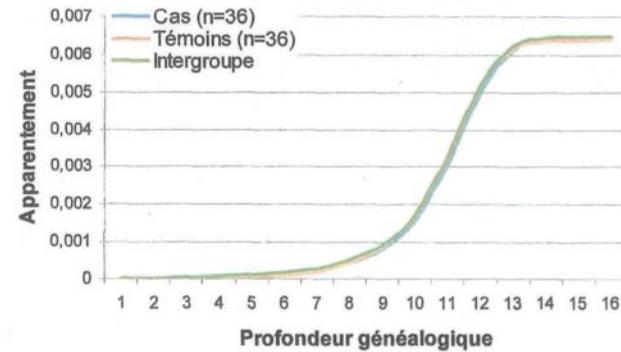


Figure 3.5 Coefficients moyens d'apparement intragroupe par génération pour les porteurs des 4 polymorphismes (SNP) de l'IL13 et leurs témoins

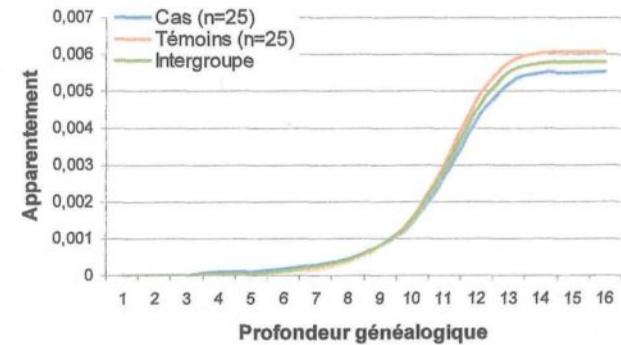


Figure 3.6 Coefficients moyens d'apparement intragroupe par génération pour les porteurs des 4 polymorphismes (SNP) de l'IL4R et leurs témoins

Tableau 3.5 Niveaux de signification pour les comparaisons de l'apparement intragroupe des porteurs des variants ciblés pour les gènes CX3CR1, PLAU, IL13, IL4R et de leurs témoins respectifs

Profondeur généalogique	CX3CR1		PLAU		IL13		IL4R	
	Valeur p	Statistique du test	Valeur p	Statistique du test	Valeur p	Statistique du test	Valeur p	Statistique du test
1	NA	0,000000	NA	0,000000	NA	0,000000	NA	0,000000
2	NA	0,000000	NA	0,000000	NA	0,000000	NA	0,000000
3	0,03	-0,000022	0,03	-0,000016	0,27	-0,000050	NA	0,000000
4	0,19	-0,000014	0,22	-0,000011	0,88	-0,000012	0,17	0,000078
5	0,46	-0,000012	0,28	-0,000012	0,94	-0,000003	0,46	0,000065
6	0,25	-0,000017	0,15	-0,000018	0,88	-0,000009	0,27	0,000077
7	0,09	-0,000030	0,07	-0,000030	0,79	-0,000017	0,72	0,000038
8	0,04	-0,000048	<b>0,00</b>	-0,000048	0,49	-0,000048	0,73	0,000034
9	0,06	-0,000082	<b>0,02</b>	-0,000089	0,42	-0,000081	0,99	-0,000003
10	<b>0,02</b>	-0,000151	<b>0,00</b>	-0,000164	0,28	-0,000013	0,65	-0,000062
11	<b>0,01</b>	-0,000294	<b>0,01</b>	-0,000309	0,35	-0,000018	0,49	-0,000170
12	<b>0,00</b>	-0,000447	<b>0,01</b>	-0,000436	0,48	-0,000165	0,42	-0,000274
13	<b>0,02</b>	-0,000504	<b>0,01</b>	-0,000454	0,79	-0,000078	0,40	-0,000291
14	<b>0,03</b>	-0,000507	<b>0,01</b>	-0,000442	0,89	-0,000043	0,56	-0,000287
15	<b>0,01</b>	-0,000506	0,03	-0,000439	0,93	-0,000037	0,65	-0,000286
16	<b>0,02</b>	-0,000506	0,03	-0,000439	0,90	-0,000037	0,56	-0,000286

### 3.3 Consanguinité

En comparant les coefficients de consanguinité des cas avec ceux des témoins, il est possible de constater à l'aide de la figure 3.7 que l'ensemble des témoins sont plus consanguins que l'ensemble des cas et ce, particulièrement aux générations plus avancées. Ces résultats qui vont dans le même sens que ceux obtenus pour l'apparemment intragroupe et les résultats des tests statistiques, mis en évidence dans le tableau 3.6, indiquent que ces différences sont significatives aux générations 11 à 15 lorsqu'on compare l'ensemble des cas et des témoins.

Jusqu'à la génération 8, les coefficients de consanguinité sont plutôt bas, ne dépassant pas 0,002 (voir annexe 4 pour les valeurs numériques). En effet, des coefficients de consanguinité de cet ordre de grandeur indiquent qu'il y a peu d'unions entre apparentés proches (cousins germains par exemple) à ces générations. C'est cependant à partir de la neuvième génération que les coefficients commencent à augmenter rapidement. Ils cessent ensuite d'augmenter à partir de la génération 13.

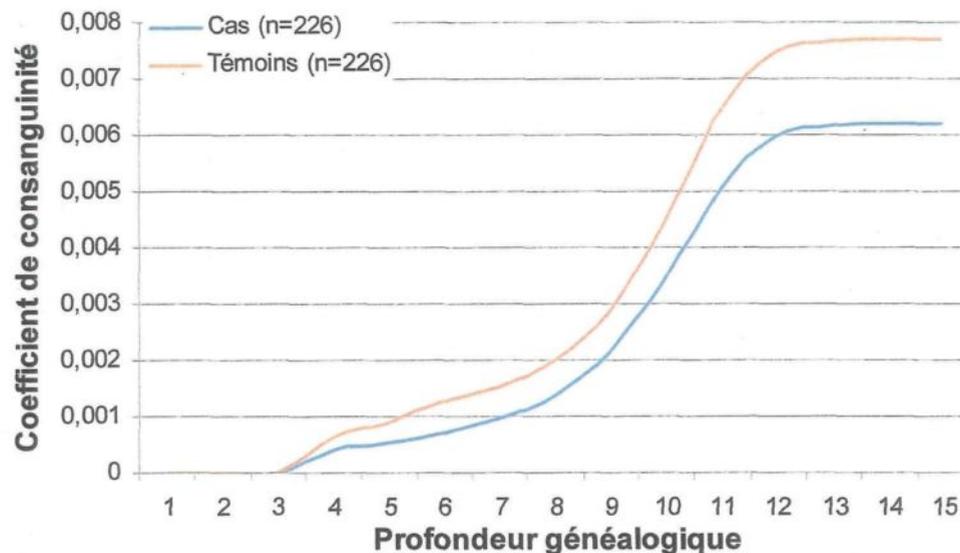


Figure 3.7 Coefficients moyens de consanguinité par génération pour l'ensemble des cas et des témoins

Tableau 3.6 Niveaux de signification pour les comparaisons de la consanguinité de l'ensemble des cas et des témoins

Profondeur généalogique	Valeur p	Statistique du test
1	NA	NA
2	NA	NA
3	NA	NA
4	0,5455	-0,604968
5	0,3052	-1,026480
6	0,1531	-1,431193
7	0,1389	-1,482563
8	0,1285	-1,522883
9	0,0818	-1,744407
10	0,0299	-2,178610
11	0,0101	-2,584376
12	0,0082	-2,657371
13	0,0086	-2,637390
14	0,0088	-2,630672
15	0,0088	-2,629802

Les coefficients moyens de consanguinité ont été calculés par génération pour les porteurs de chacun des sous-groupes de variants génétiques à l'étude, ainsi que pour leurs témoins respectifs. Les valeurs obtenues sont présentées à l'annexe 5, tandis que les figures 3.8 à 3.11 du présent chapitre illustrent les graphiques permettant de comparer les coefficients moyens de consanguinité de chacun des groupes de porteurs avec ceux de leurs témoins.

Pour chacun des groupes à l'étude, porteurs et témoins de chacun des gènes, les coefficients moyens de consanguinité sont nuls au moins jusqu'à la troisième génération, soit celle des grands-parents. Il n'y a donc pas eu d'union entre apparentés à la génération des parents, des grands-parents et des arrière-grands-parents de chacun des groupes comparés. Chez les témoins des groupes construits pour les variants des gènes IL13 et IL4R, les coefficients moyens de consanguinité sont nuls jusqu'à la génération 4 et pour les porteurs des 4 SNP de l'IL4R, c'est jusqu'à la cinquième génération que la valeur du coefficient moyen de consanguinité est égale à 0. C'est donc dire que pour les témoins du sous-groupe porteur des polymorphismes de l'IL13 et de celui porteur des polymorphismes de

l'IL4R il n'y a pas eu d'union entre apparentés jusqu'à la génération des arrières-arrières-grands-parents et que pour les porteurs des polymorphismes de l'IL4R, c'est jusqu'à la génération des arrières-arrières-arrières-grands-parents qu'il n'y a pas eu d'union entre apparentés.

Pour chacun des groupes de porteurs et de témoins comparés, les valeurs de coefficients moyens de consanguinité sont faibles jusqu'à la génération 8, n'excédant pas 0,002, ce qui concorde avec les résultats observés chez l'ensemble des cas et l'ensemble des témoins (figure 3.7). Aux générations suivantes, les valeurs augmentent plus rapidement pour plafonner ou augmenter très lentement aux dernières générations évaluées (générations 13 à 15).

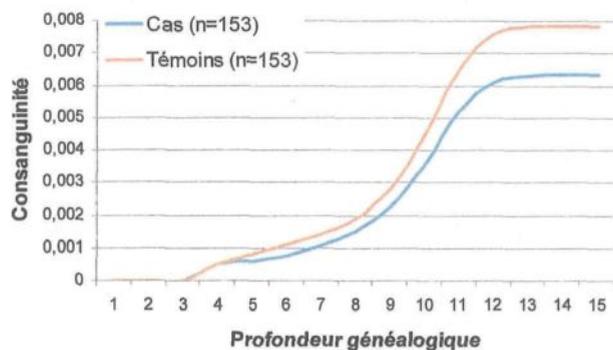


Figure 3.8 Coefficients moyens de consanguinité par génération pour les porteurs des 5 polymorphismes (SNP) de CX3CR1 et leurs témoins

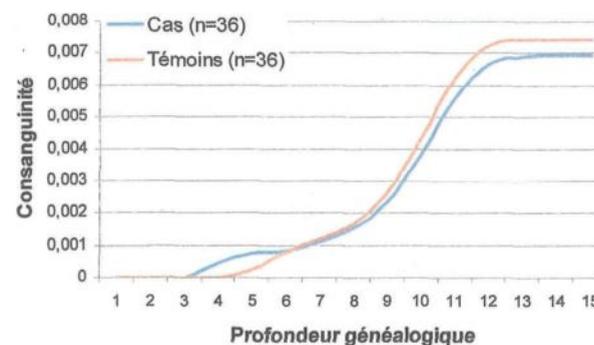


Figure 3.10 Coefficients moyens de consanguinité par génération pour les porteurs des 4 polymorphismes (SNP) de l'IL13 et leurs témoins

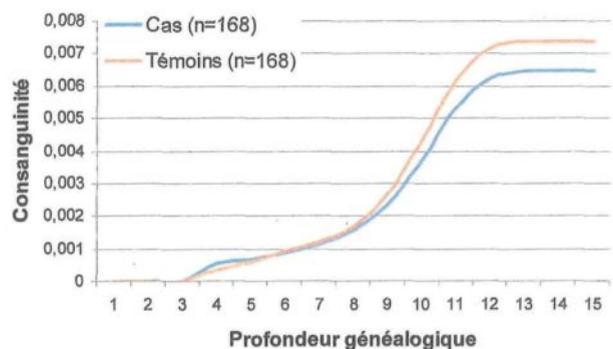


Figure 3.9 Coefficients moyens de consanguinité par génération pour les porteurs des 2 polymorphismes (SNP) de PLA2G2B et leurs témoins

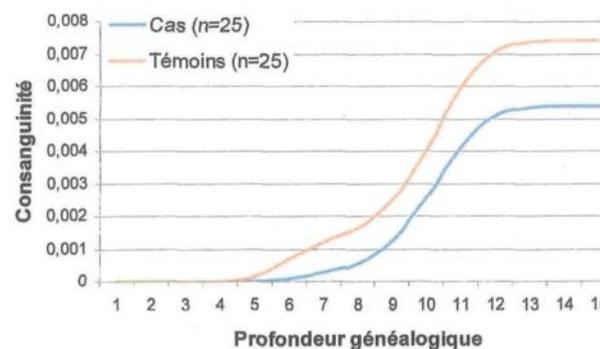


Figure 3.11 Coefficients moyens de consanguinité par génération pour les porteurs des 4 polymorphismes (SNP) de l'IL4R et leurs témoins

Pour les polymorphismes des gènes CX3CR1 et IL4R, lorsque les coefficients moyens de consanguinité ne sont pas égaux, c'est que les valeurs observées chez les témoins sont toujours plus élevées que celles des porteurs et ce, peu importe la génération. Pour les polymorphismes du gène PLA1, on remarque la même chose aux générations plus avancées, mais aux générations 4 et 5, les coefficients sont plus élevés chez les porteurs que chez leurs témoins. Pour les variants de l'IL13, c'est aux générations 4, 5 et 6 que les coefficients des porteurs sont plus élevés que ceux des témoins, mais par la suite, ce sont les témoins qui présentent des coefficients plus élevés.

Les différences qui sont remarquées entre les coefficients moyens de consanguinité des porteurs et des témoins pour chacun des groupes de variants étudiés ne sont pas significatives. Le tableau 3.7 fait état des résultats obtenus pour les tests statistiques.

Tableau 3.7 Niveaux de signification pour les comparaisons de la consanguinité des porteurs des variants ciblés pour les gènes CX3CR1, PLAU, IL13, IL4R et de leurs témoins respectifs

Profondeur généalogique	CX3CR1		PLAU		IL13		IL4R	
	Valeur p	Statistique du test						
1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4	NA	NA	0,6358	0,474093	0,3242	1,000000	NA	NA
5	0,6180	-0,499250	0,8669	0,167738	0,2941	1,062559	0,3273	-1,000000
6	0,4597	-0,740354	0,8472	-0,192885	0,9250	0,094503	0,0724	-1,876798
7	0,4440	-0,766461	0,7996	-0,254050	0,8176	-0,231571	0,0593	-1,971685
8	0,4146	-0,816945	0,7577	-0,308701	0,7739	-0,288458	0,0406	-2,146874
9	0,3086	-1,019903	0,5656	-0,575069	0,6710	-0,426759	0,0446	-2,087164
10	0,1414	-1,474544	0,2957	-1,047457	0,5152	-0,654380	0,0634	-1,908375
11	0,0509	-1,960030	0,1670	-1,384972	0,4902	-0,693933	0,0774	-1,808435
12	0,0342	-2,127755	0,1641	-1,394563	0,5741	-0,564818	0,0917	-1,723293
13	0,0335	-2,135515	0,1768	-1,353730	0,6128	-0,508463	0,0939	-1,711357
14	0,0338	-2,132836	0,1796	-1,344915	0,6198	-0,498479	0,0944	-1,708803
15	0,0338	-2,132383	0,1799	-1,343970	0,6205	-0,497439	0,0945	-1,708182

### **3.4 Caractérisation des ancêtres**

#### **3.4.1 Occurrence et recouvrement**

Le tableau 3.8 indique le nombre de fois qu'un ancêtre faisant partie des généalogies des cas ou de celles des témoins apparaît dans leur corpus d'ascendances. De plus, la distinction entre les ancêtres spécifiques et communs aux cas ou aux témoins peut être faite. Chez les cas, il y a 55 492 ancêtres distincts et chez les témoins ce nombre s'élève à 50 547. Parmi les 55 492 ancêtres reliés aux cas, 23 653 d'entre eux, soit 42,6%, ne sont retrouvés que dans les généalogies des cas et parmi les 50 547 ancêtres reliés aux témoins, 18 708, soit 37,0%, ne se retrouvent que chez ces derniers. Ainsi, 31 839 ancêtres se retrouvent à la fois dans les ascendances des cas et dans celles des témoins, mais leur nombre d'occurrences est différemment réparti selon qu'ils font partie des généalogies des cas ou de celles des témoins.

Une grande partie des ancêtres spécifiques aux cas ou aux témoins n'apparaissent qu'une seule fois dans l'ensemble des ascendances. Chez les cas, aucun ancêtre spécifique n'est mentionné plus de 100 fois et parmi les ancêtres communs, 12 d'entre eux sont mentionnés plus de 15 000 fois dans les ascendances des cas, ce qui représente tout de même 0,04% de ces ancêtres. Chez les témoins, le nombre d'occurrence le plus élevé pour les ancêtres spécifiques est également inférieur à 100 mentions, tandis que 12 ancêtres communs sont mentionnés plus de 15 000 fois dans les ascendances des témoins. Il y a 0,04% des ancêtres communs aux témoins qui atteignent ces valeurs d'occurrences

Tableau 3.8 Distribution des ancêtres selon leur nombre d'occurrences dans les généalogies

Nombre d'occurrences	Cas		Témoins	
	Spécifiques n (%)	Communs n (%)	Spécifiques n (%)	Communs n (%)
1	18 816 (79,6)	7 162 (22,5)	15 702 (83,9)	7 980 (25,1)
2-9	4 830 (20,4)	14 153 (44,5)	3 002 (16,1)	14 346 (45,1)
10-99	7 (0,0)	8 226 (25,8)	4 (0,0)	7 302 (22,9)
100-499		1 599 (5,0)		1 552 (4,9)
500-999		380 (1,2)		335 (1,1)
1000-2499		189 (0,6)		195 (0,6)
2500-4999		47 (0,2)		40 (0,1)
5000-9999		51 (0,2)		51 (0,2)
10 000-14 999		20 (0,1)		26 (0,1)
15 000 et +		12 (0,0)		12 (0,0)
<b>Total</b>	<b>23 653</b>	<b>31 839</b>	<b>18 708</b>	<b>31 839</b>

Tableau 3.9 Distribution des ancêtres selon le nombre de généalogies recouvertes

Nombre de sujets auxquels un ancêtre est relié	Cas		Témoins	
	Spécifiques n (%)	Communs n (%)	Spécifiques n (%)	Communs n (%)
1	19 351 (81,8)	7 582 (23,8)	16 180 (86,5)	8 611 (27,1)
2-9	4 302 (18,2)	14 917 (46,9)	2 528 (13,5)	14 815 (46,5)
10-99		7 685 (24,1)		6 767 (21,2)
100-199		1 236 (3,9)		1 207 (3,8)
200-219		250 (0,8)		277 (0,9)
220-226		169 (0,5)		162 (0,5)
<b>Total</b>	<b>23 653</b>	<b>31 839</b>	<b>18 708</b>	<b>31 839</b>

Le tableau 3.9 montre que chez les cas, aucun ancêtre spécifique n'est présent dans plus de 10 de leurs généalogies, mais que 0,5% des ancêtres communs sont présent chez au moins 200 sujets. Chez les témoins, il est possible de remarquer la même chose, soit qu'aucun ancêtre spécifique ne sera présent dans plus de 10 ascendances et que 0,5% des ancêtres communs mentionné chez les témoins sont présents chez au moins 200 individus. Effectivement, 169 ancêtres communs sont mentionnés dans 220 à 226 généalogies de cas et 162 ancêtres communs le sont dans autant de généalogies de témoins.

### 3.4.2 Contribution génétique

La contribution génétique par région ou sous-région de mariage peut être mesurée pour chacune des générations étudiées, mais pour les besoins de la présente étude, ce calcul ne s'est effectué qu'à la génération des grands-parents. Comme l'échantillon de sujets de départ est constitué d'individus asthmatiques originaires de la région du SLSJ, la grande majorité de leurs parents sont également originaires de la région, ce qui ne permet pas d'obtenir d'informations considérables. Pour les autres générations, soit celles des arrière grands-parents et les plus anciennes, le calcul de la contribution génétique par région n'apparaît pas nécessaire puisque qu'il ne s'agit que d'un intermédiaire entre les grands-parents et les fondateurs régionaux, ce qui ne permettraient pas de déceler davantage de différences entre les groupes étudiés.

Dans l'échantillon étudié, les grands-parents mariés au Saguenay–Lac-St-Jean sont ceux qui apportent la plus grande contribution au bagage génétique des cas et des témoins. Ils représentent respectivement 83,9% du pool génique des cas et 83,6% de celui des témoins. Les valeurs numériques correspondantes se retrouvent à l'annexe 6 et indiquent que les différences les plus grandes se situent principalement dans la contribution génétique des grands-parents mariés à Charlevoix (1,8% de la Cg des cas contre 2,9% de la Cg des témoins) et mariés à l'extérieur du Québec (1,3% de la Cg des cas contre 0,0% de la Cg des témoins). Pour les autres régions, les valeurs de Cg des grands-parents selon leur région de mariage sont semblables.

Des analyses plus détaillées ont été réalisées pour la région du Saguenay–Lac-St-Jean. La région a été découpée en sous-régions, soit le lac-St-Jean, le Haut et le Bas-Saguenay, et la Cg des grands-parents mariés dans chacune des sous-régions a été mesurée afin de vérifier dans quelle proportion ces ancêtres contribuent au pool génique des cas et des témoins. La figure 3.12 laisse voir une très légère différence entre les cas et les témoins, principalement pour le lac-St-

Jean et le Bas-Saguenay; 22,4% du pool génique des cas provient de grands-parents mariés au lac-St-Jean tandis que les grands-parents mariés au Bas-Saguenay contribuent à 4,7% de leur bagage génétique. Chez les témoins, la contribution génétique des grands-parents mariés au lac-St-Jean correspond à 20,6% de leur pool génétique et ceux mariés au Bas-Saguenay contribue dans une proportion de 6,9%. Chez les cas comme chez les témoins, la contribution génétique des grands-parents mariés au Haut-Saguenay représente la plus haute proportion avec 56,9% du bagage génétique des cas et 56,2% de celui des témoins.

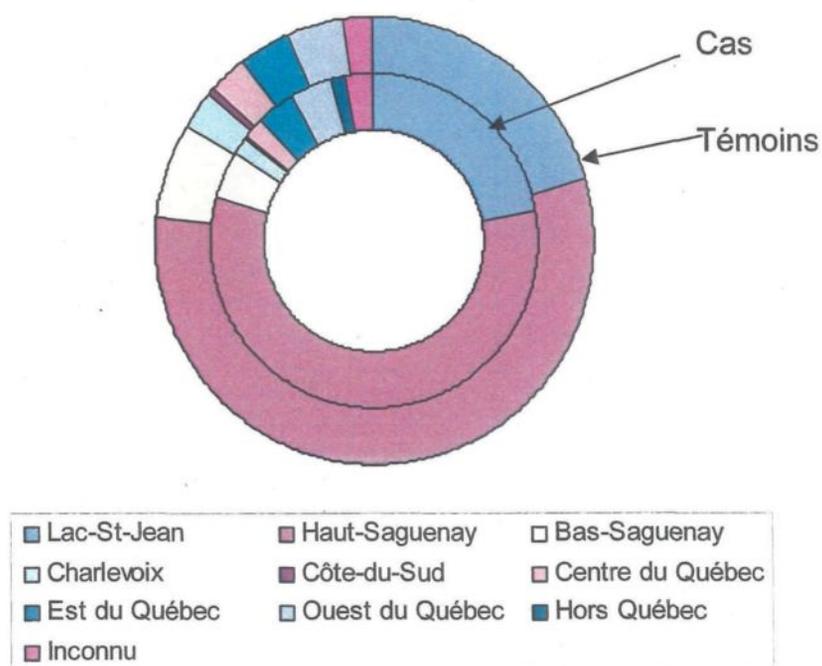


Figure 3.12 Contribution génétique des grands-parents des cas et des témoins selon leur région de mariage

Après avoir divisé le Saguenay–Lac-St-Jean en sous-régions afin d'étudier la contribution génétique des grands-parents à l'ensemble des cas ou des témoins, d'autres analyses touchant spécifiquement les porteurs et les témoins de chacun des gènes étudiés ont été réalisées. Encore une fois, c'est la contribution génétique des grands-parents qui a fait l'objet d'analyses. La figure 3.13 fait état

des différents résultats obtenus. Chacune des sections du graphique représente les porteurs ou les témoins pour un gène et est fractionnée selon l'apport au bagage génétique par les grands-parents de chacune des sous-régions.

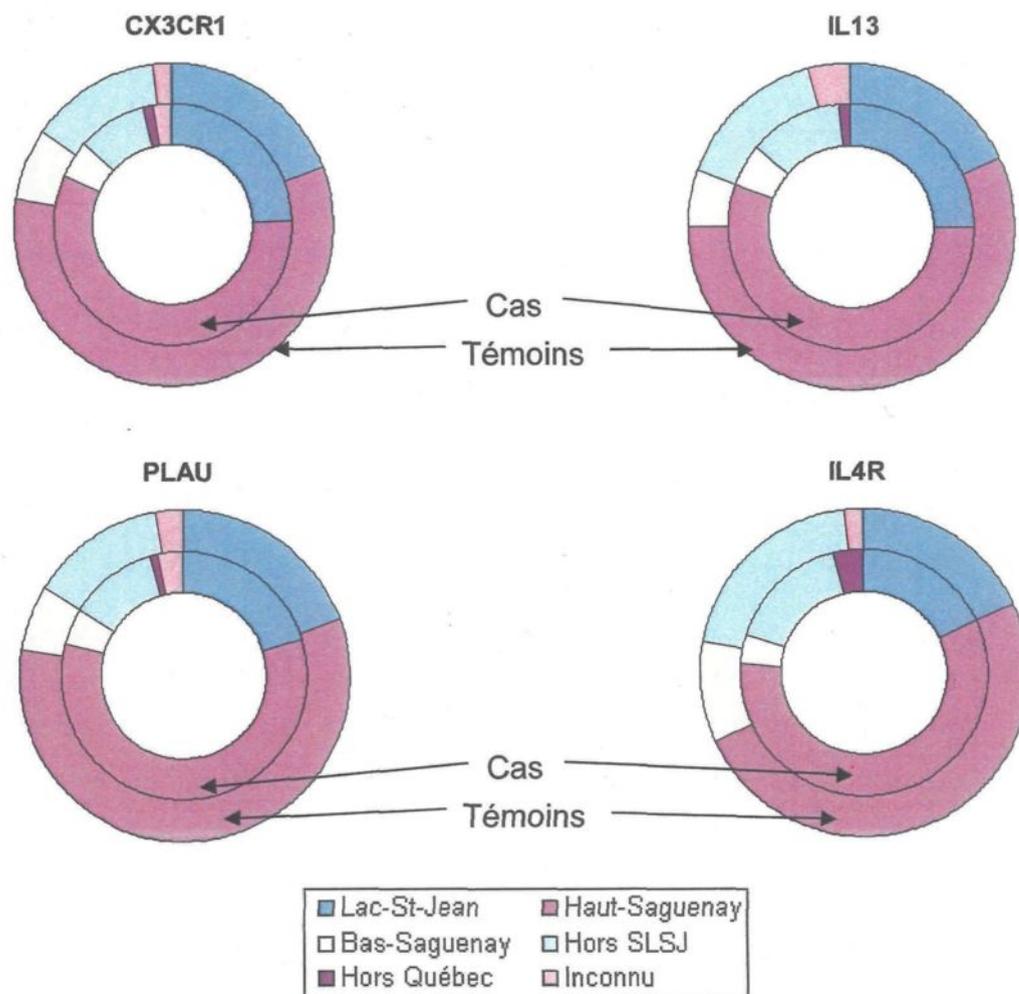


Figure 3.13 Contribution génétique des grands-parents des porteurs et des témoins des variants génétiques des gènes CX3CR1, PLAU, IL13 et IL4R associés à l'asthme selon leur sous-région d'origine au Saguenay-Lac-St-Jean

Tel qu'illustré par la figure 3.13, les porteurs des variants génétiques de CX3CR1 sont comparables avec les porteurs des variants génétiques de PLA1, tout comme leurs témoins sont comparables entre eux. Également, les porteurs des SNP de l'IL13 sont semblables aux porteurs des SNP du gène de l'IL4R et leurs témoins présentent également des similarités entre eux. Cependant, certaines différences ressortent lorsqu'on observe la figure 3.13. Les principales différences entre les groupes comparés se trouvent chez les grands-parents mariés à l'extérieur du Québec et les grands-parents pour qui le lieu de mariage est inconnu. En effet, chez tous les groupes témoins, il n'y a aucun grand-parent marié à l'extérieur du Québec qui a contribué au pool génique. Cependant, c'est dans des proportions de 1,19% à 4,00% que des grands-parents unis à l'extérieur du Québec ont participé au bagage génétique des différents groupes de porteurs étudiés (toutes les valeurs sont présentées à l'annexe 7).

### 3.5 Fondateurs régionaux

Les fondateurs régionaux sont les premiers ancêtres à s'être mariés au Saguenay–Lac-St-Jean dans une lignée généalogique. Leurs parents se sont donc mariés à l'extérieur de la région. Parmi les 226 généalogies de porteurs ou de témoins étudiées, 2415 fondateurs régionaux ont été identifiés chez les porteurs et 2410 chez les témoins. Le tableau 3.10 indique qu'un certain nombre d'entre eux sont spécifiques aux cas ou aux témoins alors que d'autres sont communs aux deux groupes.

Tableau 3.10 Distribution des fondateurs régionaux spécifiques et communs aux cas et aux témoins

	<b>Communs</b>	<b>Spécifiques</b>	<b>Total</b>
<b>Cas</b>	1082 (44,8%)	1333 (55,2%)	2415
<b>Témoins</b>	1082 (44,9%)	1328 (55,1%)	2410

Les fondateurs régionaux ont fait l'objet d'analyses diverses. L'occurrence et le recouvrement ont été calculés, tout comme la contribution génétique. De plus, la contribution génétique a été analysée plus en profondeur afin de la calculer en fonction de la région de mariage des parents des fondateurs régionaux. Ce travail a été fait pour l'ensemble des cas et des témoins et pour les porteurs et les témoins des SNP associés à l'asthme pour les gènes CX3CR1, PLAU, IL13 et IL4R. Les pages suivantes font état des différents résultats obtenus pour chacune des analyses.

### 3.5.1 Occurrence et recouvrement

Tableau 3.11 Distribution des fondateurs régionaux selon leur nombre d'occurrences dans les généalogies

Nombre d'occurrences	Cas		Témoins	
	Spécifiques n (%)	Communs n (%)	Spécifiques n (%)	Communs n (%)
1	1076 (80,7)	576 (53,2)	1083 (81,6)	534 (49,4)
2	198 (14,9)	246 (22,7)	177 (13,3)	268 (24,8)
3	44 (3,3)	115 (10,6)	44 (3,3)	130 (12,0)
4	8 (0,6)	73 (6,7)	9 (0,7)	72 (6,7)
5	3 (0,2)	37 (3,4)	8 (0,6)	21 (1,9)
6	2 (0,2)	15 (1,4)	2 (0,2)	29 (2,7)
7		9 (0,8)	2 (0,2)	12 (1,1)
8		9 (0,8)	2 (0,2)	2 (0,2)
9	2 (0,2)	2 (0,2)		7 (0,6)
10				1 (0,1)
11				
12				4 (0,4)
13			1 (0,1)	
14				2 (0,2)
<b>Total</b>	<b>1333</b>	<b>1082</b>	<b>1328</b>	<b>1082</b>

Le tableau 3.11 montre que la majorité des fondateurs régionaux n'apparaissent qu'une seule fois dans les ascendances des cas ou des témoins et ce, qu'ils soient spécifiques ou communs aux deux groupes. En effet, concernant les fondateurs régionaux spécifiques apparaissant uniquement une fois dans les ascendances, leur proportion est de 80,7% chez les cas et de 81,6% chez les témoins. Chez les

1082 fondateurs régionaux communs aux cas et aux témoins, il y a 53,2% de ceux-ci qui figurent une fois dans les ascendances des cas et 49,4% qui sont représentés une fois dans les ascendances des témoins. Par la suite, la proportion d'ancêtres par nombre d'occurrences diminue de façon semblable chez les deux groupes comparés. C'est sur le plan du nombre d'occurrences maximal que des différences sont perceptibles. Chez les cas, aucun fondateur régional spécifique ou commun n'est mentionné plus de 9 fois. Chez les témoins, 2 fondateurs spécifiques sont mentionnés 8 fois et un seul l'est 13 fois. Ce dernier fondateur s'est marié deux fois dans des régions différentes, ce qui peut expliquer son occurrence élevée. Parmi les fondateurs régionaux communs, 2 d'entre eux sont mentionnés 14 fois dans les ascendances des témoins, ce qui représente 0,2% de ces fondateurs. L'occurrence demeure faible comparativement aux résultats obtenus lors de l'analyse de l'ensemble des ancêtres.

Tableau 3.12 Distribution des fondateurs régionaux selon le nombre de généalogies recouvertes

Nombre de sujets auxquels un fondateur est relié	Cas		Témoins	
	Spécifiques n (%)	Communs n (%)	Spécifiques n (%)	Communs n (%)
1	1090 (81,8)	585 (54,1)	1089 (82,0)	537 (49,6)
2	191 (14,3)	243 (22,5)	177 (13,3)	279 (25,8)
3	37 (2,8)	126 (11,6)	40 (3,0)	128 (11,8)
4	8 (0,6)	65 (6,0)	7 (0,5)	67 (6,2)
5	3 (0,2)	33 (3,0)	8 (0,6)	22 (2,0)
6	4 (0,3)	15 (1,4)	2 (0,2)	29 (2,7)
7		11 (1,0)	3 (0,2)	9 (0,8)
8		4 (0,4)	1 (0,1)	4 (0,4)
9				
10				1 (0,1)
11				2 (0,2)
12			1 (0,1)	4 (0,4)
<b>Total</b>	<b>1333</b>	<b>1082</b>	<b>1328</b>	<b>1082</b>

Le tableau 3.12 indique que la majorité des fondateurs régionaux, qu'ils soient spécifiques aux cas et aux témoins ou qu'ils soient présents dans les généalogies des deux groupes, ne sont reliés qu'à un seul sujet du corpus de départ. Les valeurs obtenues sont de l'ordre de 49,6% à 82,0%. Ensuite, de façon générale,

plus les valeurs de recouvrement augmentent, plus le nombre de fondateurs régionaux diminue et ce, à un rythme comparable entre les cas et les témoins. Chez les cas, la plus forte valeur de recouvrement atteinte est de 6 pour les fondateurs spécifiques et de 8 pour les fondateurs communs, tandis que chez les témoins, elle est de 12 pour les fondateurs régionaux spécifiques et communs. Notons également que la valeur de recouvrement maximal n'est atteinte que par un seul fondateur spécifique aux témoins et que ce dernier présente une valeur aussi élevée en raison de son double mariage dans des régions différentes. Sans considérer ce fondateur, la valeur de recouvrement maximal serait de 8 pour les fondateurs régionaux spécifiques aux témoins, ce qui est semblable aux fondateurs spécifiques des cas. Chez les cas comme chez les témoins, le nombre de généalogies recouvertes par les fondateurs régionaux sont plus importantes lorsqu'il s'agit de fondateurs communs.

### 3.5.2 Contribution génétique

La figure 3.14 présente la part du pool génique attribuable aux fondateurs régionaux regroupés selon leur région d'origine, c'est-à-dire la région de mariage de leurs parents. Les valeurs numériques se retrouvent à l'annexe 8. On remarque que les fondateurs régionaux en provenance de Charlevoix sont ceux dont la contribution génétique est la plus importante. Chez les cas, elle représente 63,2% et chez les témoins, 71,1%. Il s'agit d'une différence de près de 8%.

En comparant les autres régions, certaines différences sont également visibles, mais de moindre importance. En effet, il y a moins de 2% de différence entre la contribution génétique des fondateurs régionaux des cas et des témoins pour ces autres régions. Cependant, près de 4% d'écart est remarqué entre les deux groupes de fondateurs régionaux pour qui l'origine est inconnue et la figure 3.14 indique que ces derniers contribuent dans une proportion plus importante au bagage génétique des cas.

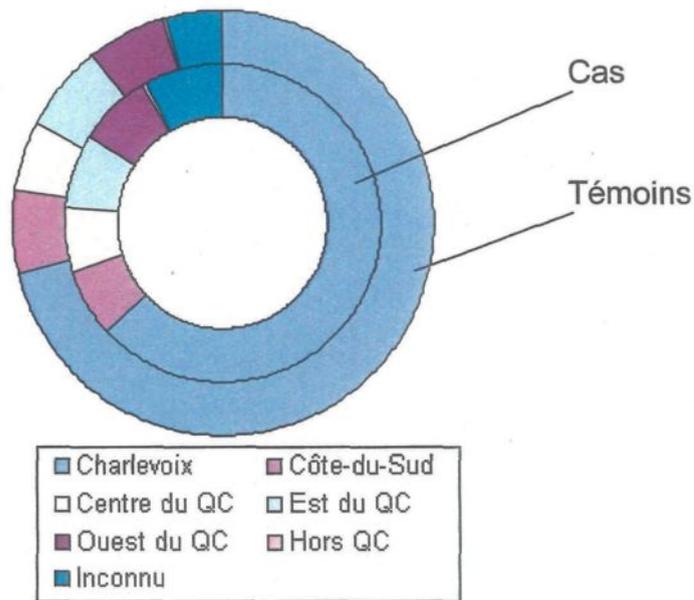


Figure 3.14 Contribution génétique de l'ensemble des fondateurs régionaux des cas et des témoins selon leur région d'origine

La contribution génétique des fondateurs régionaux reliés à chacun des quatre groupes de porteurs, ainsi que celle de leur propre témoin, a aussi été étudiée. La figure 3.15 montre les graphiques qui en ressortent et les résultats obtenus peuvent être consultés à l'annexe 8. Ce sont des différences similaires à celles observées entre les fondateurs régionaux associés à l'ensemble des cas et des témoins qui ressortent de cette analyse. Pour chacun des groupes comparés, la plus grande proportion du pool génique est attribuable à des fondateurs provenant de Charlevoix. Encore une fois, les fondateurs provenant de Charlevoix contribuent davantage au bagage génétique des témoins qu'à celui des cas, mais la différence entre les cas et les témoins est moins importante pour les groupes constitués sur la base de la présence des variants génétiques ciblés pour le gène IL13 et IL4R. Concernant les fondateurs régionaux provenant des autres régions, leur contribution au bagage génétique des cas ou des témoins varie peu et ne permet pas de constater d'écart important.

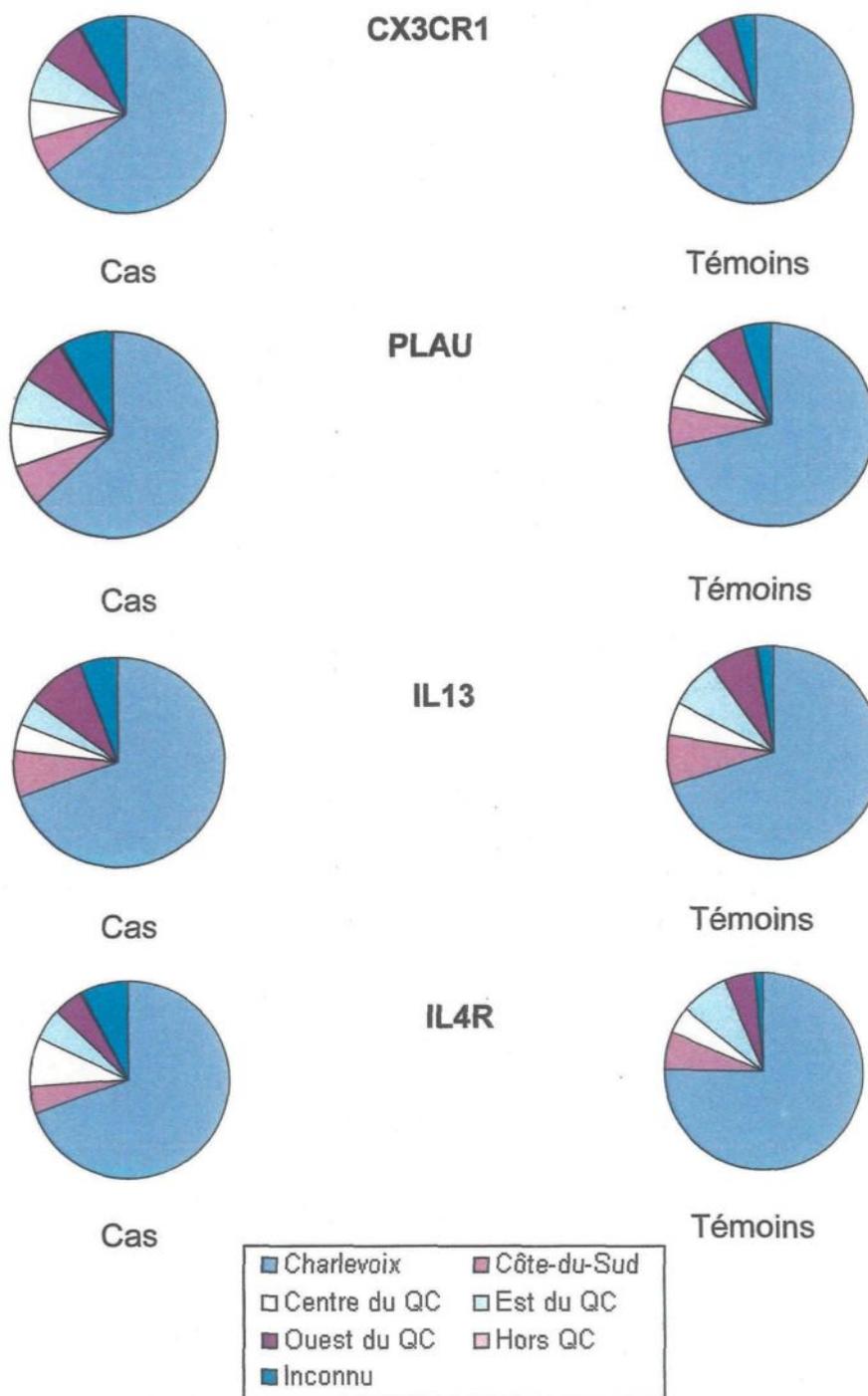


Figure 3.15 Contribution génétique des fondateurs régionaux des cas et des témoins porteurs des variants génétiques ciblés pour les gènes CX3CR1, PLAU, IL13 et IL4R selon leur région d'origine

## **Chapitre 4**

### **Synthèse et discussion des résultats**

L'objectif de ce projet était de décrire la structure généalogique de 226 sujets asthmatiques recrutés au Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ). Ces sujets ont été regroupés selon leur statut de porteur de polymorphismes pour quatre gènes candidats associés à l'asthme. Nous avons voulu vérifier si l'ensemble de ces sujets ou si certains sous-groupes présentent des caractéristiques généalogiques particulières, par exemple du point de vue de l'apparentement, de la consanguinité et des contributions génétiques ancestrales, lorsqu'on les compare avec un groupe témoin.

Sur la base de travaux antérieurs (Ouhna, 2001), nous avons formulé l'hypothèse que prise dans son ensemble, l'échantillon ne présenterait pas de caractéristiques généalogiques spécifiques par rapport à la population régionale. Par contre, il est possible que les porteurs de certains marqueurs, particulièrement ceux ayant des fréquences moins élevées dans la population régionale, présentent des caractéristiques telles qu'un coefficient d'apparentement ou de consanguinité plus élevé ou une contribution génétique plus marquée de certains ancêtres qui pourraient leur avoir transmis ces variants.

Dans l'étude de l'apparentement et de la consanguinité, des tests statistiques ont été utilisés afin de vérifier s'il existe une différence statistiquement significative entre les groupes de cas et les groupes de témoins. Des valeurs significatives ont

été obtenues aux générations plus avancées lors de la comparaison des coefficients d'apparentement et de consanguinité des cas et des témoins, mais les résultats indiquent que les témoins sont davantage apparentés et consanguins que les cas, ce qui est contraire à l'hypothèse de recherche. Cependant, ces résultats vont dans le sens de ce qui a été évoqué dans l'étude de Ouhna (2001) précisant que l'apparentement et la consanguinité dans le groupe des asthmatiques est légèrement plus faible que dans les deux groupes témoins utilisés.

Des résultats similaires sont observés pour les sous-groupes CX3CR1 et PLAU en ce qui concerne les coefficients d'apparentement, mais aucune valeur significative n'est obtenue pour les deux autres sous-groupes, IL13 et IL4R, confirmant qu'il n'y a pas de différence d'apparentement entre les cas et les témoins. Il y a également absence de différence entre les coefficients de consanguinité lorsque les quatre sous-groupes de porteurs sont comparés à leurs témoins.

Les valeurs des coefficients d'apparentement et de consanguinité obtenus dans cette étude sont du même ordre de grandeur que ceux déjà calculés pour la région lors de recherches précédentes. À titre de comparaison, il est possible de regarder l'étude démogénétique de Lavoie et al. (2005) portant sur trois sous-populations du SLSJ, l'étude de Vézina et al (2004) portant sur les mesures de l'apparentement biologique au SLSJ et l'étude de Ouhna (2001) portant sur l'analyse généalogique de familles apparentées à un ou plusieurs asthmatiques dans la population du Saguenay. Ces trois études présentent des coefficients moyens d'apparentement intragroupe par génération et des coefficients de consanguinité semblables pour les générations comparées, ce qui concorde avec les résultats obtenus dans la présente étude.

Concernant la contribution génétique des grands-parents des cas et des témoins selon leur région de mariage, peu de différences sont remarquées. En effet, des valeurs très semblables ont été obtenues chez les cas et chez les témoins et ce, autant pour les aïeux originaires des différentes régions de la province que pour

ceux provenant des sous-régions du SLSJ. De plus, même en divisant les individus asthmatiques selon leur statut de porteur, il n'y a que de légères différences qui peuvent être considérées.

La contribution génétique des fondateurs régionaux selon leur région d'origine ne permet pas, elle non plus, de faire ressortir des différences très marquées entre les cas et les témoins. Les valeurs sont semblables autant lorsque l'ensemble des cas est comparé avec l'ensemble des témoins que lorsque les comparaisons entre les cas et les témoins sont faites pour les porteurs des quatre variants génétiques étudiés.

Les résultats obtenus lors de cette étude démontrent donc que l'ensemble de la collection d'individus asthmatiques présente des caractéristiques généalogiques semblables à celles de la population régionale. Le groupement des sujets selon les variants génétiques dont ils sont porteurs ne permet pas non plus d'observer des différences entre les sujets et les témoins. Plusieurs raisons pourraient expliquer la similitude entre les groupes. En effet, il est possible que la fréquence des variants, de même que l'hétérogénéité génétique de la maladie soient trop importants pour qu'on puisse déceler des différences entre les généalogies. On peut aussi supposer que la structure généalogique régionale est trop homogène pour qu'on puisse avoir une puissance de discrimination suffisante pour identifier des caractéristiques spécifiques aux sujets. Aussi, puisqu'on ne connaît pas le statut des témoins quant à la maladie, il faut donc supposer qu'on retrouve dans ce groupe la prévalence populationnelle et ceci diminue la capacité de détecter d'éventuelles différences entre les cas et les témoins.

La fréquence des allèles associés à l'asthme est élevée dans la population, tel que présenté dans le tableau 2.2 du chapitre 2. Les fréquences vont de 0,590 à 0,844 pour CX3CR1 et PLA1 et de 0,067 à 0,258 pour IL13 et IL4R. En comparaison, une étude de Vézina/Durocher et al (2005) pourtant sur la caractérisation moléculaire et généalogique de la mutation R1443X du gène BRCA1, impliqué

dans les cancers familiaux du sein et de l'ovaire, stipule qu'il y a peu de chances de retrouver un ou des porteurs de cette mutation à l'intérieur du groupe contrôle utilisé (Vézina/Durocher et al, 2005). En effet, comme la fréquence est très faible dans la population, bien qu'elle ne soit pas connue exactement, et que le groupe contrôle est de petite taille, les auteurs estiment qu'il y a une très faible probabilité que ce groupe inclut des porteurs de la mutation étudiée. Cette hypothèse ne peut être formulée pour notre groupe témoin et peut être une des raisons pour lesquelles il est impossible de faire ressortir des différences entre les sujets asthmatiques et leurs témoins. En effet, un variant génétique fréquent a sans doute été introduit par plusieurs ancêtres dans la population et il est peu probable que les individus porteurs dans la population contemporaine présentent des caractéristiques généalogiques spécifiques. D'autres études, mais portant cette fois-ci sur des maladies rares et non sur des traits complexes comme l'asthme ou le cancer du sein, ont démontré des différences significatives lorsque le groupe contrôle était constitué d'individus non porteurs des mutations étudiées ou lorsque la fréquence des gènes étudiés était peu élevée dans la population. À titre d'exemple, une analyse des généalogies de sujets porteurs de la mutation c.3503\_3504delTC associée à la mucopolysaccharidose de type II au SLSJ a permis de mettre en évidence trois couples fondateurs susceptibles d'avoir introduit la mutation dans la population (Plante et al, 2008).

Un autre facteur qui pourrait expliquer l'absence de particularités généalogiques chez les individus asthmatiques concerne l'hétérogénéité de la maladie qui fait en sorte qu'elle ne suit pas un simple patron de transmission. Effectivement, l'asthme est une maladie associée à des conditions génétiques hétérogènes. Plusieurs gènes, plusieurs allèles et les fréquences différentes de ces allèles peuvent empêcher de faire ressortir des différences entre les individus asthmatiques et la population témoin. Il faut également prendre en compte que l'asthme est une maladie complexe, ce qui implique que des facteurs environnementaux peuvent aussi avoir un effet sur la maladie. Certains de ces facteurs environnementaux sont toujours inconnus et d'autres sont impossibles à mesurer (Boulet, 1997).

Aussi, les allèles considérés pour cette présente étude peuvent représenter un facteur de risque à plus d'une maladie. Par exemple, des variants du gène CX3CR1 sont exprimés chez les gens avec une dégénérescence maculaire relative à l'âge (Combadiere et al 2007), le gène PLAU est impliqué dans la contraction des muscles lisses en ayant un rôle dans la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine (Kiian et al, 2003) et le gène IL13 est associé aux rhinites allergiques (Wang et al, 2003) et à la susceptibilité aux allergies (Vladich et al, 2005). Certains variants du gène IL4R sont associés à l'asthme et à l'atopie (Khurana Hershey et al, 1997; Caggana et al, 1998; Ober et al, 2000) tandis que d'autres sont associés à des conditions relatives à l'infection par le VIH et le SIDA (Soriano et al, 2005). Ces études peuvent laisser croire que les variants des gènes étudiés sont effectivement associés à l'asthme, mais qu'ils sont plus particulièrement associés à une condition relative à l'asthme, comme l'inflammation ou l'hyperréactivité des voies aériennes par exemple. De ce fait, il est probablement plus difficile de faire ressortir des différences entre les individus asthmatiques porteurs de ces variants génétiques et les témoins représentant la population générale. En effet, comme ces variants ont des fréquences élevées dans la population et peuvent être associés à d'autres affections courantes, ceci implique que les sujets témoins sont aussi, dans une certaine proportion, porteurs de variants associés à l'asthme. De surcroît, peut-être que la complexité du trait étudié et l'avancement actuel des travaux ne permettent pas de voir des différences entre l'échantillon d'individus asthmatiques et la population du SLSJ, mais peut-être aussi que l'on ne pourra pas en voir tant que les phénotypes divers liés à l'asthme ne seront pas mieux définis par la génétique elle-même.

La structure généalogique de la population du SLSJ peut également être une des raisons pour laquelle il n'est pas possible de voir de différence entre les individus asthmatiques qui ont été regroupés selon leur statut de porteur de divers variants génétiques et la population régionale. Il a déjà été démontré qu'un effet fondateur existe dans la région du SLSJ (voir chapitre 1) et qu'une des conséquences d'un tel effet est que la nouvelle population formée est génétiquement plus homogène

que la population mère. L'effet fondateur au Saguenay–Lac-St-Jean et l'homogénéité de la population qui en résulte sont des facteurs qui peuvent empêcher et rendre difficile l'identification des particularités généalogiques des cas; ceci a été observé dans des études antérieures (Heyer et Tremblay, 1995; Heyer et al., 1997)

Enfin, on ne peut exclure la possibilité qu'une différence existe, bien qu'on ne puisse la déceler avec les analyses et les outils utilisés présentement. En effet, la méthode de travail utilisée ici a été développée et appliquée à l'étude des maladies rares, qui se transmettent suivant un mode mendélien et dont les fréquences dans la population sont augmentées bien que les fréquences alléliques soient faibles. Nous croyons donc que l'utilisation de l'approche généalogique, avec les méthodes utilisées ici et dans l'état actuel des connaissances sur l'asthme, pourraient ne pas permettre de détecter de différences entre les sujets et la population générale. Par contre, cette approche nous permet de conclure que, du point de vue de la structure généalogique, les sujets asthmatiques sont tout à fait représentatifs de la population régionale d'où ils proviennent.

La sélection des témoins explique peut-être aussi en partie l'absence de différence entre la population asthmatique et la population régionale. En effet, tel qu'expliqué au chapitre 2, les sujets étudiés sont jeunes et 27 d'entre eux ont des parents conjoints de fait, soit sans lieu ou date de mariage. Nous avons pris la décision de remonter aux grands-parents pour leur associer un témoin, réduisant ainsi peut-être la qualité de l'appariement entre certains cas et témoins. Nous croyons que cette façon de faire a pu introduire certains témoins plus enracinés dans la région du SLSJ. De plus, les témoins ont été sélectionnés dans le fichier généalogique BALSAC-RETRO. Plusieurs individus originaires du SLSJ sont présents dans ce fichier par le biais de projets ayant porté sur des maladies héréditaires qui ont une fréquence accrue dans la région. Il est donc possible que ces individus appartiennent à une frange de la population plus enracinée au SLSJ. Cependant,

cette caractéristique des témoins n'a pas d'effet sur les résultats puisqu'ils ne sont pas significatifs, mais il serait intéressant d'investiguer dans le futur.

## **Conclusion**

Cette étude a porté sur un nombre plus élevé de généalogies que celle réalisée en 2001 par Ouhna. De plus, des outils d'analyses généalogiques permettant une caractérisation plus fine ont été utilisés, des tests de comparaison statistiques développés ces dernières années par le Groupe de Recherche Interdisciplinaire en démographie et épidémiologie Génétique (GRIG) ont été appliqués, des sous-groupes ont été formés sur la base d'association avec des marqueurs génétiques plutôt que de seulement utiliser des caractéristiques cliniques et phénotypiques. Malgré tous ces efforts, nous n'avons pas détecté de différences entre les individus asthmatiques et la population. Le fait de regrouper les individus selon leur statut de porteur n'apporte pas davantage d'informations et ne permet pas de les différencier plus particulièrement pour le moment. Cependant, nous avons obtenu des résultats plus précis que dans les études précédentes quant à la caractérisation de la structure généalogique des individus asthmatiques au SLSJ. Cette étude a permis également de mieux définir la population régionale et d'avoir des données actuelles concernant les caractéristiques généalogiques des individus asthmatiques d'un échantillon utilisée dans le cadre de nombreuses recherches portant sur les déterminants génétiques de l'asthme au SLSJ.

Sur le plan de la démogénétique, ce projet a permis de mieux connaître la structure de la population du SLSJ et l'effet de son histoire démographique sur la composition du pool génique contemporain. En favorisant une meilleure connaissance de la structure des généalogies des personnes atteintes d'asthme dans la population du SLSJ, nous espérons faciliter l'interprétation des résultats obtenus dans la recherche et l'identification de marqueurs génétiques associés à l'asthme.

Lors d'études ultérieures, nous proposons d'utiliser des sous-phénotypes reliés à l'asthme, par exemple la sensibilisation aux allergènes intérieurs, pour des analyses sur d'autres sous-groupes d'individus porteurs de polymorphismes

associés à la maladie. Nous recommandons également l'étude d'haplotypes plutôt que de variants génétiques uniques, ce qui permettrait peut-être de différencier davantage les individus asthmatiques de la population régionale sur la base de la structure moléculaire des gènes ciblés et de percevoir d'éventuelles différences dans leur structure généalogique.

## Bibliographie

- American Thoracic Society, 2008, <http://www.thoracic.org/>, page consultée le 24-04-2008
- Association Pulmonaire du Québec, 2007, <http://www.pq.poumon.ca/diseases-maladies/asthma-asthme/index.php>, page consultée le 26-04-2007
- Beasley R., Roche W.R., Roberts J.A. et al, 1989, *Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation*, Am Rev Respir Dis, 139 : 806-817
- Bégin P., Tremblay K., Daley D., Lemire M., Claveau S., Salesse C., Kacel S., Montpetit A., Becker A., Chan-Yeung M., Kozyrskyj A., Hudson T.J., Laprise C., 2007, *Association of urokinase-type plasminogen activator with asthma and atopy*, Am J Respir Crit Care Med, 175(11) : 1109-16
- Blasi F., 1999, *Proteolysis, cell adhesion, chemotaxis, and invasiveness are regulated by the u-PA-u-PAR-PAI-1 system*, Thromb. Haemost., 82 : 298-304
- BMS2000, 2007, Base de données généalogiques (baptêmes, mariages, sépultures), <http://www.bms2000.org>, page consultée le 22-06-2007
- Bouchard G., 2008, *Rapport annuel 2007-2008*, Chicoutimi, 56p
- Bouchard G., De Braekeleer M., 1991, *Histoire d'un génome : population et génétique dans l'est du Québec*, Sillery, Presse de l'Université du Québec
- Bouchard G., Laberge C., Scriver C. R., 1985, *Hereditary tyrosinemia and vitamin-dependent rickets in Saguenay. A genetic and demographic approach*, Union Med. Can., 114(8) : 633-636
- Bouchard G., Roy R., Declos M., Kouladjian K., Mathieu J., 1988, *Spreading of the gene for myotonic dystrophy in Saguenay (Quebec)*, J. Genet. Hum., 36(3) : 221-237
- Boulet Louis-Philippe, 1997, *L'asthme*, Les presses de l'université Laval, Québec, 388 pages
- Bousquet J., Chanez P., Lacoste J.Y. et al, 1990, *Eosinophilic inflammation in asthma*, N Engl J Med, 3223 : 1033

- Bousquet J., Jeffery PK., Busse WW., Johnson M., Vignola AM., 2000, *Asthma. from bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling*, *Am J Respir Crit Care Med.*, 161 : 1720–1745
- Brais B., Desjardins B., Labuda D., St-Hilaire M., Tremblay M., Vézina H., 2007, *The Genetics of French Canadians. IN: Cavalli-Sforza LL, Feldman M (eds.) Henry Stewart Talks; Biomedical and Life Sciences - Human Population Genetics [CD-ROM] Londres, Angleterre : Henry Stewart Group of Companies <<http://www.hstalks.com/index.htm>>*
- Caggana M., Walker K., Reilly A. A., Conroy J. M., Duva S., Walsh A. C., 1990, *Population-based studies reveal differences in the allelic frequencies of two functionally significant human interleukin-4 receptor polymorphisms in several ethnic groups*, *Genet. Med.*, 1: 267-271
- Cavalli-Sforza L. L., Bodmer W. F., 1971, *The genetics of human populations*, San Francisco, W. H. Freeman, Freeman end Co., 965 pages
- Cazes M-H., Cazes P., 1996, *Comment mesurer la profondeur généalogique d'une ascendance ?*, *Population*, vol. 51, no 1, 117-140
- Chapman H. A., 2004, *Disorders of lung matrix remodeling*, *J. Clin. Invest.*, 113:148-157
- Charbonneau H., Guillemette A., Nault F., Légaré J., Desjardins B., Landry Y., 1987, *Naissance d'une population : les Français établis au Canada au XVIIe siècle*, Paris et Montréal, Presses Universitaires de France et Presse Universitaire de l'Université de Montréal, Travaux et documents de l'Institut National d'Études Démographiques
- Chu EK., Foley JD., Cheng J., Drazen JM., Tschumperlin DJ., 2005, *Mechanical regulation of the urokinase system as a potential mediator of remodelling in a human cell culture of asthma*, *Proc Am Thorac Soc*, 2:A517
- Combadiere C., Feumi C., Raoul W., Keller N., Rodero M., Pezard A. Lavalette S., Houssier M., Jonet L., Picard E., Debre P., Sirinyan M., Deterre P., Ferroukhi T., Cohen S.-Y., Chauvaud D., Jeanny J.-C., Chemtob S., Behar-Cohen F., Sennlaub F., 2007, *CX3CR1-dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration*, *J. Clin. Invest.*, 117: 2920-2928
- CORAMH, 2006, Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires, Chicoutimi, <http://www.coramh.org> page consultée le 24-05-2007

- Daigneault J., Aubin G., Simard F., De Braekeleer M., 1991, *Genetic epidemiology of cystic fibrosis in Saguenay Lac-St-Jean (Quebec, Canada)*, Clin. Genet., 40(4) : 298-303
- De Braekeleer M., 1991, *Les gènes délétères*. Dans Bouchard G., et De Braekeleer M., *Histoire d'un génome*, Québec, Presse de l'Université du Québec, pp. 343-364
- De Braekeleer M., Dallaire A., Mathieu J., 1993, *Genetic epidemiology of sensorimotor polyneuropathy with or without agenesis of the corpus callosum in northeastern Quebec*, Hum. Genet., 91(3) : 223-227
- De Braekeleer M., Dao T.N., 1994, *Hereditary disorders in the French Canadian population of Quebec. I. In search of founders*, Hum. Biol., 66(2) : 205-223
- De Braekeleer M., Larochelle J., 1990, *Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean*, Am. J. Hum. Genet., 47(2) : 302-307
- Dunnill, M.S., 1960, *The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa*, J Clin Pathol, 13: 224-225
- Faure S., Meyer L., Costagliola D., Vaneensberghe C., Genin E., Autran B. et al, 2000, *Rapid progression to AIDS in HIV+ individuals with a structural variant of the chemokine receptor CX3CR1*, Science; 287 : 2274-2277
- Faure S., Meyer L., Genin E., Pellet P., Debre P., Theodorou I. et al, 2003, *Deleterious genetic influence of CX3CR1 genotypes on HIV-1 disease progression*, J Acquir Immune Defic Syndr, 32 : 335-337
- Finckh U., Van Hadeln K., Muller-Thomsen T., Alberici A., Binetti G., Hock C., Nitsch RM., Stoppe G., Reiss J., Gal A., 2003, *Association of late-onset Alzheimer disease with a genotype of PLAU, the gene encoding urokinase-type plasminogen activator on chromosome 10q22.2*, Neurogenetics, 4(4):213-217
- Fong A. M., Robinson L. A., Steeber D. A., Tedder T. F., Yoshie O., Imai T., Patel D. D., 1998, *Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow*, J. Exp. Med., 188(8):1413-1419
- Gauvreau D., Guerin M., Hamel M., 1991, *De Charlevoix au Saguenay : mesures caractéristiques du mouvement migratoire avant 1911*. Dans Bouchard G., et De Braekeleer M., *Histoire d'un génome*, Québec, Presse de l'Université du Québec, pp. 145-161

- Global burden of asthma, 2004, *Developped for the global initiative for asthma*, document disponible sur le site Internet [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- Goldsby R.A., Kindt T.J., Osborne B.A., 2001, *Immunologie, Le cours de Janis Kuby*, Paris, Dunod, 660p
- Griffiths A., Gelbart W., Miller J., Lewontin R., 2001, *Analyse génétique moderne*, De Boeck Université, Paris, 676 pages
- GRIG, 2008, Groupe de Recherche Interdisciplinaire en démographie et épidémiologie génétique, Chicoutimi, <http://www.uqac.ca/grig/pagesgrig.php?num=6>
- Gulcher J., Kong A., Stefansson K., 2001, *The genealogic approach to human genetics of disease*, *The Cancer Journal*, 7(1) : 61-68
- Hamet P., Merlo E., Seda O., Broeckel U., Tremblay J., Kaldunski M., Gaudet D., Bouchard G., Deslauriers B., Gagnon F., Antoniol G., Pausova Z., Labuda M., Jomphe M., Gossard F., Tremblay G., Kirova R., Tonellato P., Orlov S. N., Pintos J., Platko J., Hudson T. J., Rioux J. D., Kotchen T. A., Cowley Jr. A. W., 2005, *Quantitative founder-effect analysis of French Canadian families identifies specific loci contributing to metabolic phenotypes of hypertension*, *Am. J. Hum. Genet.*, 78 : 815-832
- Heinzmann H., Mao X.-Q., Akaiwa M., Kreomer R. T., Gao P.-S., Ohshima K., Umeshita R., Abe Y., Braun S., Yamashita T., Roberts M. H., Sugimoto R., and 20 others, 2000, *Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy*, *Hum. Molec. Genet.*, 9 : 549-559
- Heyer E., Tremblay M., 1995, *Variability of the genetic contribution of Quebec population founders associated to some deleterious genes*, *Am. J. Hum. Genet.*, 56(4) : 970-978
- Heyer E., Tremblay M., Desjardins B., 1997, *Seventeenth-century European origins of hereditary diseases in the Saguenay population (Quebec, Canada)*, *Human Biology*, 69(2) : 209-224
- Howarth PH., Wilson J., Djukanovic R., Wilson S., Britten K., Walls A. et al, 1991, *Airway inflammation and atopic asthma: a comparative bronchoscopic investigation*, *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 94 : 266-269
- Imai T., Hieshima K., Haskell C., Baba M., Nagira M., Nishimura M., Kakizaki M., Takagi S., Nomiya H., Schall T. J., Yoshie O., 1997, *Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion*, *Cell.*, 91(4) : 521-530
- Insightful, 2007, <http://www.insightful.com/>, page consultée le 27-06-2007

- Institut de la statistique du Québec, 2007 : <http://www.stat.gouv.qc.ca> page consultée le 24-05-2007
- Institut généalogique Drouin, 2007, <http://www.instituddrouin.com/> page consultée le 22-06-2007
- Irigoyen JP., Munoz-Canoves P., Montero L., Koziczak M., Nagamine Y., 1999, *The plasminogen activator system : biology and regulation*, Cell Mol Life Sci, 56(1-2) : 104-132
- Jeffrey, P.K., Wardlaw A.J., Nelson E.C. et al, 1989, *Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantification study and correlation with hyperreactivity*, Am Rev Respir Dis, 140: 1745-1753
- Jetté R., 1991, *Traité de généalogie*, Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, 716p
- Jetté R., Gauvreau D., Guérin M., 1991, *Aux origines d'une région : le peuplement fondateur de Charlevoix avant 1850*. Dans Bouchard G., et De Braekelleer M., *Histoire d'un génome*, Québec, Presse de l'Université du Québec, pp. 76-106
- Jomphe M., Casgrain B., 2000, *Base de données généalogiques RETRO : structure des données*, Documents de l'IREP (I-C-181), 22p
- Jomphe M., Tremblay M., Vézina H., 2002, *Analyses généalogiques à partir du fichier RETRO*, Document I-C-215 de l'IREP, version révisée de I-C-204
- Kelly-Welch A. E., Hanson E. M., Boothby M. R., Keegan A. D., 2003, *Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps*, Science, 300 : 1527-1528
- Khurana Hershey G. K., Friedrich M. F., Esswein L. A., Thomas M. L., Chatila T. A., 1997, *The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor*, New Eng. J. Med., 337 : 1720-1725
- Kilian I., Tkachuk N., Haller H., Dumler I., 2003, *Urokinase-induced migration of human vascular smooth muscle cells requires coupling of the small GTPase RhoA and Rac1 to the Tyk2/PI3-K signalling pathway*, Thromb. Haemost., 89: 904-914
- Kucharewicz I., Kowal K., Buczek W., Bodzenta-Łukaszyk A., 2003, *The plasmin system in airway remodelling*, Thromb. Res., 112 :1-2, 1-7
- Laberge A-M., Michaud J., Richter A., Lemyre E., Lambert M., Brais B., Mitchell G. A., 2005, *Population history and its impact on medical genetics in Quebec*, Clin. Genet., 68 : 287-301

- Laird NM., Horvath S., Xu X., 2000, *Implementing a unified approach to family-based tests of association*, *Genet Epidemiol*, 19 : S36–S42
- Laitinen, L.A., Heino M., Laitinen A. et al, 1985, *Damage of the airway and bronchial reactivity in patients with asthma*, *Am Rev Respir Dis*, 131 : 599-606
- Laprise C., Sladek R., Ponton A., Bernier M-C., Hudson T. J., Laviolette M., 2004, *Functional classes of bronchial mucosa genes that are differentially expressed in asthma*, *BMC Genomics*, 5 : 21
- Lavoie È-M., Tremblay M., Houde L., Vézina H., 2005, *Demogenetic study of three populations within a region with strong founder effects*, *Community Genetics*, 8 : 152-160
- Makino S., Fukuda T., 1993, *Eosinophils: Biological and Clinical Aspects*, Boca Raton (FL), CRC Press Inc., 453 pages
- Marsh D., Lockhart A., Holgate S.T., 1991, *The Genetic of Asthma*, Oxford, Blackwell
- Mathieu J., Courville S., 1987, *Peuplement colonisateur aux XVIIe et XVIIIe siècles*, Québec, Cahiers du Célat, no 8, 292 pages
- Mathieu J., De Braekeleer M., Prevost C., 1990, *Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada)*, *Neurology* 40(5) : 839-842
- Mayr E., 1974, *Populations, espèces et évolution*, Paris, Hermann, 496 pages
- McDermott DH., Fong AM., Yang Q., Sechler JM., Cupples LA., Merrell MN. et al, 2003, *Chemokine receptor mutant CX3CR1-M280 has impaired adhesive function and correlates with protection from cardiovascular disease in humans*, *J Clin Invest*, 111 : 1241–1250
- McDermott DH., Halcox JP., Schenke WH., Waclawiw MA., Merrell MN., Epstein N et al, 2001, *Association between polymorphism in the chemokine receptor CX3CR1 and coronary vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis*, *Circ Res*, 89 : 401–407
- Minty A., Chalon P., Derocq J.-M., Dumont X., Guillemot J.-C., Kaghad M., Labit C., Leplatois P., Liauzun P., Miloux B., Minty C., Casellas P., Loison G., Lupker J., Shire D., Ferrara P., Caput D., 1993, *Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses*, *Nature*, 362 : 248-250

- Moatti D, Faure S, Fumeron F, Amara Mel W, Seknadji P, McDermott DH et al, 2001, *Polymorphism in the fractalkine receptor CX3CR1 as a genetic risk factor for coronary artery disease*, *Blood*, 97 : 1925–1928
- Moqbel R., Levi-Schaffer F., Kay A.B., 1994, *Cytokine generation by eosinophils*, *J Allergy Clin Immunol*, 94 : 1183-1188
- Newman D. L., Abney M., McPeck M. S., Ober C., Cox N. J., 2001, *The importance of genealogy in determining genetic association with complex traits*, *Am. J. Hum. Genet.*, 69 : 1146-1148
- Ober C., Abney M., McPeck M. S., 2001, *The genetic dissection of complex traits in a founder population*, *Am. J. Hum. Genet.*, 69(5) : 1068-1079
- Ober C., Hoffjan S., 2006, *Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery*, *Genes and Immunity* : 1-6
- Ober C., Leavitt S. A., Tsalenko A., Howard T. D., Hoki D. M., Daniel R., Newman D. L., Wu X., Parry R., Lester L. A., Solway J., Blumenthal M., King R. A., Xu J., Meyers D. A., Bleeker E. R., Cox N. J, 2000, *Variation in the interleukin 4-receptor alpha gene confers susceptibility to asthma and atopy in ethnically diverse populations*, *Am. J. Hum. Genet.*, 66 : 517-526
- Ouhna K., 2001, *Analyse généalogique de familles apparentées à un ou plusieurs asthmatiques dans la population du Saguenay*, Mémoire de maîtrise en médecine expérimentale, Uval et UQAC
- Plante M., Claveau S., Lepage P., Lavoie È-M., Brunet S., Roquis D., Morin C., Vézina H., Laprise C., 2008, *Mucopolidosis II: a single causal mutation in the N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gene (GNPTAB) in a French Canadian founder population*, *Clin Genet.*, 73 : 236–244
- Poon A. H., Laprise C., Lemire M., Montpetit A., Sinnott D., Schurr E., Hudson T. J., 2004, *Association of vitamine D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 170 : 967-973
- Pouyez C., Lavoie Y., Bouchard G., Roy R., 1983, *Les saguenayens. Introduction à l'histoire des populations du Saguenay, XVIe-XXe siècle*, Québec, Presse de l'université du Québec, 386p
- PRDH, Programme de recherche en démographie historique de l'Université de Montréal, 2007, <http://www.genealogie.umontreal.ca/fr/leprdh.htm> page consultée le 27-06-2007
- Projet BALSAC, 2008, Chicoutimi, <http://www.uqac.ca/BALSAC>

- Przybylowska K., Smolarczyk K., Kulig A., Romanowicz-Makowska H., Dziki A., Ułanska J., Pander B., Blasiak J., 2002, *Antigen levels of the urokinase-type plasminogen activator and its gene polymorphisms in colorectal cancer*, *Cancer Lett.*, 181(1) : 23-30
- Richter A., Rioux J. D., Bouchard J. P., Mercier J., Mathieu J., Ge B., Poirier J., Julien D., Gyapay G., Weissenbach J., Hudson T. J., Melancon S.B., Morgan K., 1999, *Location score and haplotype analyses of the locus for autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, in chromosome region 13q11*, *Am. J. Hum. Genet.*, 64(3) : 768-775
- Rimaniol A. C., Till S. J., Garcia G., Capel F., Godot V., Balabanian K., Durand-Gasselin I., Varga E. M., Simonneau G., Emilie D., Durham S. R., Humbert M., 2003, *The CX3C chemokine fractalkine in allergic asthma and rhinitis*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 112(6):1139-1146
- Santé Canada, 2007, [http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/diseases-maladies/asthm\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/diseases-maladies/asthm_f.html), page consultée le 18-05-2007
- Soriano A., Lozano F., Oliva H., Garcia F., Nomdedeu M., De Lazzari E., Rodriguez C., Barrasa A., Lorenzo J. I., del Romero J., Plana M., Miro J. M., Gatell J. M., Vives J., Gallart T., 2005, *Polymorphisms in the interleukin-4 receptor alpha chain gene influence susceptibility to HIV-1 infection and its progression to AIDS*, *Immunogenetics*, 57 : 644-654
- Spielman RS., Ewens WJ., 1996, *The TDT and other family-based tests for linkage disequilibrium and association*, *Am J Hum Genet*, Nov;59(5) : 983-989
- Tremblay K., Lemire M., Provost V., Pastinen T., Renaud Y., Sandford AJ., Laviolette M., Hudson TJ., Laprise C., 2006, *Association study between the CX3CR1 gene and asthma*, *Gene and Immunity*, 1-8
- Tremblay M., Desjardins B., Houde L., Vézina H., 2003, *La dimension régionale de l'effet fondateur québécois : le cas de Lanaudière*, Colloque de l'ADQ, 71e congrès de l'ACFAS, Session: C-407 La démographie des régions, Rimouski
- Tremblay M., Vézina H., 2000, *New estimates of intergenerational time intervals for the calculation of age and origins of mutations*, *Am. J. Hum. Genet.*, 66 : 651-658
- Tremblay-Tymczyks S., Mathieu J., Morgan K., Bouchard J. P., De Braekeleer M., 1992, *Genealogical study of oculopharyngeal dystrophy at Saguenay Lac-St-Jean, Quebec, Canada*, *Rev. Neurol. (Paris)*, 148(10) : 601-604

- Van der Pouw Kraan TCTM., van Veen A., Boeije LCM., van Tuyl SAP., de Groot ER., Stapel SO., Bakker A., Verweij CL., Arden LA., van der Zee JS., 1999, *An IL-13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma*, *Genes and Immunity*, 1 : 61-65
- Vézina H., Durocher F., Dumont M., Houde L., Szabo C., Tranchant M., Chiquette J., Plante M., Laframboise R., Lepine J., Nevanlinna H., Stoppa-Lyonnet D., Goldgar D., Bridge P., Simard J., 2005, *Molecular and genealogical characterization of the R1443X BRCA1 mutation in high-risk French-Canadian breast/ovarian cancer families*, *Hum. Genet.*, 117(2-3) : 119-132
- 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(4) : 412-425
- Vézina H., Tremblay M., Houde L., 2004, *Mesure de l'apparentement biologique au Saguenay-Lac-St-Jean (Québec, Canada) à partir de reconstitutions généalogiques*, *Annales de démographie historique*, 2 : 67-84
- Vigneault A., Brisson D., Bélanger C., Gaudet D., 2000, *Community Genetics in Eastern Québec: the experience of the Corporation for Research and Action on Hereditary Diseases*, *Community Genet.*, 3(3) : 151-155.
- Vladich F. D., Brazille S. M., Stern D., Peck M. L., Ghittoni R., Vercelli D., 2005, *IL-13 R130Q, a common variant associated with allergy and asthma, enhances effector mechanisms essential for human allergic inflammation*, *J. Clin. Invest.*, 115 : 747-754
- Wang M., Xing Z.-M., Lu C., Ma Y.-X., Yu D.-L., Yan Z., Wang S.-W., Yu L.-S., 2003, *A common IL-13 arg130-to-gln single nucleotide polymorphism among Chinese atopy patients with allergic rhinitis*, *Hum. Genet.*, 113: 387-390
- Wright S., 1922, *Coefficient of inbreeding and relationship*, *American Naturalist*, vol 56, 330-338

## Annexe 1

**Coefficients moyens d'apparentement intragroupe et intergroupe par  
génération pour l'ensemble des 226 cas et des 226 témoins**

Profondeur généalogique	INTRA		INTER
	Cas	Témoins	
1	0,00000	0,00000	0,00000
2	0,00000	0,00000	0,00000
3	0,00000	0,00001	0,00001
4	0,00003	0,00003	0,00003
5	0,00006	0,00007	0,00007
6	0,00011	0,00014	0,00013
7	0,00020	0,00026	0,00024
8	0,00038	0,00047	0,00043
9	0,00072	0,00089	0,00080
10	0,00136	0,00168	0,00152
11	0,00261	0,00322	0,00291
12	0,00419	0,00510	0,00463
13	0,00513	0,00612	0,00561
14	0,00535	0,00633	0,00583
15	0,00537	0,00636	0,00585
16	0,00538	0,00636	0,00585

## Annexe 2

### Coefficients moyens d'apparement intragroupe par génération des porteurs des polymorphismes des gènes CX3CR1, PLAU, IL13, IL4R et de leurs témoins

Profondeur généalogique	CX3CR1		PLAU		IL13		IL4R	
	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
1	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
2	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
3	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
4	0,000028	0,000021	0,000024	0,000020	0,000050	0,000025	0,000104	0,000000
5	0,000065	0,000058	0,000059	0,000064	0,000105	0,000050	0,000117	0,000026
6	0,000125	0,000135	0,000120	0,000134	0,000180	0,000115	0,000184	0,000091
7	0,000223	0,000260	0,000219	0,000256	0,000268	0,000224	0,000271	0,000184
8	0,000411	0,000485	0,000402	0,000478	0,000453	0,000458	0,000451	0,000380
9	0,000770	0,000915	0,000747	0,000906	0,000847	0,000913	0,000778	0,000782
10	0,001450	0,001740	0,001414	0,001734	0,001605	0,001769	0,001408	0,001539
11	0,002750	0,003342	0,002694	0,003320	0,003102	0,003375	0,002645	0,002993
12	0,004389	0,005300	0,004292	0,005178	0,005011	0,005236	0,004238	0,004784
13	0,005349	0,006375	0,005227	0,006143	0,006135	0,006181	0,005223	0,005801
14	0,005567	0,006598	0,005448	0,006337	0,006396	0,006371	0,005468	0,006037
15	0,005594	0,006623	0,005476	0,006359	0,006430	0,006393	0,005499	0,006066
16	0,005596	0,006624	0,005478	0,006360	0,006432	0,006395	0,005501	0,006068

## Annexe 3

**Coefficients moyens d'apparement intergroupe par génération entre les porteurs des polymorphismes des gènes CX3CR1, PLAU, IL13, IL4R et leurs témoins respectifs**

<b>Profondeur généalogique</b>	<b>CX3CR1</b>	<b>PLAU</b>	<b>IL13</b>	<b>IL4R</b>
<b>1</b>	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
<b>2</b>	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
<b>3</b>	0,000021	0,000016	0,000048	0,000000
<b>4</b>	0,000042	0,000036	0,000060	0,000025
<b>5</b>	0,000077	0,000072	0,000099	0,000050
<b>6</b>	0,000143	0,000140	0,000173	0,000102
<b>7</b>	0,000254	0,000251	0,000288	0,000228
<b>8</b>	0,000461	0,000452	0,000506	0,000415
<b>9</b>	0,000853	0,000837	0,000933	0,000778
<b>10</b>	0,001603	0,001581	0,001741	0,001473
<b>11</b>	0,003047	0,003007	0,003294	0,002821
<b>12</b>	0,004839	0,004731	0,005185	0,004521
<b>13</b>	0,005855	0,005684	0,006221	0,005524
<b>14</b>	0,006076	0,005894	0,006447	0,005765
<b>15</b>	0,006102	0,005919	0,006475	0,005795
<b>16</b>	0,006104	0,005920	0,006477	0,005797

**Annexe 4****Coefficients moyens de consanguinité par génération de l'ensemble des cas  
et des témoins**

<b>Profondeur généalogique</b>	<b>Cas</b>	<b>Témoins</b>
<b>1</b>	0,000000	0,000000
<b>2</b>	0,000000	0,000000
<b>3</b>	0,000000	0,000000
<b>4</b>	0,000415	0,000622
<b>5</b>	0,000536	0,000916
<b>6</b>	0,000698	0,001253
<b>7</b>	0,000959	0,001546
<b>8</b>	0,001376	0,002000
<b>9</b>	0,002124	0,002880
<b>10</b>	0,003460	0,004509
<b>11</b>	0,005040	0,006425
<b>12</b>	0,005967	0,007466
<b>13</b>	0,006181	0,007681
<b>14</b>	0,006208	0,007705
<b>15</b>	0,006210	0,007706

### Annexe 5

#### Coefficients moyens de consanguinité par génération pour les porteurs des polymorphismes des gènes CX3CR1, PLAU, IL13, IL4R et de leurs témoins respectifs

Profondeur généalogique	CX3CR1		PLAU		IL13		IL4R	
	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
1	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
2	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
3	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
4	0,000511	0,000511	0,000558	0,000372	0,000434	0,000000	0,000000	0,000000
5	0,000587	0,000817	0,000674	0,000605	0,000760	0,000217	0,000000	0,000156
6	0,000769	0,001123	0,000857	0,000942	0,000841	0,000787	0,000059	0,000703
7	0,001051	0,001427	0,001126	0,001240	0,001088	0,001234	0,000269	0,001221
8	0,001486	0,001903	0,001562	0,001707	0,001522	0,001712	0,000554	0,001633
9	0,002261	0,002815	0,002339	0,002629	0,002339	0,002635	0,001253	0,002494
10	0,003605	0,004499	0,003715	0,004311	0,003815	0,004338	0,002581	0,004091
11	0,005180	0,006497	0,005313	0,006193	0,005610	0,006267	0,004158	0,006028
12	0,006095	0,007599	0,006231	0,007161	0,006659	0,007237	0,005102	0,007115
13	0,006306	0,007827	0,006446	0,007354	0,006906	0,007432	0,005329	0,007367
14	0,006332	0,007851	0,006472	0,007376	0,006938	0,007453	0,005359	0,007396
15	0,006333	0,007853	0,006474	0,007377	0,006940	0,007455	0,005361	0,007397

**Annexe 6****Contribution génétique des grands-parents des cas et des témoins selon leur région de mariage (valeurs en pourcentage)**

	<b>Cas (%)</b>	<b>Témoins (%)</b>
<b>Lac-St-Jean</b>	22.35	20.58
<b>Haut Saguenay</b>	56.86	59.19
<b>Bas Saguenay</b>	4.65	6.86
<b>Charlevoix</b>	1,77	2,88
<b>Côte du Sud</b>	0,22	0,44
<b>Centre du QC</b>	1,99	2,65
<b>Est du QC</b>	3,76	3,98
<b>Ouest du QC</b>	4,19	4,21
<b>Hors QC</b>	1,33	0,00
<b>Inconnu</b>	2,88	2,21
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

## Annexe 7

### Contribution génétique des grands-parents des porteurs des polymorphismes des gènes CX3CR1, PLAU, IL13 et IL4R et de leurs témoins selon leur sous-région d'origine au Saguenay-Lac-St-Jean

	Lac-St-Jean		Haut-Saguenay		Bas-Saguenay		Hors SLSJ		Hors Québec		Inconnu		Total		
	Cg tot	% Cg tot	Cg tot	% Cg tot	Cg tot	% Cg tot	Cg tot	% Cg tot	Cg tot	% Cg tot	Cg tot	% Cg tot	Cg tot	% Cg tot	
<b>CX3CR1</b> <b>(n=153)</b>	<b>Porteurs</b>	37,50	24,51	87,50	57,19	7,50	4,90	14,50	9,48	2,00	1,31	4,00	2,61	153,00	100,00
	<b>Témoins</b>	29,50	19,28	89,00	58,17	11,00	7,19	20,50	13,40	0,00	0,00	3,00	1,96	153,00	100,00
<b>PLAU</b> <b>(n=168)</b>	<b>Porteurs</b>	34,00	20,24	99,00	58,93	8,00	4,76	19,50	11,61	2,00	1,19	5,50	3,27	168,00	100,00
	<b>Témoins</b>	32,50	19,35	97,50	58,04	11,00	6,55	22,50	13,39	0,00	0,00	4,50	2,68	168,00	100,00
<b>IL13</b> <b>(n=36)</b>	<b>Porteurs</b>	9,00	25,00	20,00	55,56	2,00	5,56	4,50	12,50	0,50	1,39	0,00	0,00	36,00	100,00
	<b>Témoins</b>	6,50	18,06	20,50	56,94	2,00	5,56	5,50	15,28	0,00	0,00	1,50	4,17	36,00	100,00
<b>IL4R</b> <b>(n=25)</b>	<b>Porteurs</b>	4,50	18,00	14,50	58,00	1,00	4,00	4,00	16,00	1,00	4,00	0,00	0,00	25,00	100,00
	<b>Témoins</b>	4,50	18,00	12,50	50,00	2,50	10,00	5,00	20,00	0,00	0,00	0,50	2,00	25,00	100,00

## Annexe 8

### Contribution génétique des fondateurs régionaux identifiés dans les ascendances des porteurs des polymorphismes des gènes CX3CR1, PLAU, IL13 et IL4R et de leurs témoins selon leur région de mariage (valeurs numériques et valeurs en pourcentage)

Contribution génétique selon la région de mariage des fondateurs régionaux

	Tous		CX3CR1		PLAU		IL13		IL4R	
	Cas	Tem	Cas	Tem	Cas	Tem	Cas	Tem	Cas	Tem
<b>Charlevoix</b>	132,77	147,19	96,63	102,72	100,39	110,30	24,04	23,16	15,17	15,98
<b>Côte-du-Sud</b>	14,33	13,33	9,12	8,86	10,70	9,98	2,49	2,48	0,98	1,33
<b>Centre du QC</b>	14,05	10,50	9,50	6,28	10,36	8,09	1,44	1,70	1,80	0,94
<b>Est du QC</b>	15,63	14,19	10,30	9,27	12,09	9,41	1,39	2,47	1,13	1,69
<b>Ouest du QC</b>	15,80	12,70	11,11	9,14	11,37	9,80	3,20	2,36	1,09	1,00
<b>Hors QC</b>	0,77	0,43	0,61	0,43	0,52	0,24	0,00	0,10	0,01	0,00
<b>Indéterminé</b>	16,82	8,60	11,39	5,57	13,09	6,87	2,00	0,76	1,73	0,31
<b>TOTAL</b>	210,17	206,94	145,66	142,27	158,52	154,69	34,56	33,03	21,91	21,25

Contribution génétique selon la région de mariage des fondateurs régionaux (valeurs en %)

	Tous		CX3CR1		PLAU		IL13		IL4R	
	Cas	Tem								
<b>Charlevoix</b>	63,17	71,13	66,34	72,20	63,33	71,30	69,56	70,12	69,24	75,20
<b>Côte-du-Sud</b>	6,82	6,44	6,26	6,23	6,75	6,45	7,20	7,51	4,47	6,26
<b>Centre du QC</b>	6,68	5,07	6,52	4,41	6,54	5,23	4,17	5,15	8,22	4,42
<b>Est du QC</b>	7,43	6,86	7,07	6,52	7,63	6,08	4,02	7,48	5,16	7,95
<b>Ouest du QC</b>	7,52	6,14	7,63	6,42	7,17	6,34	9,26	7,15	4,97	4,71
<b>Hors QC</b>	0,37	0,21	0,42	0,30	0,33	0,16	0,00	0,30	0,05	0,00
<b>Indéterminé</b>	8,00	4,16	7,82	3,92	8,26	4,44	5,79	2,30	7,90	1,46
<b>TOTAL</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00