

CHAPITRE 3 – ÉTUDE DE COHORTES ET COHORTES

3.1 Études génétiques dans les cohortes

Les cohortes familiales puisqu'elles possèdent un environnement plus similaire sont de précieux outils en génétique des populations [122]. Outre leur coût plus important que les études cas-témoins, les études de cohortes sont plus complètes au niveau des renseignements de l'état de santé des patients car un suivi est assuré après quelques années (*follow-up*) ce qui ajoute des informations quant à la progression de certaines maladies [122]. De plus, elles permettent de mieux évaluer les interactions gènes-environnement possibles [28]. Par exemple, lorsque les facteurs de risque ont été identifiés et que les chercheurs désirent les associer à des biomarqueurs qui se développent plus tard dans le développement de l'individu (comme l'exposition à des polluants dans le milieu de travail ou encore l'effet de la cigarette sur la santé) les études de cohortes peuvent être pertinentes pour mieux tenir compte de l'évolution de la symptomatologie due aux différentes expositions environnementales. Malgré leurs points positifs, les études de cohorte comportent quelques biais notamment des biais de sélection, de mémoire, de surveillance (certaines maladies ont tendance à échapper aux examens de routine qui ne sont pas approfondis), d'exposition ou encore des biais de diagnostic [123].

3.2 Histoire démogénétique de la population québécoise

Le peuplement européen du Québec au XVII^e siècle par les immigrants venus des régions du nord de la France, majoritairement de Normandie, de Bretagne et de Poitou-Charentes, a comme point de départ la ville de Québec avec l'arrivée, en 1608, de Samuel de Champlain et ses compatriotes [124]. En quelques décennies, une expansion rapide s'est fait le long des berges du fleuve Saint-Laurent de Québec jusqu'à Montréal. Suite à la conquête britannique de 1760, la province de

Québec tombe sous emprise anglaise et l'immigration française cesse donc drastiquement [125]. L'immigration française se voit remplacée par l'arrivée de migrants des îles et colonies britanniques ainsi que d'Allemagne [125, 126]. Suite à de nombreuses années où l'immigration européenne est demeurée relativement faible, ce n'est qu'au début des années 1800, qu'un fort taux de natalité et de nuptialité frappent de plein fouet la province de Québec. D'après le recensement de cette époque, la population totale est d'environ 210 000 habitants. La colonisation des régions intérieures du territoire québécois : le Saguenay–Lac-Saint-Jean, la Côte Nord, Charlevoix, l'Outaouais et la Mauricie est alors amorcée à partir de petits groupes de migrants sillonnant les terres hors de la vallée du Saint-Laurent [127, 128]. Les différentes vagues d'immigration ayant eu lieu au Québec ont façonné le patrimoine génétique de la population canadienne-française contemporaine (Tableau 8). La vague migratrice qui a le plus laissé sa trace sur la génétique québécoise est celle qui s'est déroulée à la naissance de la colonie française en Amérique du Nord, soit celle de 1608 à 1679.

Tableau 8 Apport des différentes vagues migratrices sur la composition du génome québécois contemporain [tiré de 129]

Vagues migratrices	Nombre d'immigrants	% dans l'ensemble des immigrants	Importance génétique
1608-1679	3 380	6,9	68%
1680-1699	1 290	2,6	14%
1700-1729	1 480	3,0	6%
1730-1759	4 000	8,1	8%
1760-1799	4 000	8,1	2%
1800-1899	10 000	20,3	1%
1900-1949	25 000	50,9	1%
Total	49 150	100,0	100%

Avec la croissance rapide de la population, le dispersement géographique des fiefs s'accroît et de nombreuses paroisses sont ouvertes sur le territoire québécois. En 1675, la région de Charlevoix est ouverte à la colonisation. Malgré sa modeste croissance démographique et un maigre 11 767 habitants, il est estimé qu'environ 15% des couples recensés à cette époque dans Charlevoix ont immigré dans la région actuelle du Saguenay–Lac-Saint-Jean ce qui représente environ 13 800

Charlevoisiens (entre 1852 et 1911) [130-132]. En raison de son éloignement géographique et accentué par la rudesse de l'hiver, les mouvements migratoires demeurent faibles dans les premières années de la colonisation de la région. Cette faible vague migratrice en provenance de la région de Charlevoix pourrait laisser croire que la population régionale présente un taux de consanguinité plus élevé que dans les régions ayant reçu des vagues d'immigration plus diversifiées, laissant place à ce que l'on appelle le paradigme Saguenéen. Toutefois, en calculant les coefficients de consanguinité et de parenté moyens des Saguenéens qui étaient respectivement de $17,7 \times 10^{-4}$ (avec $6,5 \times 10^{-4}$ chez le groupe contrôle) et $9,8 \times 10^{-4}$ ($1,8 \times 10^{-4}$ chez les contrôles), on remarque que la population régionale n'est pas plus homogène que dans les autres régions du Québec [131]. Le fait que certaines maladies monogéniques soient plus présentes dans la région serait dû au triple effet fondateur régional (augmentant ainsi l'homogénéité de la population de part de la faiblesse de son pool génétique initial) se reflétant ainsi par une perte notable de diversité allélique à certains loci. Le premier effet fondateur correspond à celui des premiers migrants du nord de la France établis en Nouvelle-France dans les débuts de la colonie. Dès 1675, les 599 fondateurs français ayant immigrés dans Charlevoix sur sept générations sont à l'origine de la deuxième perte de diversité allélique avec une population ayant passée de 599 habitants à plus de 18 000 en seulement 180 ans. C'est lorsque que certains de ces migrants se sont dirigés vers le Saguenay, s'y sont établis et ont commencé à former des familles nombreuses en peu de temps que le troisième effet fondateur a pris place [133]. Plusieurs chercheurs ont mis en évidence les conséquences de ces effets fondateurs sur la population régionale. Citons, par exemple, que seulement trois mutations seraient responsables de 94% des cas de fibrose kystique dans la région ou encore qu'une seule mutation homozygote serait la cause de 80% des cas de tyrosinémie héréditaire de type I [133-135]. La bonne connaissance de la structure génétique et migratoire de la population québécoise a permis d'identifier 22 maladies mendéliennes avec une prévalence accrue au Québec [131]. Ces allèles délétères connus dans la

population du Québec peuvent donc être utilisés pour évaluer certains paramètres en génétique des populations. C'est ainsi que la mutation dans le gène *FAH* (tyrosinémie héréditaire de type I) peut être employée pour évaluer les effets démographiques sur la diversité allélique interrégionale et que ceux des gènes de la β -thalassémie (*HBB*) et de la maladie de Tay-Sachs (*HEXA*) pour identifier des migrants ayant amené certaines maladies non communes dans une région particulière [131]. Quelques-uns des traits mendéliens les plus fréquents ainsi que leurs allèles pathogènes à pénétrance élevée sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9 Quelques traits mendéliens à prévalence et pénétrance plus élevée dans la population canadienne-française [tiré de 136]

Trait mendélien	Transmission	Prévalence ^a	Gènes	Variants
Ataxie spastique de type Charlevoix-Saguenay	Récessive	1/1952	<i>SACS</i>	c.6594delT c.5254C/T
Neuropathie sensitivomotrice avec ou sans agénésie du corps calleux	Récessive	1/2117	<i>SLC12A6</i>	c.2436delG c.1584-1585delCTinsG
Syndrome de Leigh de type canadien-français	Récessive	1/2178	<i>LRPPRC</i>	c.1119C/T
Tyrosinémie de type I	Récessive	1/1846	<i>FAH</i>	IVS12+5G/A
Rachitisme vitamino-dépendant de type I	Récessive	1/2916	<i>CYP27B1</i>	c.958delG
Dystrophie musculaire oculo-pharyngée	Dominante	>1/7500	<i>PABPN1</i>	Répétition (GCN) _n
Cystinose	Récessive	1/6237	<i>CTNS</i>	W138X, I133F
Dystrophie myotonique	Dominante	1/530	<i>Myotonine</i>	Répétition (GCN) _n
Hypercholestérolémie familiale	Dominante	1/122	<i>LDL-R</i>	del>15kb W66G
Fibrose kystique	Récessive	1/902	<i>CFTR</i>	delF508, L206W
Hémochromatose héréditaire	Récessive	1/71	<i>HFE</i>	C282Y, H63D

^a Dans la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean [136]

3.3 Cohorte d'asthme du Saguenay–Lac-Saint-Jean

La cohorte d'asthme du Saguenay–Lac-Saint-Jean (abrégé SLSJ) est composée de 1 394 individus identifiés via des probants asthmatiques et répartis dans 271 familles indépendantes réparties sur le territoire de la région situé au nord-est du Québec (Tableau 10). La population du SLSJ est caractérisée par une succession de trois effets fondateurs récents combinés avec une isolation géographique ce qui contribue à la rendre attrayante pour des études en génétique des populations [131, 133]. La cohorte d'asthme du SLSJ comprend une collection de plus de 75 caractéristiques phénotypiques variées (âge, statut respiratoire, sexe, mesures de biomarqueurs, etc.) collectées depuis 20 ans [137]. La composition par phénotypes des individus affectés de la cohorte est présentée dans le Tableau 11. Depuis sa mise en place en 1997, la cohorte a identifié 22 SNP liés aux phénotypes d'asthme, d'atopie et de rhinite, 11 autres SNP liés aux différents types cellulaires des leucocytes ainsi que 59 loci pangénomiques [137]. Deux loci se sont également démarqué soit le locus 5q31.1 associé à l'atopie ainsi que le locus 17q21.2 avec 7 SNP associés à l'asthme. Globalement, la cohorte d'asthme du SLSJ a grandement contribué à la caractérisation génétique d'une partie de la population régionale par l'entremise de plusieurs études scientifiques d'envergure [3, 138-143].

Tableau 10 Description des différents types de famille composant la cohorte d'asthme SLSJ

Nombre de familles nucléaires	484
Nombre de familles avec plus d'un enfant	151
Nombre de familles indépendantes	254
Nombre de familles avec plus de deux générations	131
Nombres de trios (parents et probants)	65

Tableau 11 Nombre d'individus affectés par famille et par phénotypes dans la cohorte d'asthme du SLSJ [tiré de 137]

Phenotype	Number of affected individuals per family												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	0	
AHR	102	48	19	7	3	1							74
Asthma	58	105	55	24	4	2	2	1	1				2
Allergy	49	70	65	35	12	3	3	1	2	1	1		12
Allergy with asthma	104	82	34	7	1	4							22
Rhinitis	90	56	34	9	4	2							59
Rhinitis with asthma	96	46	10	4	1								97
Atopic dermatitis (AD)	61	72	52	14	5	2	1	1	1				45
AD with asthma	94	62	12	6	2								78

Abbreviation: AHR, airway hyper-responsiveness.

3.4 Histoire démogénétique de la population canadienne anglaise

Le peuplement de ce qui est considéré aujourd'hui comme le « Canada anglophone » (correspondant aux provinces des maritimes ainsi que les provinces à l'ouest de l'Ontario) remonte à l'arrivée des réfugiés loyalistes après 1776 dans le territoire actuel de l'Ontario. En raison de différences culturelles et linguistiques, la population anglaise s'isole de la population québécoise et, ainsi, débute la migration des peuples anglais vers l'ouest canadien. Après la confédération canadienne de 1867, le Canada compte déjà deux colonies dans l'Ouest soit celle de Rivière rouge (Manitoba) et de la Colombie-Britannique [144]. En 1891, la population totale des provinces de l'ouest demeure significativement faible avec un maigre 350 000 habitants, représentant donc 7,2% de la population canadienne [145]. À la fin du siècle, avec l'essor de l'agriculture dans les prairies et une industrie forestière fleurissante en Colombie-Britannique, le peuplement des provinces de l'Ouest débute massivement. Le Canada entre dans une période d'immigration de masse et amorce le début du multiculturalisme canadien (Tableau 12). Aujourd'hui, les grands centres urbains canadiens ont une importante composante multiethnique. Ainsi, 19% de la population de Toronto et de sa région métropolitaine sont d'une autre origine que canadienne, 45% de Vancouver, 22% d'Edmonton et 20% de Winnipeg soulignant donc l'apport des populations migrantes sur le Canada contemporain [146].

Tableau 12 Origine des immigrants venus s'établir au Canada au 20^e siècle [tiré de 145]

Origine	1900-1910	1911-1914	1919-1921	1921-1931
Angleterre et Irlande	372 000	283 000	130 000	308 000
États-Unis	134 000	80 000	47 000	87 000
Terre-Neuve	6 000	4 000	3 000	8 000
Europe slave	119 000	83 000	8 000	201 000
Scandinavie	28 000	15 000	4 000	56 000
Italie	13 000	12 000	6 000	14 000
Allemagne	8 000	5 000	-	19 000
Chine	13 000	11 000	3 000	4 000
Autres*	49 000	31 000	14 000	52 000
Total	742 000	523 000	215 000	749 000

*Autriche, Belgique, Grèce, Pays-Bas, France, Inde et Japon

3.4 Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study – Cohorte CHILD

La cohorte *Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study* (www.childstudy.ca) abrégée CHILD est une cohorte de naissance basée sur des femmes enceintes dans quatre villes des provinces du Canada anglais soit Vancouver (Colombie-Britannique), Edmonton (Alberta), Winnipeg (Manitoba) et Toronto (Ontario) regroupant ainsi 3624 familles [147]. Les enfants sont suivis de leur naissance jusqu'à l'âge de 5 ans via des examens par des médecins affiliés ainsi que des questionnaires médicaux durant la grossesse et à 3, 6, 12, 18, 24, 30 mois ainsi qu'à 3, 4 et 5 ans [147]. Des échantillons sanguin, urinaire, nasal, fécal ainsi que de lait maternel ont été recueillis pour former une collection biologique de 3 542 enfants. L'environnement proximal dans lequel les enfants ont grandi a également été évalué par l'entremise de prélèvements effectués à la maison lorsqu'ils ont atteint l'âge de 3-4 mois. La cohorte CHILD possède également une forte composante multiculturelle avec 27% des mères et 26% des pères n'étant pas d'origine caucasienne. Le profil démographique, ethnique et socio-économique des parents est présenté dans le Tableau 13. La cohorte CHILD a ainsi contribué à mieux comprendre l'interaction entre les composantes génétiques et environnementales dans l'asthme et les maladies atopiques ainsi que dans le rôle du microbiote intestinal [148].

Tableau 13 Caractéristiques des parents participants dans la cohorte CHILD [tiré de 147]

	Éléments évalués (écart-type)	Côté maternel	Côté paternel
	Âge de grossesse moyen	26,7 (6,3)	-
	Âge moyen	32,3 (4,7)	33,8 (5,6)
Ethnicité	Caucasien	2532 (72,9)	2536 (73,7)
	Asie du Sud-Est	428 (12,3)	343 (10,0)
	Asie du Sud	91 (2,6)	106 (3,1)
	Premières nations	177 (5,1)	145 (4,2)
	Noir	77 (2,2)	110 (3,2)
	Autres	161 (4,6)	174 (3,2)
	Inconnu	6 (0,2)	29 (0,8)
	Scolarité	Secondaire et moins	295 (8,7)
Collégial et universitaire		2443 (72,2)	2151 (63,1)
Postsecondaire		647 (19,1)	756 (22,2)
Statut de santé	Asthme	760/3424	547/3000
	Allergies	2832/3425	2094/3000
	Atopie	1768/3073	1657/2432
	Diabète gestationnel	115/3475	-