

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 km², 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/km², ce qui signifie que la plus grande proportion des terres de la région n'est pas habitée (Institut de la Statistique du Québec, 2007).

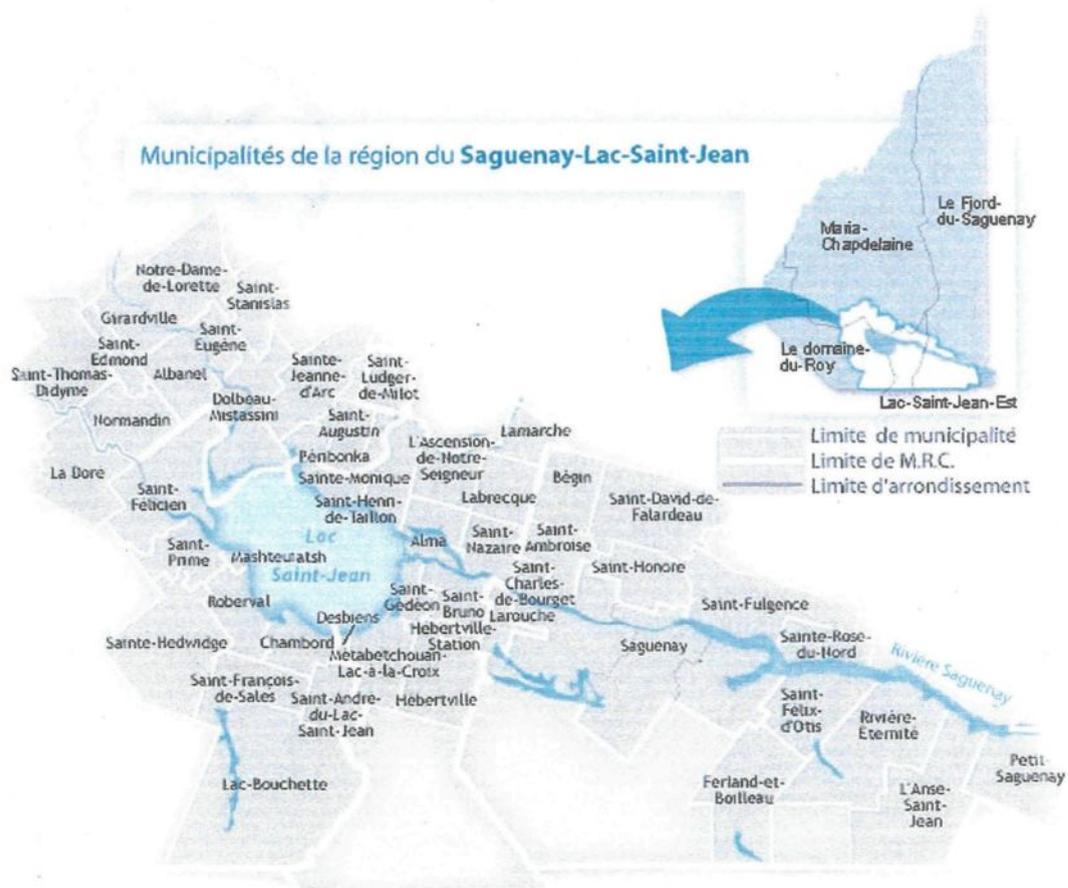


Figure 1.1 Municipalités, MRC et arrondissements de la région du Saguenay–Lac-St-Jean

Source : http://www.saguenaylacsaintjean.gouv.qc.ca/images/carte_saguenay.jpg

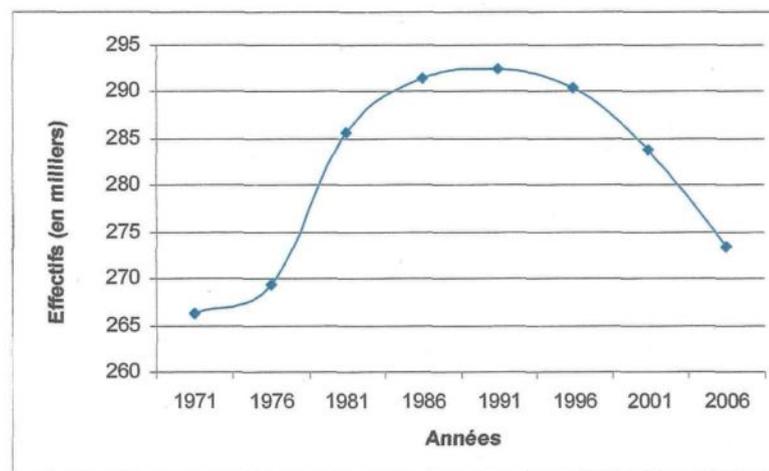


Figure 1.2 Évolution de la population du Saguenay–Lac-St-Jean de 1971 à 2006

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).

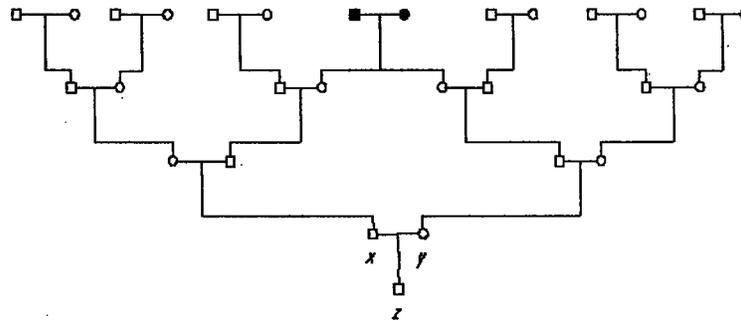


Figure 1.3 Généalogie représentant deux sujets apparentés (x et y) et un individu consanguin (z)

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

MALADIES RÉCESSIVES	TAUX DE PORTEURS
Ataxie spastique de Charlevoix – Saguenay	1/22
Fibrose kystique	1/15
Neuropathie sensitivo-motrice	1/23
Acidose lactique	1/22
Tyrosinémie	1/21
MALADIES DOMINANTES	
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).

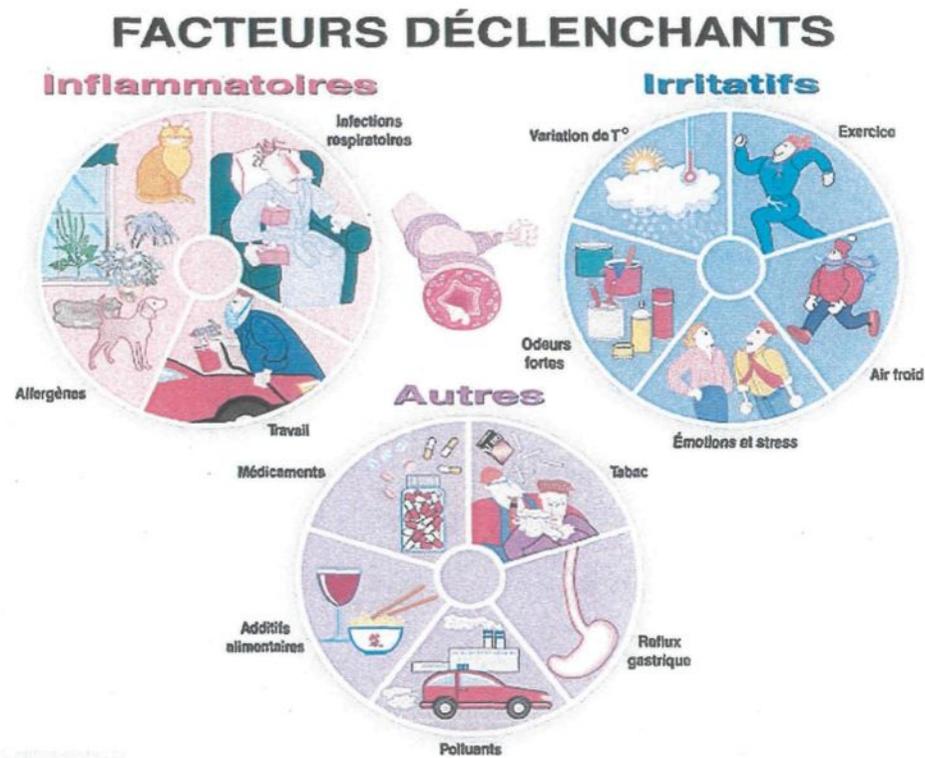


Figure 1.4 Facteurs déclenchants dans l'asthme

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).

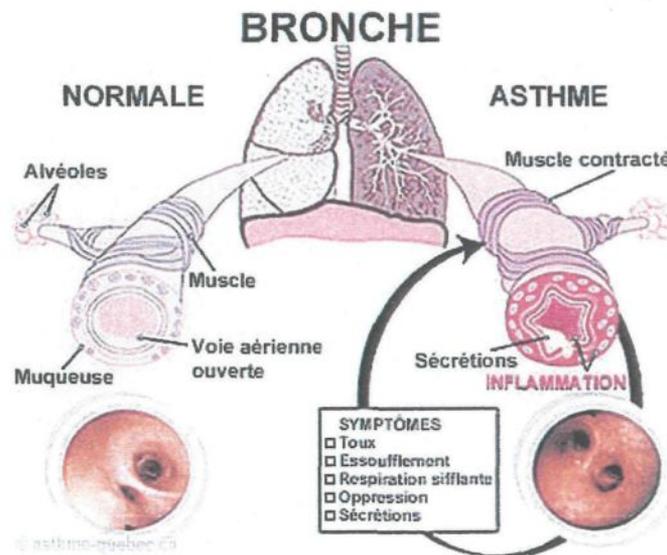


Figure 1.5 Voies respiratoires à l'état normal et lors d'une crise d'asthme

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
Total	118

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 PLA2G2A 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.