

ANNE-CAROLINE TREMBLAY

**ÉTUDE GÉNÉALOGIQUE D'INDIVIDUS ATTEINTS
DE MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES
NON-SPÉCIFIQUES DE L'INTESTIN**

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

SEPTEMBRE 2004



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 mémoire s'insère dans le cadre d'un programme de recherche visant à identifier des loci génétiques jouant un rôle dans le développement des maladies inflammatoires de l'intestin. Le principal objectif de notre étude est de mieux comprendre la composante génétique dans l'étiologie des maladies inflammatoires de l'intestin. Ceci sera fait à l'aide de la reconstitution et de l'analyse des généalogies ascendantes d'individus atteints et non atteints, recrutés dans la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean. Notre cohorte est composée de 49 personnes, dont 23 ont la colite ulcéreuse et 26 la maladie de Crohn. Le groupe témoin, est composé de 49 personnes. Nos analyses montrent des coefficients d'apparentement plus élevés chez les proposants non-fumeurs et chez ceux ayant la colite ulcéreuse. Les coefficients de consanguinité sont aussi plus élevés chez les proposants ayant une histoire familiale de maladies inflammatoires de l'intestin et chez ceux qui présentent des manifestations extra-intestinales. Finalement, cette étude nous permet de conclure qu'il y a probablement un facteur génétique dans les maladies inflammatoires de l'intestin et que ce facteur pourrait avoir des composantes récessives et dominantes.

Avant-propos

Je tiens principalement à remercier ma directrice de maîtrise, Dr Hélène Vézina, qui a orienté mes recherches, pour son aide, sa patience et sa compréhension.

Je veux également remercier Mme Jocelyne Tremblay, infirmière de recherche au complexe hospitalier de la Sagamie, et le Dr Gilles Lapointe pour leur collaboration et leur aide lors de mes recherches.

Je voudrais aussi remercier l'équipe du Projet BALSAC, plus spécialement Mme Michèle Jomphe et M. France Néron, qui m'ont aidée lors des reconstitutions et des analyses généalogiques, ainsi que M. Louis Houde, professeur à l'UQAC, pour les calculs des coefficients d'apparentement.

Finalement, je tiens à remercier ma famille qui m'a encouragée tout au long de ce projet, Mme Jeannine Choquette, Mlle Julie Savard pour leur aide, et toutes les personnes qui ont contribué à ce projet de près ou de loin.

Table des matières

| | |
|--|------------|
| RÉSUMÉ | II |
| AVANT-PROPOS | III |
| TABLE DES MATIÈRES | IV |
| LISTE DES TABLEAUX | VII |
| LISTE DES FIGURES | X |
| INTRODUCTION | 1 |
| CHAPITRE 1 : PRÉSENTATION DU SUJET ET RECENSION DES ÉCRITS. | 4 |
| 1.1 LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN | 4 |
| 1.1.1 <i>La maladie de Crohn</i> | 5 |
| 1.1.2 <i>La colite ulcéreuse</i> | 7 |
| 1.2 FACTEURS DE RISQUE | 9 |
| 1.2.1 <i>L'âge</i> | 10 |
| 1.2.2 <i>Le sexe</i> | 10 |
| 1.2.3 <i>Le groupe ethnique</i> | 11 |
| 1.2.4 <i>Le statut de fumeur</i> | 11 |
| 1.2.5 <i>La prise de contraceptif</i> | 13 |
| 1.2.6 <i>L'histoire familiale</i> | 13 |
| 1.3 AUTRES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LA PATHOLOGIE | 14 |
| 1.3.1 <i>La profession</i> | 14 |
| 1.3.2 <i>Le régime alimentaire</i> | 14 |
| 1.4 ÉTUDES DE PRÉVALENCE FAMILIALE | 15 |
| 1.5 ÉTUDES GÉNÉTIQUES | 17 |
| 1.5.1 <i>Études sur les chromosomes de susceptibilité</i> | 18 |
| 1.5.2 <i>Études sur les gènes candidats</i> | 19 |
| 1.6 LA POPULATION DU SAGUENAY-LAC-SAINT-JEAN | 23 |
| 1.7 ÉTUDES GÉNÉALOGIQUES DES TRAITS COMPLEXES | 24 |
| 1.8 PROJET MULTICENTRIQUE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE | 28 |
| CHAPITRE 2 : DONNÉES ET MÉTHODOLOGIE | 31 |

| | | |
|--------------------------------------|--|-----------|
| 2.1 | LA SÉLECTION DES SUJETS..... | 31 |
| 2.1.1 | <i>Le recrutement</i> | 31 |
| 2.1.2 | <i>Échantillon global</i> | 32 |
| 2.1.3 | <i>Les sous-groupes</i> | 34 |
| 2.1.4 | <i>Groupe témoin</i> | 35 |
| 2.2 | LES RECONSTITUTIONS GÉNÉALOGIQUES..... | 35 |
| 2.3 | LES ANALYSES GÉNÉALOGIQUES..... | 37 |
| 2.3.1 | <i>Les analyses descriptives</i> | 37 |
| 2.3.1.1 | La complétude..... | 37 |
| 2.3.1.2 | L'implexe des ascendants..... | 38 |
| 2.3.1.3 | La profondeur généalogique..... | 39 |
| 2.3.2 | <i>Les analyses démogénétiques</i> | 40 |
| 2.3.2.1 | L'occurrence et le recouvrement des ancêtres..... | 40 |
| 2.3.2.2 | La contribution génétique..... | 40 |
| 2.3.2.3 | L'apparentement..... | 41 |
| 2.3.2.4 | La consanguinité..... | 44 |
| 2.3.2.5 | Recherche et identification des ancêtres communs..... | 45 |
| 2.4 | FORMATION DES SOUS-GROUPES..... | 46 |
| 2.5 | ANALYSES STATISTIQUES..... | 48 |
| 2.5.1 | <i>Intervalle de confiance des coefficients de consanguinité</i> | 48 |
| 2.5.2 | <i>Intervalle de confiance des coefficients d'apparentement</i> | 49 |
| 2.5.3 | <i>Autres tests statistiques</i> | 49 |
| CHAPITRE 3 : RÉSULTATS | | 50 |
| 3.1 | ANALYSES DESCRIPTIVES..... | 50 |
| 3.1.1 | <i>La complétude</i> | 50 |
| 3.1.2 | <i>L'implexe des ascendants</i> | 53 |
| 3.1.3 | <i>La profondeur généalogique</i> | 56 |
| 3.2 | ANALYSES DÉMOGÉNÉTIQUES..... | 56 |
| 3.2.1 | <i>L'occurrence des ancêtres</i> | 56 |
| 3.2.2 | <i>Le recouvrement des ancêtres</i> | 59 |
| 3.2.3 | <i>La contribution génétique</i> | 61 |
| 3.2.4 | <i>L'apparentement</i> | 67 |
| 3.2.5 | <i>La consanguinité</i> | 73 |
| 3.3 | ANALYSE PAR SOUS-GROUPE..... | 79 |
| 3.3.1 | <i>L'histoire familiale</i> | 79 |
| 3.3.2 | <i>Le statut de fumeur</i> | 80 |
| 3.3.3 | <i>Les symptômes extra-intestinaux</i> | 80 |
| 3.3.4 | <i>Analyse de l'apparentement au sein des sous-groupes</i> | 81 |
| 3.3.5 | <i>Analyse de la consanguinité au sein des sous-groupes</i> | 83 |
| CHAPITRE 4 : DISCUSSION | | 87 |
| 4.1 | INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS..... | 87 |
| 4.1.1 | <i>Analyses généalogiques</i> | 87 |
| 4.1.2 | <i>Analyses démogénétiques</i> | 89 |
| 4.1.3 | <i>Analyses des sous-groupes</i> | 91 |

| | |
|---|------------|
| 4.1.3.1 L'histoire familiale | 91 |
| 4.1.3.2 Le statut de fumeur | 92 |
| 4.1.3.3 Les manifestations de symptômes extra-intestinaux..... | 92 |
| 4.2 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS..... | 93 |
| CONCLUSION..... | 97 |
| BIBLIOGRAPHIE | 99 |
| ANNEXE A : GLOSSAIRE..... | 109 |
| ANNEXE B : CERTIFICAT DE DÉONTOLOGIE | 113 |
| ANNEXE C : FORMULAIRE D'INFORMATION POUR LES PARTICIPANTS ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE PARTICIPATION À UN PROJET DE RECHERCHE GÉNÉTIQUE..... | 115 |
| ANNEXE D : COMPLÉTUDES, COMPLÉTUDES CUMULÉES, COMPLÉTUDES RELATIVES ET IMPLEXES | 124 |
| ANNEXE E : PROFONDEUR GÉNÉALOGIQUE MOYENNE..... | 131 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 2.1 : Relation de parenté selon le degré de génération | 44 |
| Tableau 3.1 : Occurrence de l'ensemble des ancêtres des proposants et de ceux de leurs témoins en pourcentage..... | 57 |
| Tableau 3.2 : Occurrence des ancêtres des proposants atteints de la maladie de Crohn et de ceux de leurs témoins en pourcentage. | 58 |
| Tableau 3.3 : Occurrence des ancêtres des proposants atteints de colite ulcéreuse et de ceux de leurs témoins en pourcentage. | 58 |
| Tableau 3.4 : Recouvrement de l'ensemble des ancêtres des proposants et de leurs témoins en pourcentage..... | 60 |
| Tableau 3.5 : Recouvrement de l'ensemble des ancêtres des proposants atteints de la maladie de Crohn et de leurs témoins en pourcentage..... | 60 |
| Tableau 3.6 : Recouvrement de l'ensemble des ancêtres des proposants atteints de la colite ulcéreuse et de leurs témoins en pourcentage..... | 61 |
| Tableau 3.7 : Comparaison du recouvrement et de la contribution génétique des 14 ancêtres communs aux 48 ascendances de nos proposants. | 67 |
| Tableau 3.8 : Coefficients d'apparentement moyens des proposants et des témoins selon le nombre de générations couvertes (n=1176 paires). | 68 |
| Tableau 3.9 : Coefficients d'apparentement moyens des proposants atteints de la maladie de Crohn et des témoins selon le nombre de générations couvertes..... | 69 |
| Tableau 3.10 : Coefficients d'apparentement moyens des proposants atteints de la colite ulcéreuse et des témoins selon le nombre de générations couvertes..... | 70 |

| | |
|---|----|
| Tableau 3.11 : Coefficients d'apparentement moyens et écarts types des proposants et des témoins pour la profondeur maximale (ou 12 ^e génération). | 72 |
| Tableau 3.12 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants et des témoins selon le nombre de générations couvertes. | 74 |
| Tableau 3.13 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants du groupe de la maladie de Crohn et des témoins selon le nombre de générations couvertes..... | 75 |
| Tableau 3.14 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants du groupe de la colite ulcéreuse et des témoins selon le nombre de générations couvertes..... | 75 |
| Tableau 3.15 : Coefficients de consanguinité moyens et écarts types des proposants et des témoins pour les différentes générations couvertes. .. | 77 |
| Tableau 3.16 : Coefficients de consanguinité moyens et écarts types du groupe de la maladie de Crohn et de ses témoins pour les différentes générations couvertes..... | 77 |
| Tableau 3.17 : Coefficients de consanguinité moyens et écarts types du groupe de la colite ulcéreuse et de ses témoins pour les différentes générations couvertes..... | 77 |
| Tableau 3.18 : Coefficients d'apparentement moyens des proposants avec une histoire familiale ou non selon le nombre de générations couvertes. | 82 |
| Tableau 3.19 : Coefficients d'apparentement moyens des proposants fumeurs et non-fumeurs selon le nombre de générations couvertes..... | 82 |
| Tableau 3.20 : Coefficients d'apparentement moyens des proposants avec manifestations extra-intestinales et sans manifestation extra-intestinale selon le nombre de générations couvertes..... | 82 |
| Tableau 3.21 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants avec une histoire familiale ou non selon le nombre de générations couvertes. | 84 |
| Tableau 3.22 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants fumeurs et non-fumeurs selon le nombre de générations couvertes..... | 84 |
| Tableau 3.23 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants avec manifestations extra-intestinales et sans manifestation extra-intestinale selon le nombre de générations couvertes..... | 85 |

| | |
|---|-----|
| Tableau Annexe D1 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour l'ensemble des proposants..... | 125 |
| Tableau Annexe D2 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour le groupe des témoins..... | 126 |
| Tableau Annexe D3 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour le sous-groupe des proposants ayant la maladie de Crohn. | 127 |
| Tableau Annexe D4 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour le sous-groupe de témoins associés au sous-groupe de la maladie de Crohn. | 128 |
| Tableau Annexe D5 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour le sous-groupe des proposants ayant la colite ulcéreuse..... | 129 |
| Tableau Annexe D6 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour le sous-groupe de témoins associés au sous-groupe de la colite ulcéreuse. | 130 |
| Tableau Annexe E1 : Profondeur généalogique moyenne pour chacune des généalogies reconstituées | 132 |
| Tableau Annexe E1 (suite) : Profondeur généalogique moyenne pour chacune des généalogies reconstituées | 133 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1.1 : Structure de base de la paroi de l'intestin grêle qui se compose de quatre couches : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse (Microsoft, 1997). | 7 |
| Figure 1.2 : Structure de base de la paroi du côlon, il entoure l'intestin grêle sur trois côtés et s'étend de la valve iléo-caecale à l'an us (Microsoft, 1997). | 9 |
| Figure 2.1 : Distribution des proposants selon leur sexe et leur âge en 2002 | 33 |
| Figure 2.2 : Distribution des proposants selon leur maladie, leur sexe et leur âge en l'an 2002. | 34 |
| Figure 3.1 : Complétudes des généalogies des proposants et des témoins selon la génération..... | 51 |
| Figure 3.2 : Complétudes des généalogies des proposants atteints de la maladie de Crohn et des témoins qui y sont associés selon la génération. | 52 |
| Figure 3.3 : Complétudes des généalogies des proposants atteints de la colite ulcéreuse et des témoins qui y sont associés selon la génération. | 52 |
| Figure 3.4 : Implexe des généalogies des proposants et des témoins. | 54 |
| Figure 3.5 : Implexe des généalogies des proposants atteints de la maladie de Crohn et des témoins qui y sont associés. | 55 |
| Figure 3.6 : Implexe pour le sous-groupe des proposants atteints de la colite ulcéreuse et des témoins qui y sont associés. | 55 |
| Figure 3.7 : Contribution génétique totale des ancêtres qui recouvrent 70% et plus des ascendances des proposants, soit 34 ascendances et plus..... | 62 |

Figure 3.8 :Différence de la contribution génétique totale d'un ancêtre chez les proposants et les témoins. 63

Figure 3.9 :Contribution génétique totale des ancêtres qui recouvrent 70% et plus des ascendances des proposants atteints de la maladie de Crohn et de leurs témoins..... 64

Figure 3.10 :Contribution génétique totale des ancêtres qui recouvrent 70% et plus des ascendances des proposants atteints de la colite ulcéreuse et de leurs témoins..... 65

Figure 3.11 : Différence de contribution génétique des ancêtres communs entre les deux sous-groupes des proposants et leurs témoins..... 66

Figure 3.12 : Coefficients moyens d'apparentement des proposants et des témoins. 71

Figure 3.13 : Intervalles de confiance à 95% des coefficients moyens d'apparentement des différents groupes étudiés à la génération maximale. 73

Figure 3.14 : Coefficients moyens de consanguinité des différents groupes pour les générations observées 76

Figure 3.15 : Intervalles de confiance à 95% des coefficients de consanguinité moyens des différents groupes étudiés à la génération maximale. 78

Figure 3.16 : L'histoire familiale selon les différents diagnostics. 79

Figure 3.17 : Proportion des proposants selon leur statut de fumeur pour les différents diagnostics. 80

Figure 3.18 : Proportion des proposants manifestant des symptômes extra-intestinaux selon leur diagnostic..... 81

Figure 3,19 : Coefficients moyens d'apparentement des différents groupes de facteurs de risque pour les générations observées 83

Figure 3.20 : Coefficients de consanguinité moyens des différents groupes de facteurs de risque selon les générations observées. 86

Introduction

Les maladies inflammatoires de l'intestin dont il est question dans la présente étude sont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Les manifestations de ces maladies sont quelque peu différentes. La maladie de Crohn s'attaque plus souvent à l'iléon ou au colon ; mais on la retrouve aussi dans tout le reste du système digestif. La colite ulcéreuse, quant à elle, commence dans le rectum et remonte vers le colon (FCMII, 1997).

Les maladies inflammatoires de l'intestin existent partout dans le monde ; mais on les retrouve surtout en Amérique du Nord et en Europe septentrionale. En effet, la colite ulcéreuse présente une incidence de 5 à 15 personnes par 100 000 habitants par année aux États-Unis et en Europe du Nord-Ouest (Ngô, 1997). On estime le nombre de personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin à 100 000 au Canada et à plus d'un million aux États-Unis. Selon la Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin, le Canada se situe parmi les pays ayant une des prévalences les plus élevées au monde (FCMII, 1997). À ce sujet, une étude sur l'incidence et la prévalence de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse a été effectuée au Manitoba en 1994. Selon cette étude, au Manitoba, l'incidence de la maladie de Crohn et celle de la colite ulcéreuse sont respectivement de 14,6 cas et de 14,3 cas, par 100 000 personnes, par année (Bernstein & al., 1999). Pour ce qui est de la prévalence les résultats sont de 198,5 cas pour la maladie de Crohn et de 169,7 cas pour la colite ulcéreuse, par 100 000 habitants, par année (Bernstein & al., 1999).

Les maladies inflammatoires de l'intestin sont des maladies très peu connues. Sur le plan génétique, ce sont des maladies complexes, puisqu'elles ne suivent pas les lois de la ségrégation mendélienne. Elles semblent associées à une combinaison de gènes ou à leur action conjuguée. D'ailleurs, plusieurs gènes sont aujourd'hui associés aux maladies inflammatoires de l'intestin.

Ce projet de recherche a pour principal objectif d'analyser les généalogies des proposants atteints de maladies inflammatoires de l'intestin et de les comparer avec celles d'un groupe témoin. Ce projet s'insère dans un programme de recherche sur les maladies complexes visant à identifier un locus génétique majeur. En raison de ses caractéristiques démogénétiques, la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean a été utilisée lors de cette étude. Cette population présente des traits d'homogénéité génétique résultant d'un effet fondateur (Bouchard & DeBraekeleer, 1991).

Ce mémoire comporte quatre parties. Le premier chapitre présente une description des maladies inflammatoires de l'intestin, ainsi qu'un aperçu des différentes recherches sur ce sujet. Il comprend aussi une revue des différentes études généalogiques sur les maladies héréditaires de la population québécoise. On y retrouve également, la problématique de notre étude, ses objectifs et une description de la population du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Le deuxième chapitre expose la méthodologie utilisée lors de cette étude. Ce chapitre présente une description de notre échantillon, ainsi que la

méthode utilisée pour la reconstitution généalogique et l'analyse de ces généalogies.

Le troisième chapitre consiste en une présentation des résultats ainsi qu'une brève description de ceux-ci. On y retrouve les caractéristiques généalogiques telles que la complétude, l'implexe, la profondeur et les résultats des analyses démogénétiques (comme l'occurrence, le recouvrement, la contribution génétique, ainsi que les coefficients d'apparentement et de consanguinité). Y figurent aussi les caractéristiques généalogiques des sous-groupes formés selon différents facteurs de risque.

Finalement, le dernier chapitre présente l'analyse et l'interprétation des résultats, de même qu'un retour sur nos hypothèses de travail ainsi que sur la littérature.

CHAPITRE 1

PRÉSENTATION DU SUJET ET RECENSION DES ÉCRITS

1.1 Les maladies inflammatoires de l'intestin

Les maladies inflammatoires de l'intestin touchent tout le système digestif de la bouche au rectum. Elles provoquent une inflammation des tissus et peuvent causer la formation d'abcès ou de fissures. Les maladies inflammatoires de l'intestin dont il est question dans la présente étude sont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (FCMII, 1997).

Certains patients sont complètement asymptomatiques et n'apparaissent pas dans les statistiques de prévalence et d'incidence. De plus, il n'y a pas de critères universels précis pour poser un diagnostic. (Targan & Shanahan, 1994). Trois critères, parmi lesquels un seul est nécessaire pour établir un diagnostic, ont été définis au Japon sans toutefois obtenir de consensus (Yao & al., 2000).

Ces critères sont 1) un ulcère longitudinal ou une diminution de la lumière induite par un ulcère longitudinal ou un patron « cobblestone » ; 2) de petites ulcérations intestinales aphteuses arrangées de façon longitudinale, présentes depuis au moins trois

mois avec des granulomes ; et 3) plusieurs petites ulcérations aphteuses dans le haut et le bas du tube digestif, pas nécessairement arrangées longitudinalement, présentes depuis au moins trois mois avec des granulomes (Yao & al., 2000, p.s85) (Traduction).

Les maladies inflammatoires de l'intestin sont donc des maladies imprévisibles tant par la fréquence, la gravité et la durée des crises que par les symptômes qui varient considérablement d'une personne à une autre (Domart & Bourneuf, 1981). Elles sont aussi souvent difficiles à différencier l'une de l'autre.

1.1.1 La maladie de Crohn

En 1913 T.K. Daziel décrit neuf cas de patients souffrant de violentes douleurs abdominales (Horowitz & Lien, 1997). Deux parmi ceux-ci vont mourir. Daziel fait alors des recherches pathologiques et trouve une cellule géante qu'il va identifier comme étant la même que dans la maladie de Johne, qui est une maladie du bétail entérique produite par *Mycobacterium tuberculosis* (Horowitz & Lien, 1997). Les maladies inflammatoires de l'iléon étaient alors considérées comme tuberculeuses (Baumer, 1997).

Puis en 1932, Burril B. Crohn, qui a donné son nom à la maladie, ainsi que ses collègues ont décrit quatorze cas de l'affection (Baumer, 1997). Ce sont ces descriptions qui ont mis un terme à l'hypothèse de l'origine tuberculeuse et permirent de différencier les maladies inflammatoires de

l'intestin de la tuberculose intestinale. Ces descriptions des lésions étaient très complètes et peu de nouveautés y ont été apportées jusqu'à aujourd'hui (Horowitz & Lien, 1997).

La maladie de Crohn se retrouve également sous le nom de colite de Crohn ou iléite. Elle s'attaque plus souvent à l'iléon ou au côlon, mais on la retrouve aussi dans tout le reste du système digestif, soit de la cavité buccale à l'anus (FCMII, 1997).

Les symptômes de la maladie de Crohn comportent des crampes abdominales, de la diarrhée, une perte de poids et de la fièvre. On peut aussi observer certains signes de la maladie comme des fistules, des fissures ou des abcès dans la région de l'anus ou intra-abdominale, de l'asthénie, de l'anorexie, des vomissements, des ulcères ou des occlusions intestinales en plus de manifestations extra-intestinales (manifestations articulaires, cutanées, oculaires, hépatobiliaires ou urinaires). L'expression de la maladie de Crohn est très variée (Baumer, 1997).

Lors de fissures ou de fistules, l'affection s'attaque aux trois couches muqueuses de l'intestin (figure 1.1) et elle peut même les perforer. Les muqueuses se défendent et produisent de l'inflammation. Il se forme alors un abcès qui va naturellement chercher à se vider. Il peut se vider par la peau (par une cicatrice) ou dans un organe creux comme la vessie, le tube digestif ou encore le vagin chez la femme. Il peut y avoir aussi une communication anormale d'un segment du tube digestif à un autre organe qui est due à une ulcération intestinale profonde ou fistule (Baumer, 1997).

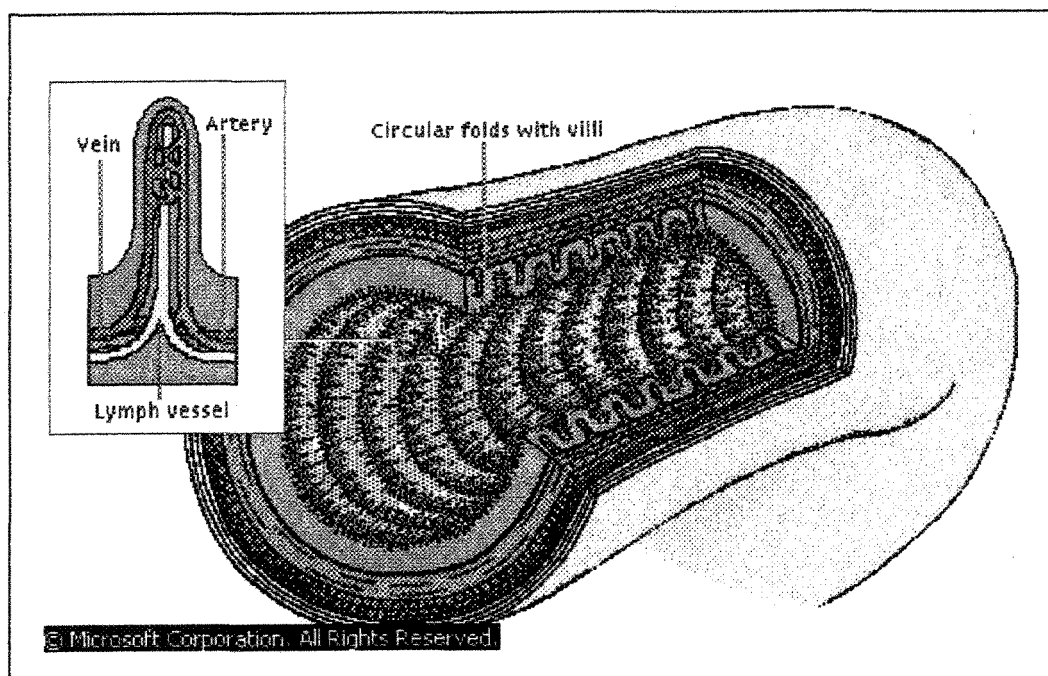


Figure 1.1 : Structure de base de la paroi de l'intestin grêle qui se compose de quatre couches : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse (Microsoft, 1997).

Aucun traitement ni intervention chirurgicale ne peut guérir la maladie de Crohn. Ceux-ci ne permettent qu'une éventuelle rémission. Les médicaments, tout au plus, réduisent l'inflammation et les symptômes de la maladie, et permettent de traiter les complications. Les interventions chirurgicales sont prodiguées en dernier recours seulement (FCMII, 1997).

1.1.2 La colite ulcéreuse

La colite ulcéreuse a été décrite pour la première fois à la fin du XIXe siècle, époque qui coïncide avec un profond changement dans les habitudes alimentaires en Occident. En effet, la consommation de céréales,

riches en fibres, a diminué au profit de la consommation d'aliments riches en sucres et en protéines. Cette hypothèse sur l'alimentation n'a néanmoins jamais été confirmée. D'autres ont proposé des hypothèses reliées à des causes infectieuses (bactériologiques) ou à des facteurs environnementaux, ces hypothèses n'ont toutefois pas été confirmées non plus (Ngô, 1998). De plus, certains faits, comme les formes familiales de recto-colites hémorragiques, l'association avec des maladies à prédisposition génétique et certaines constatations épidémiologiques, suggèrent la contribution du patrimoine génétique comme facteur étiologique dans les maladies inflammatoires de l'intestin (Ngô, 1998).

La colite ulcéreuse commence au rectum et remonte vers le côlon contrairement à la maladie de Crohn qui attaque tout le système digestif. On la retrouve aussi sous le nom de recto-colique (FCMII, 1997). Les principaux symptômes de la colite ulcéreuse sont une diarrhée sanglante, des crampes abdominales, de la fièvre et de l'anémie. Comme pour la maladie de Crohn il peut y avoir des symptômes extra-intestinaux (Domart & Bourneuf, 1981).

Contrairement à la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse ne s'attaque qu'à la couche interne du côlon (figure 1.2) et il est rare qu'il y ait perforation. La colite ulcéreuse peut généralement être contrôlée à l'aide de médicaments et la maladie peut être éliminée complètement grâce à une intervention chirurgicale. Cette intervention consiste en l'extraction du côlon et en son remplacement par une stomie (FCMII, 1997).

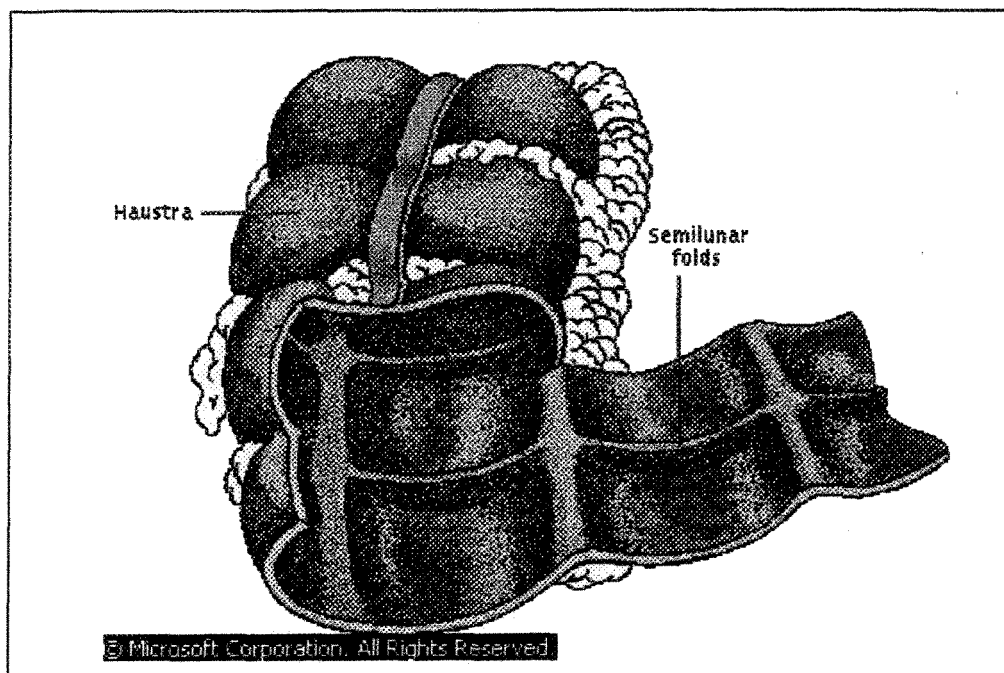


Figure 1.2 : Structure de base de la paroi du côlon, il entoure l'intestin grêle sur trois côtés et s'étend de la valve iléo-caecale à l'anus (Microsoft, 1997).

1.2 Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque associés aux maladies inflammatoires de l'intestin ont été étudiés. Les principaux sont l'âge, le sexe, le groupe ethnique, le statut de fumeur, la prise de contraceptif et l'histoire familiale.

1.2.1 L'âge

Les maladies inflammatoires de l'intestin touchent plus souvent les jeunes de 15 à 35 ans, mais elles peuvent apparaître à tout âge. La colite ulcéreuse a aussi une recrudescence de nouveaux cas après 50 ans (Berk & Bockus, 1985). Selon Ekbohm et Adami (1992), l'âge de la manifestation de la maladie varie d'une étude à une autre, mais il constituerait un facteur de risque pour les gens âgés de 20 et 40 ans. Ces chercheurs ont aussi remarqué une légère augmentation de cas de colite ulcéreuse vers l'âge de 60 ans. Ils expliquent cette situation par le fait que leurs études ont eu comme base les hôpitaux et que les cas plus légers ne s'y présentent pas au début de la maladie. Par conséquent, la maladie n'est diagnostiquée que tardivement et les patients ne sont recensés que rendus à un âge très avancé (Ekbohm & Adami, 1992).

1.2.2 Le sexe

Lorsqu'on considère les deux maladies conjointement, le risque de développer la maladie est semblable que l'on soit un homme ou une femme. Toutefois, on observe une différence selon la maladie. Ainsi, les femmes semblent développer de 20 à 30% plus souvent la maladie de Crohn que les hommes, tandis que les hommes ont une légère prédominance pour la colite ulcéreuse (Targan & Shanahan, 1994).

1.2.3 Le groupe ethnique

On observe que les juifs, où qu'ils vivent, ont une incidence et un risque plus élevé que les autres groupes ethniques (Targan & Shanahan, 1994). Selon les régions du globe, l'incidence est de trois à six fois plus élevée chez les juifs par rapport aux non-juifs (Berk & Bockus, 1985). Dans le même ordre d'idée, une étude a été effectuée par Montgomery et al. sur une cohorte de 8432 personnes de 26 ans, nées en Angleterre, entre le 5 et le 11 avril 1970. Cet étude souligne que les jeunes Asiatiques nés en Angleterre ont un risque significativement plus élevé de développer une maladie inflammatoire de l'intestin que la population européenne indigène (Montgomery & al., 1999). Une autre étude faite par Lee et ses collègues (2000), sur les différences raciales de la prévalence de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn à Singapour, montre que la prévalence pour la colite ulcéreuse des Indiens est 2,9 fois plus élevée que celle des Chinois (Lee & al., 2000). En effet, la prévalence des Indiens de Singapour pour la colite ulcéreuse est de 16,2 pour 100 000, tandis que celle des Chinois est de six pour 100 000 et celle des Malaisiens est de sept pour 100 000 (Lee & al., 2000). Cette différence n'a pas été observée pour la maladie de Crohn (Lee & al., 2000). Finalement, des études américaines montrent que le risque d'avoir une maladie inflammatoire de l'intestin est plus faible pour les Américains noirs et les Amérindiens que pour les Américains caucasiens (Berk & Bockus, 1985).

1.2.4 Le statut de fumeur

Entre 1984 et 1997, plusieurs études ont cherché à démontrer l'évidence d'un effet positif ou négatif de la cigarette sur les maladies

inflammatoires de l'intestin. Les résultats indiquent que la cigarette a une association négative avec la colite ulcéreuse, mais une association positive avec la maladie de Crohn (Cottone & al., 1998). En d'autres termes, le fait de fumer diminue le risque de développer une colite ulcéreuse, mais augmente le risque pour la maladie de Crohn (Ekbom & Adami, 1992).

Les patients qui fument ou se remettent à fumer auraient une forme moins sévère de colite ulcéreuse. Le tabagisme pourrait donc avoir un effet protecteur sur la colite ulcéreuse. Toutefois, les ex-fumeurs souffrant de colite ulcéreuse courent un risque plus élevé (de 1,7 fois) de développer la colite ulcéreuse que les non-fumeurs (Targan & Shanahan, 1994). En conséquence, le tabac diminue le risque de développer une colite ulcéreuse ainsi que la récurrence des crises chez les patients atteints de colite ulcéreuse.

Lorsque le patient est atteint de la maladie de Crohn, la situation inverse se présente. En effet, le fait de fumer augmente le risque de développer la maladie. Cela augmenterait aussi de quatre fois la récurrence des crises (Targan & Shanahan, 1994).

Des études sur la fumée secondaire ont aussi été réalisées puisque les maladies inflammatoires de l'intestin touchent des personnes d'un très jeune âge qui ne fument pas. Toutes ces études ont montré que l'effet est plutôt protecteur quant au risque de développer la colite ulcéreuse (Cottone & al., 1998). Par contre, on note une augmentation du risque de développer la maladie de Crohn chez les personnes qui ont été exposées à la fumée de cigarette durant leur enfance.

1.2.5 La prise de contraceptif

Le risque de développer une maladie inflammatoire de l'intestin augmenterait avec le nombre d'années d'utilisation d'anovulants (Targan & Shanahan, 1994). Entre 1970 et 1980, huit cas d'association entre l'usage de contraceptifs oraux et l'apparition d'une maladie inflammatoire de l'intestin ont été décrits. Depuis, cinq autres études ont observé la même association. Dans ces cinq études, l'apparition de la maladie de Crohn a suivi l'usage récent d'un contraceptif oral. De plus, l'utilisation prolongée d'anovulants augmente de plus en plus le risque de développer des maladies inflammatoires de l'intestin (Ekbohm & Adami, 1992). Ce risque est de 2,5 fois plus élevé lorsqu'une femme prend la pilule depuis plus de deux ans pour la colite ulcéreuse et de 1,7 fois plus élevé dans le cas de la maladie de Crohn (Targan & Shanahan, 1994).

1.2.6 L'histoire familiale

Une histoire familiale de maladies inflammatoires de l'intestin est le plus important facteur de risque de développement de la maladie. En effet, l'histoire familiale suggère une prédisposition génétique aux maladies inflammatoires de l'intestin (Hugot & al., 1999). Le diagnostic de maladie inflammatoire de l'intestin chez un proposant augmente la probabilité d'un diagnostic de maladie inflammatoire de l'intestin chez un membre de la famille (Reed, 1992). Plusieurs autres études confirment le risque associé à l'histoire familiale (Carbonnel & al., 1999 ; Meucci & al., 1992 ; Russel & al., 1997).

1.3 Autres facteurs susceptibles d'influencer la pathologie

1.3.1 La profession

En Allemagne et en Angleterre, les résultats de plusieurs recherches suggèrent que la mortalité due aux maladies inflammatoires de l'intestin soit basse dans les professions associées à l'effort physique et à une classe sociale moins favorisée (Targan & Shanahan, 1994). Par contre, une mortalité plus élevée est associée aux professions sédentaires et aux occupations intérieures (Targan & Shanahan, 1994). Cette hypothèse s'accorde avec la distribution géographique des maladies inflammatoires de l'intestin qui sont plus communes dans les climats du nord où les gens passent plus de temps à l'intérieur (Targan & Shanahan, 1994). Selon Ekblom et Adami (1992), les résultats des études reliées à la profession sont très contradictoires. Les statuts socio-économiques, qu'ils soient élevés ou non, ont tous les deux été associés à une augmentation de l'incidence des maladies inflammatoires de l'intestin. Cependant, d'autres études ont été incapables de faire un lien causal entre la profession exercée et les maladies inflammatoires de l'intestin (Ekblom & Adami, 1992).

1.3.2 Le régime alimentaire

Le régime alimentaire ne constitue pas un facteur de risque en tant que tel (FCMII, 1997). Cependant, il joue un rôle important dans la pathologie, le traitement et la morbidité de la maladie de Crohn (Krok & al, 2003). En effet, la modification du régime alimentaire fait partie des interventions de médecine alternative possibles. On propose donc aux

patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin une diète élevée en acides gras oméga-3 et on leur suggère d'éviter l'alcool, le blé, la caféine, les additifs alimentaires ainsi que les végétaux avec inhibiteur de protéase — comme les pommes de terre — (Jones Wessel, 2002).

1.4 Études de prévalence familiale

Depuis plusieurs années, des chercheurs ont observé que plusieurs maladies s'observaient plus fréquemment dans certaines familles. Cette observation a aussi été faite pour les maladies inflammatoires de l'intestin. Ainsi, on retrouve de nombreuses études de prévalence familiale portant sur les maladies inflammatoires de l'intestin (Lichtenstein & al., 2001 ; Orholm & al., 1999 ; Russel & al., 1997 ; Meucci & al., 1992 ; Reed & al., 1992 ; Monsen & al., 1987-91 ; Lashner & al., 1986).

Selon Lichtenstein et al. (2001), l'incidence des maladies inflammatoires de l'intestin chez les parents de premier degré de patients ayant une maladie inflammatoire de l'intestin est 30 à 100 fois plus élevée que dans la population en général (Lichtenstein & al, 2001).

Une étude faite chez tous les patients de la nation danoise qui ont eu un diagnostic de maladie inflammatoire de l'intestin entre 1977 et 1992, montre que le risque de développer une colite ulcéreuse ou une maladie de Crohn est 2 à 13 fois plus élevé chez les personnes apparentées que dans la population en général (Orholm & al., 1999). Cette étude est une étude rétrospective réalisée à partir du registre national danois des patients. Elle

contient 15572 patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin, dont 11785 patients atteints de colite ulcéreuse et 3787 patients atteints de maladie de Crohn (Orholm & al., 1999).

Meucci et al. (1992) et Russel et al. (1997) nous présentent des études de famille sur la population du nord de l'Italie et de South Limburg aux Pays-Bas. Meucci et ses collègues ont étudié les familles de 411 patients ayant la maladie de Crohn et celles de 241 patients ayant la colite ulcéreuse. Ils ont conclu qu'il y a un degré élevé de familles ayant une maladie inflammatoire de l'intestin en Italie et que parmi celles-ci, on retrouve une forte concordance intrafamiliale pour la maladie (Meucci & al., 1992). Russel et al. (1997), quant à eux, observent dans les familles de 245 patients que le risque d'avoir une maladie inflammatoire de l'intestin pour les parents de premier degré d'un patient est plus élevé que chez les témoins (Russel & al., 1997).

Lashner et al. (1986), à Chicago, ont estimé le risque d'avoir ou de développer une maladie inflammatoire de l'intestin lié au fait d'être apparenté à un patient ayant une maladie inflammatoire de l'intestin. Un questionnaire fut soumis à 245 patients ayant une maladie inflammatoire de l'intestin. Les résultats montrent que la prévalence de maladies inflammatoires de l'intestin parmi les membres de la famille au moment du diagnostic est élevée pour les parents (4,6%), les frères et sœurs (2,6%) et les enfants (1,9%), tandis que chez les grands-parents, les oncles, les tantes et les cousins(es) de premier degré la prévalence est inférieure à 1% (Lashner & al., 1986). En 1987, à Stockholm, Monsen et ses collègues ont analysé l'occurrence familiale des maladies inflammatoires de l'intestin dans les familles de 963 patients ayant la colite ulcéreuse. Ils ont trouvé que la prévalence des parents de premier

degré de proposants ayant la colite ulcéreuse est 15 fois plus élevée que pour les non-apparentés (Monsen & al., 1987). Une autre étude de Monsen et ses collègues, à Stockholm, porte sur les familles de 1048 patients ayant la maladie de Crohn. Cette étude montre que la prévalence des parents de proposants ayant la maladie de Crohn est 21 fois plus élevée que chez les personnes non apparentées (Monsen & al., 1991).

La prévalence familiale ne s'explique pas seulement par la génétique ou l'hérédité, plusieurs facteurs environnementaux qui sont partagés par les membres de la famille peuvent aussi l'influencer.

1.5 Études génétiques

Les maladies inflammatoires de l'intestin sont des maladies multifactorielles où la composante génétique semble jouer un rôle dans la pathologie (Achkar & al., 2002). Les données cliniques, épidémiologiques et moléculaires rapportées depuis 1992 ont fourni une solide preuve que les facteurs génétiques sont importants dans la susceptibilité des maladies inflammatoires de l'intestin (Satsangi & al., 1998a). Plusieurs études ont été effectuées dans le but de trouver des chromosomes de susceptibilité et des gènes candidats reliés aux maladies inflammatoires de l'intestin.

1.5.1 Études sur les chromosomes de susceptibilité

En 1998, Satsangi et ses collègues ont proposé que les chromosomes 3, 7 et 12 puissent être associés aux maladies inflammatoires de l'intestin, que les chromosomes 2 et 6 soient liés à la colite ulcéreuse seulement, et que le chromosome 16 touche à la maladie de Crohn (Satsangi & al., 1998b).

Depuis, un bilan des recherches génétiques sur les maladies inflammatoires de l'intestin montre que deux chromosomes de susceptibilité, le 12 et le 16, ont été localisés par plusieurs groupes de recherches. Par contre, les chromosomes 1, 3, 4, 7, 11, 15 et X ont été identifiés par différents groupes et attendent toujours d'être confirmés par des études indépendantes additionnelles (Hugot & al., 1998). Van Heel (2000), a observé les mêmes chromosomes de susceptibilité (chromosome 12 et 16). Toutefois, il présente les chromosomes 1, 3, 4, 6, 7, 10, 22 et X comme rapportés dans différentes études indépendantes (Van Heel & al. , 2000).

Une analyse génétique faite sur 58 familles italiennes ayant des maladies inflammatoires de l'intestin soutient que le chromosome 16 a un rôle majeur dans la susceptibilité génétique des maladies inflammatoires de l'intestin (Annese & al., 1999). Cependant, les marqueurs utilisés sur les chromosomes 3, 6, 7 et 12 ne montrent pas de lien significatif (Annese & al., 1999).

En 1999, Hampe et ses collègues ont fait une analyse sur une cohorte européenne de 268 familles qui contenait 353 personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin. Leurs résultats indiquent que des loci

de susceptibilités sont observés sur les chromosomes 1, 4, 6, 10, 12, 16, 22 et X (Hampe & al., 1999).

Une autre étude réalisée par Lesage et al. (2000) sur une cohorte européenne de 95 familles, avec deux parents affectés ou plus, suggère que le locus du chromosome 12, rapporté dans d'autres études comme ayant une prédisposition génétique avec les maladies inflammatoires de l'intestin, ne joue pas un rôle dans toutes les familles européennes échantillonnées. Les auteurs expliquent ce fait par l'hétérogénéité du pool génique et l'exposition à des facteurs environnementaux variés parmi les familles caucasiennes (Lesage & al., 2000).

Une étude belge (Vermeire & al., 2000) portant sur 54 familles exclut tout lien entre les chromosomes 12, 7 et 3 et les maladies inflammatoires de l'intestin. Elle ne montre pas non plus de liaison avec le chromosome 16. Les auteurs expliquent leur découverte par l'hétérogénéité génétique des maladies inflammatoires de l'intestin (Vermeire & al., 2000).

1.5.2 Études sur les gènes candidats

La recherche de gènes candidats est assez difficile étant donné la complexité des facteurs génétiques impliqués. Cette complexité s'explique par l'absence du modèle mendélien, une pénétrance incomplète, l'hétérogénéité génétique et la possibilité de plus d'un gène de susceptibilité (Achkar & al., 2002). Les recherches sur les gènes de susceptibilité ont mené à l'identification de plusieurs loci ayant un intérêt potentiel dans l'étiologie des

maladies inflammatoires de l'intestin. Ceci inclut le gène IBD1 (MIM 266600), un locus de susceptibilité de la maladie de Crohn cartographié dans la région péricentrométrique du chromosome 16, et le gène IBD2 (MIM 602458) cartographié sur le chromosome 12, qui est impliqué dans les deux maladies (Rioux et al., 2000). Aujourd'hui, 5 gènes sont confirmés : 1) le gène IBD1 pour la maladie de Crohn sur le chromosome 16 ; 2) le gène IBD2 pour les maladies inflammatoires de l'intestin, plus particulièrement pour la colite ulcéreuse sur le chromosome 12q ; 3) le gène IBD3 pour les maladies inflammatoires de l'intestin spécialement pour la maladie de Crohn sur le chromosome 6p ; 4) le gène IBD4, pour la maladie de Crohn sur le chromosome 14q ; et 5) un locus sur le chromosome 3p21 associé aux maladies inflammatoires de l'intestin, en particulier pour la maladie de Crohn (Achkar & al., 2002).

D'autres gènes sont encore à confirmer. Le gène IBD5 situé sur le chromosome 5q31 a été identifié comme étant un gène candidat à la maladie de Crohn grâce à une étude sur 158 familles nucléaires (Rioux & al, 2001). Il en est de même pour les gènes IBD6 et IBD7 et un autre situé sur le chromosome 3p25-26 (Achkar & al., 2002).

Une étude américaine basée sur le génotype de 581 familles ayant une maladie inflammatoire de l'intestin s'est intéressée au gène IBD2 (Parkes & al., 2000). Les résultats de cette dernière étude relient le gène aux maladies inflammatoires de l'intestin, mais ils montrent aussi que ce gène a une contribution majeure dans la colite ulcéreuse et un effet relativement mineur vis-à-vis de la maladie de Crohn (Parkes & al., 2000).

Une étude détaillée examinant la contribution du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) indique que le CMH est un déterminant important pour la colite ulcéreuse, mais pas pour la maladie de Crohn (Satsangi & al., 1998b). Le CMH est un complexe de gènes codant pour une grande famille de protéines de la surface cellulaire qui lie des fragments peptidiques de protéines étrangères et les présente à des lymphocytes T pour induire une réponse immunitaire. Il y a 7 loci connus qui codent le CMH (Alberts & al., 1996).

En 1996, Naom et ses collègues ont évalué la contribution des gènes au locus HLA (antigène associé aux leucocytes humains) sur la susceptibilité aux maladies inflammatoires de l'intestin dans 43 familles ayant plusieurs cas de maladies inflammatoires de l'intestin. (Naom & al., 1996). Les HLA sont des antigènes d'histocompatibilité qui vont se lier à la surface de la cellule cible infectée et ainsi permettre aux lymphocytes T de se lier à la cellule cible et de la détruire. Elles permettent donc de diriger les lymphocytes T sur les cellules de l'hôte qui ont un antigène étranger à leur surface (Alberts & al., 1996). Naom et al. n'ont pas trouvé l'évidence d'une liaison entre les HLA et les maladies inflammatoires de l'intestin (Naom & al., 1996).

Hampe et al., en 1998, ont étudié le gène interféron gamma (Hampe & al., 1998). Les interférons sont de petites protéines élaborées par les cellules infectées pour contribuer à la défense des cellules qui n'ont pas encore été touchées. L'interféron gamma est sécrété par les lymphocytes T qui appartiennent au CMH (Marieb, 1993). Les résultats de cette étude montrent que le gène interféron gamma est un candidat improbable de gène de susceptibilité majeur sur le chromosome 12, car les tests de déséquilibre de

transmission sont négatifs ($p \geq 0,22$) pour la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et les maladies inflammatoires de l'intestin combinées (Hampe & al., 1998).

Plusieurs études ont aussi été faites sur le facteur nécrosant des tumeurs (TNF). Le TNF- α est une cytokine qui détruit les cellules qui stimulent l'inflammation et qui est responsables de plusieurs réactions systémiques de la phase aiguë (Vander & al., 1995). Une étude suggère que le TNF- α , ou un gène adjacent serait un des gènes responsables de la colite ulcéreuse (Sashio & al., 2002). L'allèle 2 du TNF, qui contient un polymorphisme à la position -308, semble influencer aussi la nature et la fréquence des manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires de l'intestin (Shetty & Forbes, 2002). Selon Van Heel en al., un locus de susceptibilité du gène IBD 3 code pour le TNF (6p21.3), mais seulement chez les patients qui ne sont pas porteurs d'une mutation commune du gène NOD2. De plus, ces données suggèrent un modèle de transmission héréditaire récessive (Van Heel & al., 2002).

Finalement, l'identification du gène NOD2 sur le chromosome 16 associée à la maladie de Crohn ouvre une nouvelle voie à l'étiologie de cette maladie. Le gène NOD2 code pour une protéine associée au système immunitaire. On la retrouve dans les monocytes qui normalement reconnaissent les bactéries et activent leur destruction. La mutation du gène NOD2 amène une incapacité à reconnaître les bactéries, le système immunitaire réagit donc plus fortement, ce qui amène une inflammation et la destruction des cellules intestinales (Lichtenstein & al., 2001).

1.6 La population du Saguenay-Lac-Saint-Jean

Le Saguenay-Lac-Saint-Jean est une région assez jeune puisqu'avant le 17^e siècle, le Royaume du Saguenay constituait un territoire de traite exclusive à diverses compagnies. C'est seulement à partir de 1838-39, au moment où la société des Vingt-et-Un travaillait à la coupe forestière, que certains engagés commencèrent le défrichement des terres en divers endroits. Cette immigration s'est poursuivie de plus belle durant la décennie 1840-1850 (Pouyez & Lavoie, 1983). L'immigration qui alimenta la colonisation primitive du Saguenay puisait presque exclusivement dans les bassins de population de Charlevoix et du Bas-Saint-Laurent (Pouyez & Lavoie, 1983).

La population du Saguenay-Lac-Saint-Jean s'est donc développée dans un isolement relatif. En conséquence, on observe dans l'est du Québec, et tout particulièrement dans les régions de Charlevoix et du Saguenay, des incidences ou prévalences élevées de certaines maladies génétiques (récessives et dominantes), relativement spécifiques à ces populations (Bouchard & De Braekeleer, 1991). Selon divers indices, la fréquence élevée de gènes mutants responsables serait imputable à des effets fondateurs qui seraient à l'origine d'une homogénéisation du pool génique (Bouchard & De Braekeleer, 1991). L'effet fondateur consiste en l'implantation, dans un nouveau territoire, d'un nombre relativement peu élevé d'individus originaires d'une même population (Heyer & Tremblay, 1997). L'effet fondateur est une des explications possibles du niveau élevé de la fréquence d'une maladie, particulièrement dans les populations de petite taille et isolées (O'Brien & al., 1994).

Les caractéristiques démographiques, historiques et génétiques de la population du Saguenay-Lac-St-Jean sont souvent utilisées pour des recherches en génétique des populations et en épidémiogénétique. Au Saguenay-Lac-Saint-Jean, on retrouve le fichier de population BALSAC¹ qui permet de reconstruire des généalogies et d'effectuer des études dans le but de contribuer à mieux comprendre les facteurs génétiques associés à diverses maladies. Ce fichier-réseau de population élaboré par le Projet BALSAC constitue un outil essentiel à de telles recherches (Brais & al, 1999).

1.7 Études généalogiques des traits complexes

Plusieurs études généalogiques ont été aussi effectuées au Saguenay-Lac-Saint-Jean sur des maladies monogéniques à transmission génétique connue, que ce soit des maladies dont le caractère génétique est dominant ou récessif. Elles avaient pour objectif de retracer l'origine du gène dans la population, de montrer comment les comportements démographiques et les caractéristiques du peuplement ont influé sur la diffusion des gènes délétères (Vézina, 1996). Voici quelques maladies qui ont été étudiées dans le cadre de ces recherches : l'ataxie de Friedreich, l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay, la Bêta-thalassémie, la Chorée de Huntington, la dystrophie myotonique, la fibrose kystique, et plusieurs autres (Vézina, 1996). Il ressort de ces travaux que l'effet fondateur et les phénomènes de dérive génétique et de consanguinité éloignée jouent un rôle important dans l'apparition et la diffusion de plusieurs maladies héréditaires au Québec (Vézina, 1996).

¹ Sigle composé des initiales de quelques régions et sous-régions du Québec (Brais, 1999).

Quelques études généalogiques sur des maladies multifactorielles ayant une composante génétique comme la maladie d'Alzheimer (Vézina & al., 1999), la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive (Bergeron, 2001), les troubles affectifs bipolaires (Gobeil, 1998) et l'asthme (Ouhna, 2001) ont aussi été effectuées.

L'étude sur la maladie d'Alzheimer a porté sur 205 sujets. Les analyses ont été faites sur ce groupe et sur des sous-groupes constitués selon l'âge d'apparition de la maladie et selon les génotypes de l'apolipoprotéine E (Vézina & al., 1999). Un groupe de témoins a été formé grâce à une étude sur la santé des aînés, ce qui permettait de s'assurer que le témoin n'avait pas de troubles cognitifs au moment de l'étude (Vézina & al., 1999). Chaque témoin a été associé à un proposant de l'échantillon d'après le sexe, le lieu de naissance et la date de naissance la plus proche (Vézina & al., 1999). Les généalogies des proposants et des témoins ont été reconstituées, en moyenne plus de 65% des ancêtres de chaque généalogie ont été retrouvés (Vézina & al., 1999). Des analyses de consanguinité et d'apparentement ont été effectuées (Vézina & al., 1999). Les résultats de ces analyses montrent que les proposants sont plus apparentés entre eux que les témoins (Vézina & al., 1999).

L'étude généalogique sur la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive a été effectuée avec des participants de la région de la Beauce. Cette recherche a été faite sur 42 individus souffrants de ces troubles. Un groupe de 42 témoins a aussi été composé. Le groupe de recherche est composé de 19 femmes et 23 hommes ayant un âge moyen de 46 ans lors de l'étude. Parmi eux, 30 participants, soit 12 femmes et 18 hommes souffrent de schizophrénie. Les 12 autres (sept femmes et cinq hommes) ont un

diagnostic de psychose maniaco-dépressive. Les généalogies des différents groupes ont été reconstituées et analysées. Les coefficients d'apparentement et de consanguinité ont été calculés pour les générations trois, cinq, sept, neuf, onze et treize. Les résultats ont montré que l'apparentement et la consanguinité sont plus importants chez les proposants que dans la population. Les coefficients respectifs des deux groupes de proposants ne diffèrent pas de façon significative entre eux, sauf dans le cas de l'apparentement. L'auteure ne peut donc pas conclure que les deux groupes sont différents en terme génétique. En conséquence elle suggère qu'il y ait des facteurs génétiques communs, puisqu'on peut retrouver les deux diagnostics dans une même famille (Bergeron, 2001).

Une étude sur les troubles affectifs a porté sur 174 participants, divisés en deux familles étendues, la famille VL avec 138 participants et la famille BM avec 36 participants (Gobeil, 1998). Cette étude a nécessité la reconstitution de 24 généalogies, 17 pour la famille VL et sept pour la famille BM (Gobeil, 1998). L'analyse des généalogies n'a révélé aucun ancêtre commun aux 24 proposants totaux, mais un grand nombre de proposants partagent plusieurs ancêtres (Gobeil, 1998).

L'étude faite sur l'asthme comprenait 68 proposants nés entre 1930 et 1994 au Saguenay, recrutés pour un projet d'analyse génétique de l'asthme au sein de la population du Saguenay (Ouhna, 2001). Des données relatives au phénotype respiratoire ont servi à former les sous-groupes de l'étude (Ouhna, 2001). Les généalogies de ce groupe ont été analysées avec celles de deux groupes de témoins formés à partir de données contenues dans le fichier BALSAC-RETRO² (Ouhna, 2001). Le premier groupe de témoins a été

² RETRO : Fichier généalogique, à l'échelle du Québec (Brais, 1999).

apparié selon le lieu et la date de mariage des parents, plus ou moins dix ans (Ouhna, 2001). Le deuxième groupe a été choisi de sorte que les dates de mariages des parents des témoins se situent à l'intérieur du même intervalle que les dates de mariages des parents des cas soient entre 1950 et 1990 (Ouhna, 2001). L'absence d'apparentement de 1^{er} degré a été vérifiée à l'intérieur des groupes témoins, à l'intérieur du groupe de cas et entre les cas et les témoins (Ouhna, 2001).

Une analyse descriptive des généalogies a été faite sur la profondeur généalogique, la complétude et l'implexe. Les analyses de consanguinité et d'apparentement comprenant aussi la contribution génétique et le recouvrement des ancêtres ont aussi été effectuées. Les résultats montrent, à une profondeur maximale, que les coefficients moyens de consanguinité sont respectivement pour les cas, les témoins 1 et les témoins 2, de 65,8 ; 86,8 et 74,1 (Ouhna, 2001). À la troisième génération, le coefficient moyen de consanguinité est nul, ce qui indique l'absence de mariages entre parents proches tels que des cousins germains (Ouhna, 2001). Pour ce qui est des coefficients moyens d'apparentement, à la génération maximale, on retrouve 64,4 pour les cas, 78,2 pour le groupe de témoins 1 et 77,7 pour le groupe de témoins 2 (Ouhna, 2001). De plus, l'apparentement chez les cas reste toujours plus faible que dans les deux groupes témoins, peu importe le nombre de générations (Ouhna, 2001). Néanmoins, en l'absence de tests statistiques pour les valider, ces résultats doivent être interprétés comme des tendances (Ouhna, 2001).

1.8 Projet multicentrique et objectifs de l'étude

Nos travaux s'insèrent dans le cadre d'un programme de recherche sur les maladies complexes visant à identifier un locus génétique majeur impliqué dans le développement de la maladie de Crohn. Ce programme fait partie d'un projet multicentrique auquel participent le Complexe hospitalier de la Sagamie, l'Hôpital Général de Montréal, l'Hôpital Royal Victoria, l'Hôpital Général Juif et le Mount Sinai Hospital de Toronto. Ce projet de recherche a fait l'objet d'une évaluation par le comité d'éthique du complexe hospitalier de la Sagamie ainsi que des comités d'éthique des autres hôpitaux concernés. Le comité de déontologie de la recherche de l'Université du Québec à Chicoutimi a aussi étudié le projet et a établi un certificat à cet effet (voir à l'annexe B).

La découverte de gènes associés aux maladies dites multifactorielles, attribuables à des facteurs génétiques et à des facteurs environnementaux, est complexe. En effet, les maladies multifactorielles sont liées à plusieurs gènes qui agissent ensemble ou séparément dans la maladie. Cette hétérogénéité peut amener des différences sur le plan génétique, alors que la maladie exprimée est la même. Les recherches en épidémiologie génétique ont donc comme but de déterminer le poids et le rôle de ces facteurs génétiques dans l'étiologie de ces maladies. Dans ce contexte, les recherches en génétique des populations apportent de nouvelles connaissances sur la structure génétique et la démographie des populations étudiées, ce qui permet de distinguer ce qui caractérise l'ensemble de la population de ce qui est spécifique aux sujets atteints.

Comme nous avons pu le voir dans la recension des écrits, les maladies inflammatoires de l'intestin sont l'objet de plusieurs travaux de recherche. Il s'agit principalement d'études sur le risque de développer une de ces maladies ou sur les gènes susceptibles d'être associés à ces maladies. Nous savons donc que les maladies inflammatoires de l'intestin ont une composante génétique puisqu'il y a déjà 5 gènes confirmés et plusieurs autres sont susceptibles de l'être. Cependant, aucune étude généalogique de personnes atteintes de ces maladies n'a été effectuée jusqu'à maintenant.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser les généalogies des proposants atteints recrutés au Saguenay-Lac-Saint-Jean et de les comparer à celles d'un groupe témoin. Dans la perspective du projet au sein duquel s'insère cette étude, nous croyons que nos analyses sont susceptibles de permettre de mieux comprendre la composante génétique dans les maladies inflammatoires de l'intestin et de mettre en évidence des pistes pour la formation de groupes d'études en génétique moléculaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin. Les analyses généalogiques permettent de suggérer l'implication de facteurs génétiques par le calcul de coefficients d'apparentement et de consanguinité (Ouhna, 2001).

L'objectif de notre étude est donc exploratoire. Nous allons commencer par chercher à savoir s'il n'y aurait pas un ou des ancêtres communs et spécifiques à notre groupe de proposants atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Nous allons aussi observer la contribution génétique des ancêtres communs. Certains ancêtres pourraient avoir une contribution génétique plus importante chez nos proposants. Donc, sans être unique à nos proposants, la probabilité qu'un ancêtre transmette un gène qui serait responsable d'une maladie inflammatoire de l'intestin à nos

proposants serait plus importante. Par la suite, nous allons calculer et analyser les coefficients d'apparentement et de consanguinité. Ces derniers pourraient être utiles pour nous donner une idée de l'importance et du caractère de la composante génétique (récessif ou dominant). Finalement, nous allons aussi analyser différents sous-groupes selon trois caractéristiques : l'histoire familiale de maladies inflammatoires de l'intestin, le statut de fumeur et la présence de manifestations extra-intestinales. Ces analyses nous permettront peut-être de définir des groupes d'étude plus homogènes pour la recherche d'une composante génétique.

Pour atteindre nos objectifs lors de cette étude, nous tenterons de trouver s'il existe des caractéristiques communes ou particulières dans les généalogies des proposants atteints de maladies inflammatoires de l'intestin lorsqu'on les compare à celles des témoins. Nous analyserons les généalogies des proposants atteints de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse séparément et nous les comparerons entre elles et avec les groupes de témoins.

CHAPITRE 2

DONNÉES ET MÉTHODOLOGIE

2.1 La sélection des sujets

2.1.1 Le recrutement

Le recrutement des sujets a été fait au Complexe hospitalier de la Sagamie par le Dr Gilles Lapointe, gastroentérologue, entre le 1^{er} mars 1998 et le 1^{er} mars 2000. Il présentait le projet à ses patients atteints et à ceux qu'il diagnostiquait de maladies inflammatoires de l'intestin. Le projet a aussi fait l'objet d'une présentation auprès de l'Association des stomisés du Saguenay-Lac-Saint-Jean, occasion où les personnes intéressées à participer à l'étude pouvaient donner leur nom.

L'étude ne nécessite qu'une seule entrevue divisée en deux parties. La première partie de l'entrevue vise à expliquer le projet et à répondre aux questions afin de s'assurer d'obtenir un consentement éclairé. Le formulaire d'information pour les participants ainsi que le formulaire de consentement de participation à un projet de recherche en génétique se retrouvent à

l'annexe C. La seconde partie consiste à prendre un échantillon de sang (30 cc ou 2 c. à table) pour les analyses génétiques. Initialement, 322 marqueurs polymorphiques seront amplifiés à partir de l'ADN par la méthode PCR (polymerase chain reaction) au laboratoire du Dr Thomas Hudson à l'hôpital général de Montréal. Le proposant doit aussi remplir un questionnaire d'identification, où on lui demande le nom de ses parents et grands-parents ainsi que leurs lieux et dates de mariage, si possible. Ces renseignements permettront d'élaborer plus facilement les généalogies des proposants, en situant l'année et l'endroit où devront commencer les recherches. Ces fiches d'identifications ont été utilisées pour la reconstitution des généalogies et chaque proposant a été associé à un numéro d'ascendance. Le nom du proposant devenait ainsi anonyme pour les analyses. Les données d'histoire clinique ont été recueillies directement du dossier de recherche et complétées grâce au questionnaire donné au patient. La base de données qui a été construite par la suite ne contient aucun nom et les copies de dossier de recherche sont gardées sous clé jusqu'au moment où elles seront détruites.

2.1.2 Échantillon global

Les critères d'inclusion à l'étude étaient que:

- le proposant doit être âgé de plus de 18 ans ;
- le proposant doit être atteint d'une maladie inflammatoire de l'intestin confirmée par biopsie (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) ;
- les deux parents doivent être vivants.

Cinquante-deux proposants ont donc été recrutés au Complexe hospitalier de la Sagamie. La vérification d'apparentement de 1^{er} degré a permis de trouver deux proposants faisant partis de la même fratrie (mère et

filles) et deux autres étaient adoptés. Nous avons donc retiré de notre étude les deux proposant adoptés, puisque nous ne pouvions compléter leur généalogie et nous avons gardé un seul proposant parmi les deux autres, le plus jeune. Le lien entre ces deux personnes aurait pu modifier grandement les coefficients de consanguinité et d'apparentement, étant donné que la moitié de la généalogie de la fille est semblable en tout point à celle de sa mère. Ce lien a toutefois été noté dans notre banque de données sous le titre d'histoire familiale. Le groupe final de proposant fut donc composé de 49 personnes, dont 34 femmes et 15 hommes. Un autre proposant dont la mère avait été adoptée a été retrouvé après que nos analyses aient été faites. Nous avons gardé ce proposant, sa branche maternelle adoptive a été enlevée et les analyses refaites. La figure 2.1 nous montre la distribution des hommes et des femmes recrutés selon leur âge en 2002.

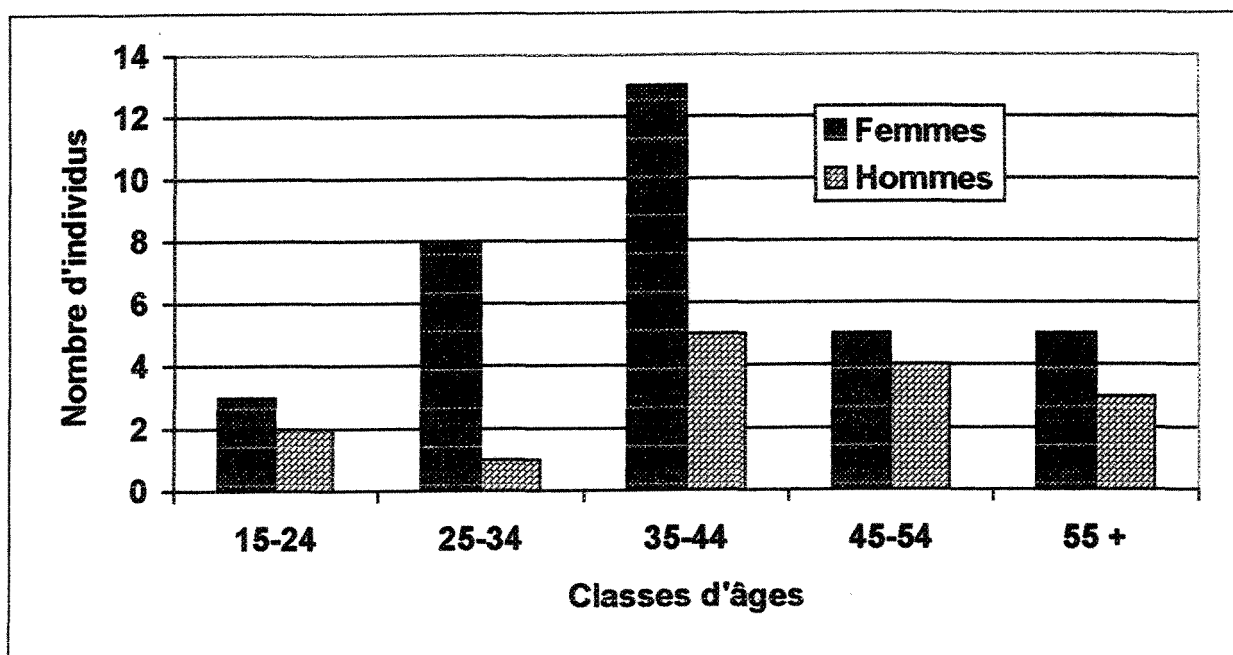


Figure 2.1 : Distribution des proposant selon leur sexe et leur âge en 2002

De nos quarante-neuf proposants, quarante-six sont originaires du Saguenay-Lac-Saint-Jean, c'est-à-dire que leurs parents se sont mariés au Saguenay-Lac-Saint-Jean. Les trois autres sont originaires des régions de la Gaspésie, des Îles-de-la-Madeleine et de Chaudière-Appalaches.

2.1.3 Les sous-groupes

Deux sous-groupes, un pour chaque maladie inflammatoire de l'intestin, ont été formés. Le premier sous-groupe est composé de 26 personnes ayant la maladie de Crohn et le second de 23 personnes souffrant de colite ulcéreuse. On peut observer à la figure 2.2 la distribution des proposants dans les deux sous-groupes en fonction de leur diagnostic, leur âge et leur sexe.

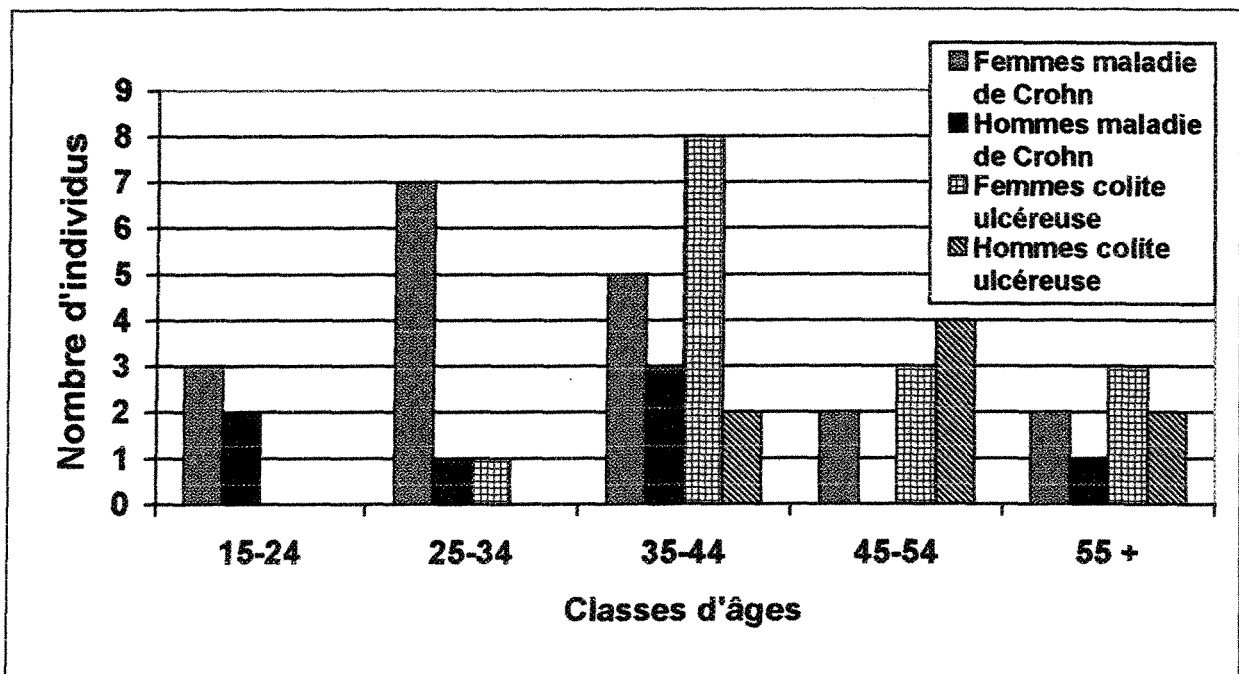


Figure 2.2 : Distribution des proposants selon leur maladie, leur sexe et leur âge en l'an 2002.

2.1.4 Groupe témoin

Un groupe de témoins a aussi été constitué. Chaque proposant a été jumelé à un témoin. Les témoins ont été choisis dans le fichier BALSAC-RETRO, qui sera décrit plus loin, et ont été appariés à des proposants selon la date et le lieu de mariage de leurs parents. Puisque nous avons fait l'appariement à partir des parents des témoins, nous ne pouvons donc pas savoir si les témoins sont atteints ou non d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Toutefois, comme la prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin est faible dans la population, les chances que l'un d'entre eux soit atteint d'une maladie inflammatoire de l'intestin sont très faibles.

2.2 Les reconstitutions généalogiques

Les généalogies ont été reconstituées à l'Université du Québec à Chicoutimi au projet BALSAC. La partie saguenayenne des généalogies a été reconstituée automatiquement à partir du fichier de population BALSAC qui contient tous les actes de mariage, de naissance et de sépulture du Saguenay-Lac-St-Jean de l'ouverture de la région à 1971. Ce fichier inclut aussi des données de natures économique, sociale, culturelle et démographique, et permet des analyses à caractère fondamental ou appliqué dans chacune de ces directions. Le fichier de population BALSAC ne renferme en principe que des données antérieures à 1971 et ne contient pas de données médicales ou génétiques (Bouchard, 2000). Exceptionnellement, il existe quelques fichiers saguenayens où les données excèdent la limite de 1971 (Bouchard, 2000). Les mariages célébrés à l'extérieur de la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean ont été retracés à l'aide de plusieurs répertoires

généalogiques non informatisés et des fichiers informatisés RETRO et AAB³, qui contiennent des données sur les mariages des diverses régions du Québec. Voici les principaux répertoires et fichiers utilisés :

- *Le Répertoire alphabétique des mariages des Canadiens français 1760-1935*, de l'Institut Généalogique Drouin.
- Les divers répertoires de mariages des comtés, localités ou paroisses du Québec.
- *Le Fichier des mariages du Québec : 1731-1825*, manuscrit de René Jetté.
- *Les dictionnaires généalogiques Tanguay et Jetté*.
- *Le Fichier Antonin Loiselle*, contenant les microfiches d'unions célébrées avant 1950 au Québec, ainsi qu'un certain nombre de mariages de l'Est Ontarien, du Nouveau-Brunswick et des États-Unis. Une copie de ce fichier est conservée aux Archives nationales du Québec (A.N.Q.), situées au Saguenay-Lac-Saint-Jean.
- Les microfilms des registres de l'état civil du Québec, conservés à l'A.N.Q. et dont certaines copies sont disponibles.

Enfin, lorsqu'un couple était introuvable dans les différents fichiers, nous arrêtons cette branche de notre généalogie, mais seulement après avoir consulté toutes les sources disponibles.

³ Répertoire des actes de baptême, mariage et sépulture (1621-1799).

2.3 Les analyses généalogiques

Plusieurs analyses ont été effectuées pour synthétiser l'information contenue dans les ascendances. Ces analyses se divisent en deux groupes : les analyses descriptives et les analyses démogénétiques. Les analyses descriptives comprennent la complétude, l'implexe et la profondeur généalogique moyenne. Quant aux analyses démogénétiques, elles englobent l'occurrence des individus, le recouvrement des ancêtres, la contribution génétique, ainsi que les mesures d'apparentement et de consanguinité.

2.3.1 Les analyses descriptives

2.3.1.1 La complétude

La complétude permet de connaître à quel point la table d'ascendance est complète pour une génération donnée. Le degré de complétude d'une table d'ascendance se mesure grâce à l'indice de complétude. L'indice de complétude d'une table d'ascendance, C_x , est le rapport des ascendants connus aux ascendants attendus, à chaque génération X (Jetté, 1991). Le nombre d'ascendants attendus est donné par la formule 2^x et l'indice de complétude se calcule avec la formule :

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

On peut aussi calculer la complétude cumulée et la complétude relative. La complétude cumulée CC_x est le rapport de l'ensemble des ascendants connus à l'ensemble des ascendants attendus jusqu'à la génération x (Jetté, 1991). Elle se calcule avec la formule suivante :

$$CC_x(en\%) = \frac{\sum_{i=0}^x \text{Nb. ascendants connus à la génération } i}{\sum_{i=0}^x \text{Nb. ascendants attendus à la génération } i} (\times 100)$$

La complétude relative CR_x est une mesure de la perte d'information relative à chaque génération (Jomphe & al., 2000). Elle s'exprime avec la formule suivante :

$$CR_x(en\%) = \frac{\text{Nb. ascendants connus à la génération } x}{2 \times \text{Nb. ascendants connus à la génération } (x - 1)} (\times 100)$$

2.3.1.2 L'implexe des ascendants

L'implexe des ascendants, I_x , est le rapport des ascendants différents aux ascendants attendus, à chaque génération x (Jetté, 1991). La formule suivante nous permet de le calculer :

$$I_x(en\%) = \frac{\text{Nb. ascendants différents à la génération } x}{\text{Nb. ascendants attendus à la génération } x} (\times 100)$$

Les ascendants attendus sont donnés par la formule 2^x et les ascendants différents correspondent aux ascendants qui n'ont jamais été mentionnés auparavant, ni à la génération où on calcule l'implexe, ni dans les générations antérieures (Jomphe & al., 2000). L'implexe peut s'interpréter comme un indice de parenté entre les sujets : plus il est faible plus cette parenté est élevée (Jomphe & al., 2000).

2.3.1.3 La profondeur généalogique

La profondeur généalogique, P , est parfois appelée entropie généalogique. C'est une mesure du degré d'enracinement des ascendances. Elle représente la valeur moyenne de la génération des fondateurs d'une table d'ascendance (Jomphe & al., 2000) et se calcule de la façon suivante :

$$P = \sum_{x=0}^n x \frac{F_x}{T_x} \quad \text{Écart - type} = \sqrt{\sum_{x=0}^n x^2 \frac{F_x}{T_x} - \left[\sum_{x=0}^n x \frac{F_x}{T_x} \right]^2}$$

La sommation s'effectue alors sur les générations x , où x signifie le niveau de génération, F_x le nombre de fondateurs à la génération x et T_x le nombre d'individus attendus à la génération x .

2.3.2 Les analyses démogénétiques

2.3.2.1 L'occurrence et le recouvrement des ancêtres

L'occurrence représente le nombre de fois qu'un individu apparaît dans la table d'ascendance (Jomphe & al., 2000).

Le recouvrement des ancêtres mesure le nombre des ascendances distinctes auxquelles un ancêtre contribue génétiquement. Ainsi pour chaque individu de la table d'ascendance, il faut compter chaque ascendance dans laquelle il apparaît (Jomphe & al., 2000).

2.3.2.2 La contribution génétique

La contribution génétique d'un ancêtre est la probabilité qu'un gène donné provenant de cet ancêtre soit transmis à un sujet. La contribution génétique totale d'un ancêtre à un groupe de sujets est donc la somme de ces probabilités. Elle représente la part du pool génique de ce groupe qui provient de cet ancêtre. Elle désigne également la fréquence attendue de porteurs d'un gène provenant de cet ancêtre parmi un groupe de sujets (Jomphe & al., 2000). Elle permet donc de prendre en compte et de résumer tous les événements démographiques (la nuptialité, la fertilité, la mortalité et la migration) qui ont lieu parmi les descendants d'un fondateur (Heyer & Tremblay, 1995).

La formule suivante permet de la calculer (Jomphe & al., 2000) :

$$CG_{tot} = \sum_{i=1}^P \sum_{j=1}^C \frac{1}{2}^{g_{i,j}}$$

Où p = nombre de sujets, d'une table d'ascendance, reliés à un ancêtre donné.

c = nombre de chemins généalogiques entre un ancêtre et un sujet.

$g_{i,j}$ = nombre de générations entre l'ancêtre et le sujet pour chacun des chemins généalogiques.

La contribution génétique moyenne représente la fréquence attendue de porteurs d'un gène provenant d'un ancêtre en particulier parmi un groupe de sujets. Elle se calcule en divisant la contribution génétique totale par le nombre de sujets.

2.3.2.3 L'apparentement

L'apparentement entre deux individus peut être mesuré par le coefficient de parenté. Le coefficient de parenté de deux individus B_1 et B_2 , $\Phi(B_1, B_2)$, exprime la probabilité qu'un allèle de B_1 à un locus donné soit identique par ascendance à un allèle de B_2 au même locus. La valeur du coefficient de parenté est calculée de la façon suivante (Jomphe & al., 2000) :

$$\Phi(B_1, B_2) = \sum_A \sum_C (1/2)^{n(A,C)+m(A,C)+1} (1 + F(A))$$

- Où :
- $\Phi(B_1, B_2)$ = valeur du coefficient de parenté entre B_1 et B_2 .
 - $m(A, c)$ = nombre de générations entre l'individu B_1 et un ancêtre commun A en passant par le chemin généalogique c .
 - $n(A, c)$ = nombre de générations entre l'individu B_2 et le même ancêtre commun A en passant par le chemin généalogique c .
 - \sum_A = sommation sur tous les ancêtres communs.
 - \sum_C = sommation sur tous les chemins généalogiques possibles entre les individus B_1 et B_2 qui passent par l'ancêtre commun A .
 - $F(A)$ = valeur du coefficient de consanguinité de l'ancêtre A .

Le coefficient moyen d'apparentement représente la moyenne des coefficients d'apparentement de toutes les paires d'individus prises deux à deux. On le calcule avec la formule suivante (Jomphe & al, 2000) :

$$\Phi \text{ moyen} = \sum \Phi / Nb .d' EGOs$$

- Où :
- Φ_{moyen} = coefficient d'apparentement moyen.
 - $\Sigma\Phi$ = ensemble des coefficients d'apparentement de l'échantillon analysé.
 - Nb. d'EGOs = nombre de sujets de l'échantillon analysé.

L'apparentement de trois générations et moins est considéré comme rapproché. La proximité de la parenté entre deux personnes est directement proportionnelle à la petitesse du nombre de générations qui les séparent (Jetté, 1991). Dans le tableau 2.1 suivant, on retrouve les relations de parenté que représentent trois générations. Le coefficient d'apparentement le plus élevé est de 0,25 et il représente le lien frère-sœur et parent-enfant (1:1). Le lien entre cousins du second degré montre un coefficient d'apparentement de 0,0156 (3:3), tandis que le coefficient d'apparentement entre cousins du troisième degré est de 0,0039 (4:4). Dans la majorité des cas, un apparentement de type éloigné (plus que la 6^e génération) est représentatif de ce que l'on observe pour la population en général du Saguenay-Lac-Saint-Jean (Bouchard & DeBraekeleer, 1992).

Tableau 2.1 : Relation de parenté selon le degré de génération

| Degré de génération | Relation de parenté |
|---------------------|--|
| 1 au 1 | Frère / Soeur Enfant / Père ou mère |
| 1 au 2 | Petit-enfant / Grand-père ou grand-mère Neveu ou nièce / Tante ou oncle |
| 1 au 3 | Arrière petit-enfant / Arrière-grand-père ou arrière-grand-mère Petit neveu ou nièce / Grand-oncle ou Grand-tante |
| 2 au 2 | Cousins germains |
| 2 au 3 | Neveu ou nièce à la mode de Bretagne / Oncle ou tante à la mode de Bretagne |
| 3 au 3 | Cousin issu de germain |

(Source :Jetté, 1991)

2.3.2.4 La consanguinité

Un individu est dit consanguin lorsque, dans son ascendance, ses parents sont apparentés (Jomphe & al., 2000). La consanguinité se mesure grâce au coefficient de consanguinité d'un individu B, $F(B)$, qui exprime la probabilité qu'à un locus donné les deux allèles de l'individu B, transmis, l'un par son père P et l'autre par sa mère M, soient identiques par ascendance (Jetté, 1991). La valeur du coefficient de consanguinité d'un individu B est donc égale aux coefficients de parenté de ses parents P et M et est calculée de la façon suivante (Jomphe & al., 2000) :

$$F(B) = \Phi(P, M) = \sum_A \sum_C (1/2)^{n(A,c)+m(A,c)+1} (1 + F(A))$$

Où : $F(B)$ = valeur du coefficient de consanguinité d'un individu B.

$\Phi(P, M)$ = valeur du coefficient de parenté entre le père P et la mère M de l'individu B.

Le coefficient moyen de consanguinité est la moyenne des coefficients de consanguinité pour un groupe de sujets donné, il se calcule avec la formule suivante (Jomphe & al., 2000) :

$$F \text{ moyen} = \sum F / Nb . \text{ de sujets}$$

2.3.2.5 Recherche et identification des ancêtres communs

La recherche d'ancêtres communs se fait en cherchant les individus qui se retrouvent dans les ascendances des deux groupes, autant dans celles des proposants que dans celles des témoins. En identifiant les ancêtres communs, on peut comparer leur contribution génétique aux deux groupes et ainsi, dans le meilleur des cas, identifier un ancêtre spécifique à notre groupe de proposants. Donc, un ancêtre qui aurait une grande contribution

généétique chez les proposants et une contribution génétique faible chez les témoins.

2.4 Formation des sous-groupes

Une base de données a été construite à partir des dossiers médicaux de recherches des proposants. Cette base de données contient les informations suivantes :

- le sexe ;
- la date et le lieu de naissance des proposants ;
- la date et le lieu de mariage des parents des proposants ;
- un diagnostic précis établi grâce à une biopsie ;
- présence de manifestations intestinales ;
- la sévérité et la certitude du diagnostic ;
- histoire familiale avec le nombre de parents touchés, le parent le plus proche atteint (ex : père, sœur, ...) et son diagnostic ;
- la branche familiale où l'on retrouve l'histoire familiale, si possible ;
- l'usage de contraceptif ;
- l'usage de NSAID (anti-inflammatoire non stéroïdien) ;
- le statut de fumeur.

Les caractéristiques contenues dans cette base de données nous permettent de créer des sous-groupes. Afin de pousser nos recherches un peu plus loin, nous nous sommes concentré sur trois caractéristiques importantes des proposants, l'histoire familiale, la manifestation de symptômes extra-intestinaux et le statut de fumeur. Les deux autres

caractéristiques ne nous permettaient pas de former des sous-groupes significatifs. En effet, quatre femmes seulement sur les 34 de notre échantillon ont utilisé ou utilisent un contraceptif oral et seulement deux sujets ont fait l'usage de NSAID.

Un premier couple de sous-groupes a été créé en repérant dans la base de données si les proposants avaient ou n'avaient pas d'histoire familiale de maladies inflammatoires de l'intestin. On retrouve dans le premier de ces sous-groupes, 34 proposants, 26 femmes et huit hommes, qui ont une histoire familiale de maladies inflammatoires de l'intestin. Tandis que le second sous-groupe contient 15 proposants, huit femmes et sept hommes, qui n'ont aucune histoire familiale de maladies inflammatoires de l'intestin.

Le deuxième couple de sous-groupes est composé des proposants qui manifestent ou ne manifestent pas de symptômes extra-intestinaux. Le sous-groupe de proposants chez qui il y a une manifestation de symptômes extra-intestinaux est composé de 35 proposants, 27 femmes et huit hommes. Les proposants qui ne présentent pas de symptômes extra-intestinaux sont au nombre de 14, sept femmes et sept hommes.

Le troisième couple de sous-groupes a été formé selon le statut de fumeur des proposants. Les fumeurs et ex-fumeurs ont été considérés comme fumeurs, puisque les ex-fumeurs ont déjà fumé et que les effets de la cigarette sur le développement d'une maladie inflammatoire de l'intestin, s'il y en a, se sont déjà fait sentir. Les sous-groupes sont donc divisés comme suit : 26 proposants, 18 femmes et huit hommes, dans le sous-groupe des fumeurs et 23 proposants, 16 femmes et sept hommes, dans le sous-groupe des non-fumeurs. Noter que parmi le sous-groupe des fumeurs, on retrouve 14 fumeurs et 12 ex-fumeurs.

Les calculs des coefficients de consanguinité et d'apparentement ont été établis pour ces différents sous-groupes. L'ajout de l'analyse de ces trois caractéristiques permettra de préciser nos résultats et ainsi évaluer la pertinence de nouvelles pistes de recherche.

2.5 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont porté sur les comparaisons des coefficients de consanguinité et d'apparentement entre les cas et les témoins et entre les sous-groupes.

2.5.1 Intervalle de confiance des coefficients de consanguinité

Les intervalles de confiance des coefficients de consanguinité ont été calculés grâce à la formule suivante (Daniel, 1999) :

$$\bar{x} \pm t_{(1-\alpha/2)} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Où : \bar{x} = moyenne de l'échantillon

$t_{(1-\alpha/2)}$ = coefficient de fiabilité

s/\sqrt{n} = écart type

Pour notre étude, nous avons utilisé le coefficient de fiabilité de 95%, soit un $t_{(1-\alpha/2)}$ égale à 1,96 (Daniel, 1999).

2.5.2 Intervalle de confiance des coefficients d'apparement

Les analyses statistiques classiques ne peuvent être effectuées pour l'apparement, car il y a dépendance entre les coefficients. Des travaux sont présentement en cours pour développer des méthodes permettant d'effectuer des comparaisons statistiques des indices obtenus à partir des analyses généalogiques. Les écarts types de l'apparement ont donc été calculés par monsieur Louis Houde, professeur à l'Université du Québec à Chicoutimi.

2.5.3 Autres tests statistiques

Aucun autre test statistique n'a été effectué sur nos résultats. Les résultats des analyses généalogiques présentent souvent des caractéristiques particulières qui ne permettent pas l'utilisation de tests statistiques classiques. Des recherches sont présentement en cours au sein du groupe de recherche interdisciplinaire en démographie et épidémiologie génétique de l'Université du Québec à Chicoutimi pour l'élaboration de techniques d'analyse statistique appropriées pour les analyses généalogiques.

CHAPITRE 3

RÉSULTATS

3.1 Analyses descriptives

3.1.1 La complétude

La figure 3.1 nous montre les complétudes généalogiques obtenues pour l'ensemble des proposants et l'ensemble des témoins. On remarque, dans les deux cas, que les complétudes sont supérieures à 80% jusqu'à la dixième génération, puis elles diminuent rapidement.

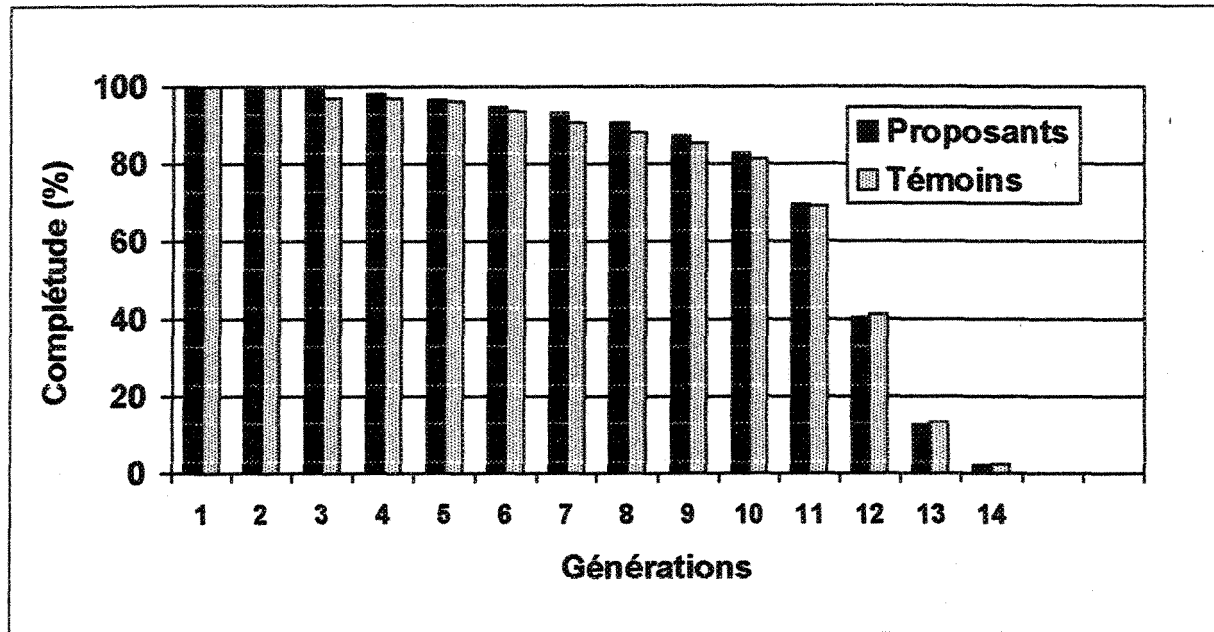


Figure 3.1 : Complétudes des généalogies des proposants et des témoins selon la génération.

La figure 3.2 présente les complétudes des généalogies des sous-groupes des proposants ayant la maladie de Crohn et de leurs témoins. On remarque que ces complétudes sont comparables, bien que celles des témoins soient légèrement supérieures. Ces dernières diminuent rapidement après la 11^e génération. De la même façon, on observe à la figure 3.3, le sous-groupe des proposants atteints de la colite ulcéreuse et celui des témoins qui y sont associés. Ici, la complétude est un peu inférieure chez les témoins et diminue après la 10^e génération.

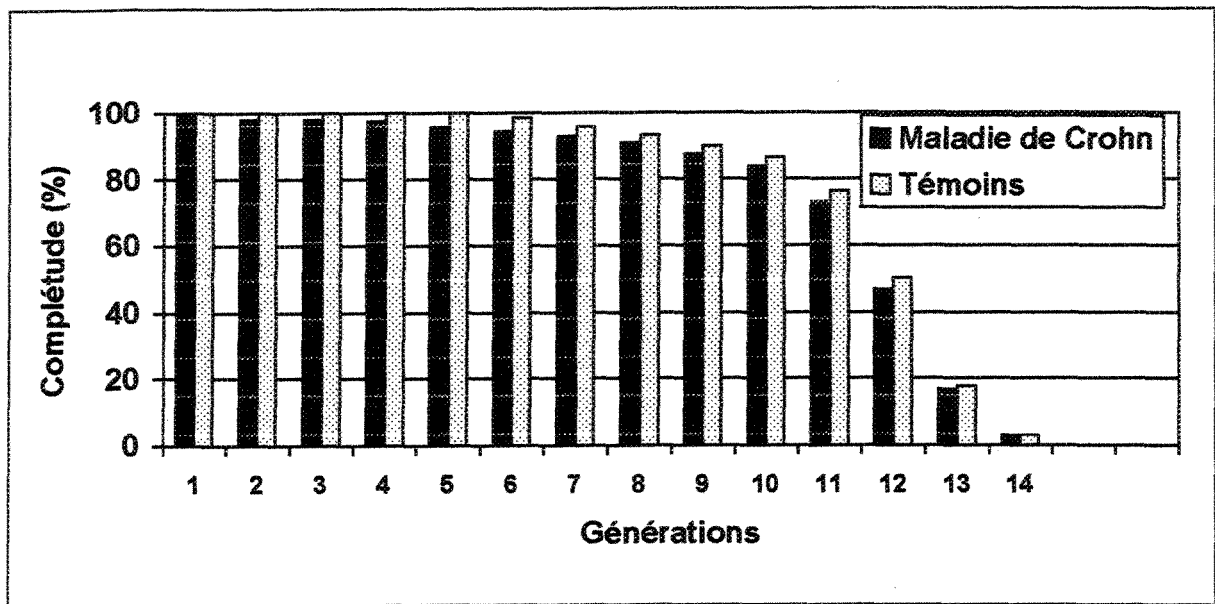


Figure 3.2 : Complétudes des généalogies des proposants atteints de la **maladie de Crohn** et des témoins qui y sont associés selon la génération.

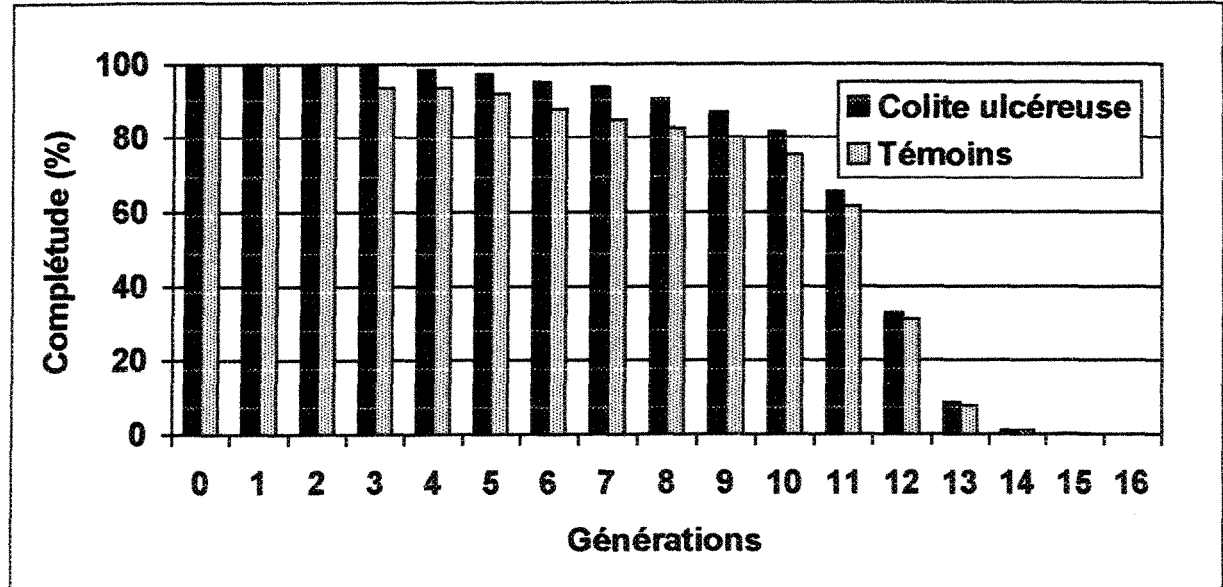


Figure 3.3 : Complétudes des généalogies des proposants atteints de la **colite ulcéreuse** et des témoins qui y sont associés selon la génération.

On retrouve, à l'annexe D, les tableaux des différentes complétudes (complétude, complétude cumulée et complétude relative) de l'ensemble des proposants et des témoins, ainsi que celles des sous-groupes de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et des témoins qui leurs sont associés.

3.1.2 L'implexe des ascendants

Les figures 3.4 à 3.6 illustrent l'implexe des différents groupes et sous-groupes observés. À la figure 3.4, on observe que l'implexe des proposants est légèrement plus faible que celui des témoins de la 2^e à la 7^e génération. Ceci nous donne un indice quant au lien de parenté existant entre les sujets de chacun des groupes. En effet, la décroissance de l'implexe est due au nombre d'ancêtres communs qui croit de génération en génération. Lorsque le nombre de générations s'élève, à cette décroissance, s'ajoute l'effet de la diminution de la complétude.

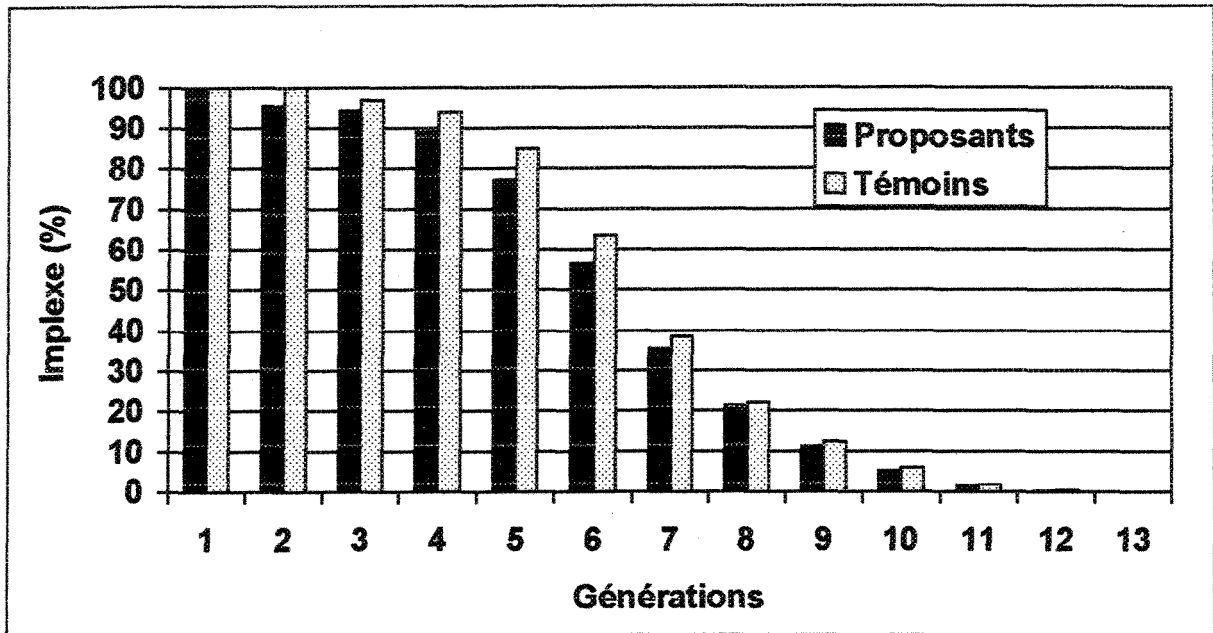


Figure 3.4 : Implexe des généalogies des proposants et des témoins.

À la figure 3.5, on remarque que l'implexe des proposants atteints de la maladie de Crohn est un peu plus faible que celui des témoins de la 3^e à la 8^e génération. Cette différence est d'autant plus visible à la 6^e génération, puisque c'est à ce moment que l'implexe des proposants atteints de la maladie de Crohn commence à décroître. En fait, à la 6^e génération, ce dernier est déjà sous la barre des 85% tandis que l'implexe des témoins atteint toujours les 94%. L'implexe des témoins amorcera, quant à lui, sa diminution à la 7^e génération seulement. Par contre, les deux groupes atteignent le niveau zéro à la même génération, soit la 13^e génération.

La figure 3.6 nous montre que les deux sous-groupes associés à la colite ulcéreuse ont des implexes comparables. Ceux-ci diminuent de paire, avec une baisse plus accentuée à partir de la 5^e génération. On peut retrouver l'implexe des différents groupes et sous-groupes dans les tableaux de l'annexe D.

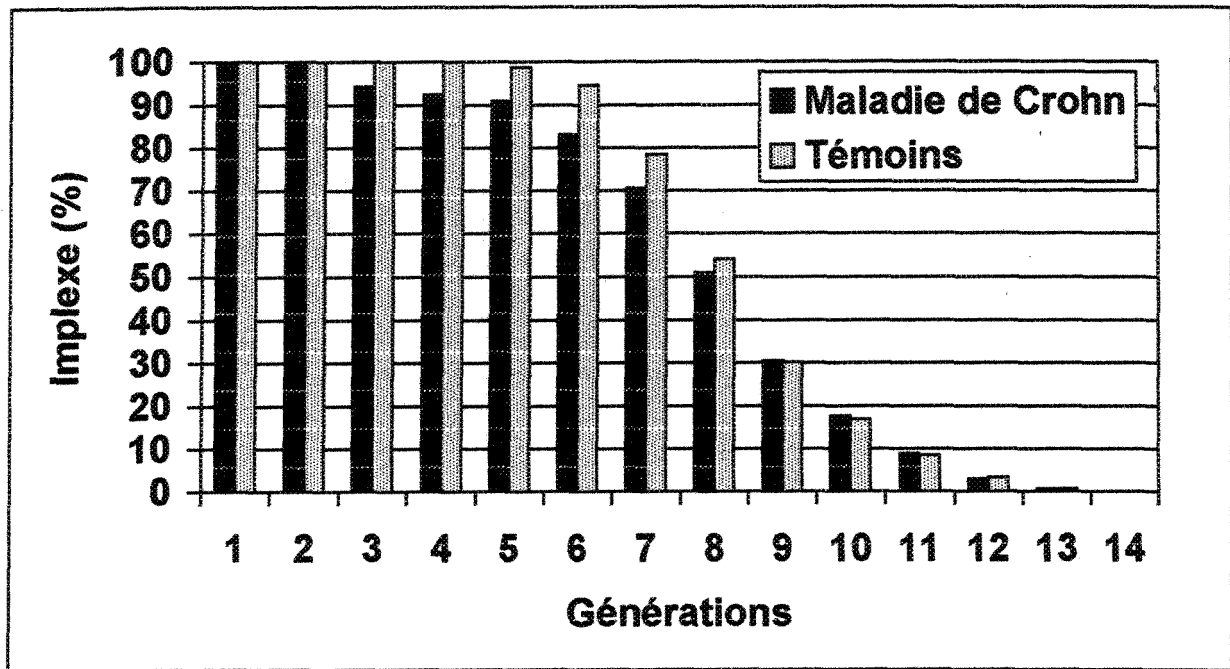


Figure 3.5 : Implexe des généalogies des proposants atteints de la **maladie de Crohn** et des témoins qui y sont associés.

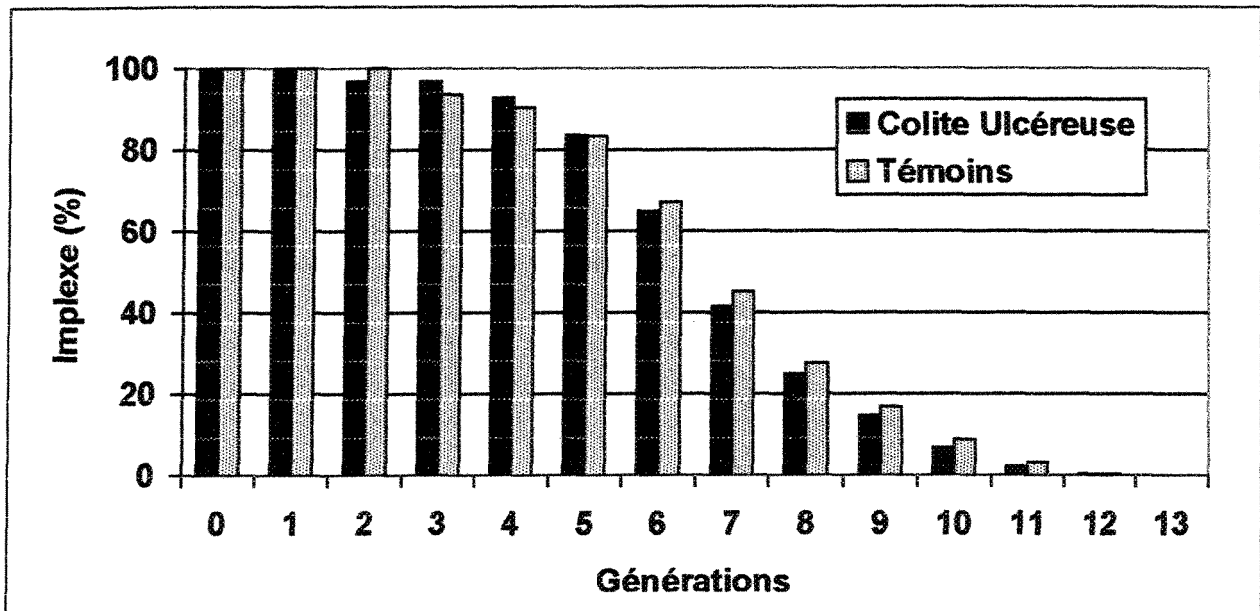


Figure 3.6 : Implexe pour le sous-groupe des proposants atteints de la **colite ulcéreuse** et des témoins qui y sont associés.

3.1.3 La profondeur généalogique

La profondeur généalogique nous donne une mesure du degré d'enracinement des ascendances. Les profondeurs obtenues dans la présente étude montrent que les différents groupes sont à peu près semblables. La profondeur moyenne des généalogies de l'ensemble des proposants ayant une maladie inflammatoire de l'intestin est de 10,66 avec un écart type de 2,29. Le groupe de témoins quant à lui a une profondeur de 10,55 avec un écart type de 2,49. Le sous-groupe de proposants ayant la maladie de Crohn et son sous-groupe de témoins ont respectivement une profondeur généalogique moyenne de 10,78 et 11,12 et un écart type de 2,45 et 1,85. Finalement, le sous-groupe de proposants associé à la colite ulcéreuse a une profondeur généalogique moyenne de 10,52, tandis que celle de son sous-groupe de témoins est de 9,91. L'écart type de chacun de ces sous-groupes est respectivement de 2,09 et 2,93. La profondeur généalogique moyenne pour chacune des généalogies reconstituées se trouve à l'annexe E.

3.2 Analyses démogénétiques

3.2.1 L'occurrence des ancêtres

Le tableau 3.1 nous montre l'occurrence des ancêtres dans les généalogies des proposants et des témoins, ainsi que les pourcentages correspondants. On remarque que la majorité des ancêtres, 94,05% pour les proposants et 94,67% pour les témoins, se retrouve dans les deux premières classes, soit entre 1 et 49 occurrences. Le nombre d'occurrences maximal pour les ancêtres des proposants est de 2838 et pour les témoins de 2808.

Un fait à remarquer, les ancêtres qui se retrouvent 2838 fois dans les ascendances des proposants sont au nombre de six et ce sont les mêmes qui se retrouvent 2808 fois dans les ascendances des témoins.

Tableau 3.1 : Occurrence de l'ensemble des ancêtres des proposants et de ceux de leurs témoins en pourcentage.

| Occurrence | Groupe des proposants n=49 | | Groupe des témoins n=49 | |
|--------------|-------------------------------|--------------|----------------------------|--------------|
| | Ancêtres | | Ancêtres | |
| | Nombre | Pourcentage | Nombre | Pourcentage |
| 1 | 7837 | 46,6 | 9411 | 50,2 |
| 2-49 | 7987 | 47,5 | 8319 | 44,4 |
| 50-99 | 544 | 3,2 | 546 | 2,9 |
| 100-149 | 138 | 0,8 | 136 | 0,7 |
| 150-199 | 86 | 0,5 | 91 | 0,5 |
| 200-999 | 171 | 1,0 | 169 | 0,9 |
| 1000-2999 | 62 | 0,4 | 58 | 0,3 |
| TOTAL | 16825 | 100,0 | 18730 | 100,0 |

Les tableaux 3.2 et 3.3 nous montrent la distribution de l'occurrence des proposants et des témoins dans les tables d'ascendances des sous-groupes reliés à la maladie de Crohn et à la colite ulcéreuse. On observe, comme pour le groupe au complet, que la plupart des individus se situent dans les deux premières classes. On retrouve donc 95,66% et 95,61% pour la maladie de Crohn et ses témoins et 96,11% et 97% pour la colite ulcéreuse et ses témoins. Le nombre d'occurrences maximal des ancêtres des proposants ayant la maladie de Crohn est de 1648 et celui des témoins est de 1840. Pour ce qui est des ancêtres des proposants ayant la colite ulcéreuse et ceux de leurs témoins, on retrouve une occurrence maximale respective de 1190 et 968. Dans les quatre cas, ce sont les mêmes six ancêtres que ceux retrouvés

précédemment pour l'occurrence des ancêtres des proposants et de leurs témoins.

Tableau 3.2 : Occurrence des ancêtres des proposants atteints de la **maladie de Crohn** et de ceux de leurs témoins en pourcentage.

| Occurrence | Maladie de Crohn n=26 | | Groupe témoin n=26 | |
|--------------|--------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | Ancêtres | | Ancêtres | |
| | Nombre | Pourcentage | Nombre | Pourcentage |
| 1 | 5974 | 44,5 | 6640 | 48,2 |
| 2-49 | 6854 | 51,1 | 6534 | 47,4 |
| 50-99 | 292 | 2,2 | 289 | 2,1 |
| 100-149 | 102 | 0,8 | 117 | 0,8 |
| 150-199 | 45 | 0,3 | 50 | 0,4 |
| 200-999 | 129 | 1,0 | 125 | 0,9 |
| 1000-2999 | 14 | 0,1 | 24 | 0,2 |
| TOTAL | 13410 | 100,0 | 13779 | 100,0 |

Tableau 3.3 : Occurrence des ancêtres des proposants atteints de **colite ulcéreuse** et de ceux de leurs témoins en pourcentage.

| Occurrence | Colite ulcéreuse n=23 | | Groupe de témoins n=23 | |
|--------------|--------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| | Ancêtres | | Ancêtres | |
| | Nombre | Pourcentage | Nombre | Pourcentage |
| 1 | 4697 | 48,0 | 6095 | 53,0 |
| 2-49 | 4708 | 48,1 | 5059 | 44,0 |
| 50-99 | 211 | 2,2 | 176 | 1,5 |
| 100-149 | 40 | 0,4 | 49 | 0,4 |
| 150-199 | 23 | 0,2 | 21 | 0,2 |
| 200-999 | 101 | 1,0 | 99 | 0,9 |
| 1000-2999 | 6 | 0,1 | 0 | 0,0 |
| TOTAL | 9786 | 100,0 | 11499 | 100,0 |

3.2.2 Le recouvrement des ancêtres

Les tableaux 3.4, 3.5 et 3.6 présentent respectivement le recouvrement des ancêtres de l'ensemble des proposants atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin, des proposants atteints de la maladie de Crohn et de ceux atteints de colite ulcéreuse, avec les groupes témoins correspondants.

On observe au tableau 3.4 que la plupart des ancêtres des proposants (86%) et des témoins (87%) se retrouvent parmi les individus se situant dans neuf ascendances et moins. Aucun ancêtre ne recouvre les 49 ascendances de nos proposants. Il se trouve que la seule ascendance qui n'est pas touchée est celle du proposant dont la mère a été adoptée et dont l'ascendance a été arrêtée à la 3^e génération. La branche paternelle a quant à elle été poursuivie, mais elle ne montre aucun lien avec les autres. En excluant cette ascendance des 49 ascendances, il y a 14 ancêtres communs chez nos proposants. Aux tableaux 3.5 et 3.6 on retrouve des résultats similaires, avec des pourcentages légèrement différents. Pour ce qui est des proposants atteints de la maladie de Crohn, 88% se retrouvent parmi les ancêtres se situant dans neuf ascendances et moins, de même pour le groupe témoin. Pour la colite ulcéreuse, 88% se retrouvent dans neuf ascendances et moins et 91% du groupe témoin.

Tableau 3.4 : Recouvrement de l'ensemble des ancêtres des proposants et de leurs témoins en pourcentage

| Nombre d'ascendances | Groupe des proposants n=49 | | Groupe des témoins n=49 | |
|----------------------|-------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|
| | Ancêtres | | Ancêtres | |
| | Nombre | Pourcentage | Nombre | Pourcentage |
| 1 | 8302 | 49 | 10338 | 55 |
| 2 à 4 | 4514 | 27 | 4291 | 23 |
| 5 à 9 | 1653 | 10 | 1695 | 9 |
| 10 à 14 | 664 | 4 | 735 | 4 |
| 15 à 19 | 397 | 2 | 339 | 2 |
| 20 à 24 | 275 | 2 | 285 | 2 |
| 25 à 29 | 209 | 1 | 215 | 1 |
| 30 à 34 | 300 | 2 | 331 | 2 |
| 35 à 39 | 172 | 1 | 188 | 1 |
| 40 à 44 | 189 | 1 | 188 | 1 |
| 45 à 49 | 150 | 1 | 125 | 1 |
| Total | 16825 | 100 | 18730 | 100 |

Tableau 3.5 : Recouvrement de l'ensemble des ancêtres des proposants atteints de la maladie de Crohn et de leurs témoins en pourcentage

| Nombre d'ascendances | Groupe des proposants atteints de maladie de Crohn n=26 | | Groupe des témoins n=26 | |
|----------------------|---|-------------|----------------------------|-------------|
| | Ancêtres | | Ancêtres | |
| | Nombre | Pourcentage | Nombre | Pourcentage |
| 1 | 6549 | 49 | 7520 | 54 |
| 2-4 | 3935 | 29 | 3261 | 24 |
| 5-9 | 1315 | 10 | 1337 | 10 |
| 10-14 | 585 | 4 | 570 | 4 |
| 15-19 | 488 | 4 | 553 | 4 |
| 20-24 | 436 | 3 | 418 | 3 |
| 25-26 | 102 | 1 | 120 | 1 |
| Total | 13410 | 100 | 13779 | 100 |

Tableau 3.6 : Recouvrement de l'ensemble des ancêtres des proposants atteints de la colite ulcéreuse et de leurs témoins en pourcentage

| Nombre d'ascendances | Groupe des proposants atteints de colite ulcéreuse n=23 | | Groupe des témoins n=23 | |
|----------------------|--|-------------|----------------------------|-------------|
| | Ancêtres | | Ancêtres | |
| | Nombre | Pourcentage | Nombre | Pourcentage |
| 1 | 5130 | 52 | 6672 | 58 |
| 2-4 | 2456 | 25 | 2714 | 24 |
| 5-9 | 1048 | 11 | 1028 | 9 |
| 10-14 | 529 | 5 | 460 | 4 |
| 15-19 | 343 | 4 | 386 | 3 |
| 20-23 | 280 | 3 | 239 | 2 |
| Total | 9786 | 100 | 11499 | 100 |

3.2.3 La contribution génétique

La figure 3.7 nous montre la contribution génétique totale des ancêtres qui recouvrent plus de 70% des ascendances, soient les individus qu'on retrouve dans 34 ascendances et plus. Le groupe des ancêtres des témoins est composé de 598 individus. Celui des proposants est de 576 individus, dont 84 ne se retrouvent pas dans le groupe des ancêtres des témoins qui recouvre 34 ascendances et plus. Par contre, on les retrouve dans les ancêtres qui recouvrent moins de 34 ascendances. De plus, ces 84 ancêtres recouvrent entre 34 et 39 ascendances des proposants et ont une contribution génétique totale inférieure à 1000 pour la plupart, à l'exception de 9 ancêtres qui ont une contribution génétique totale entre 1000 et 3500. On remarque aussi sur la figure 3.7, que quelques ancêtres ont une contribution génétique supérieure à 5000, donc ils ont une contribution d'environ 1% du pool génique des proposants. Ces ancêtres sont les mêmes chez les proposants et chez les témoins.

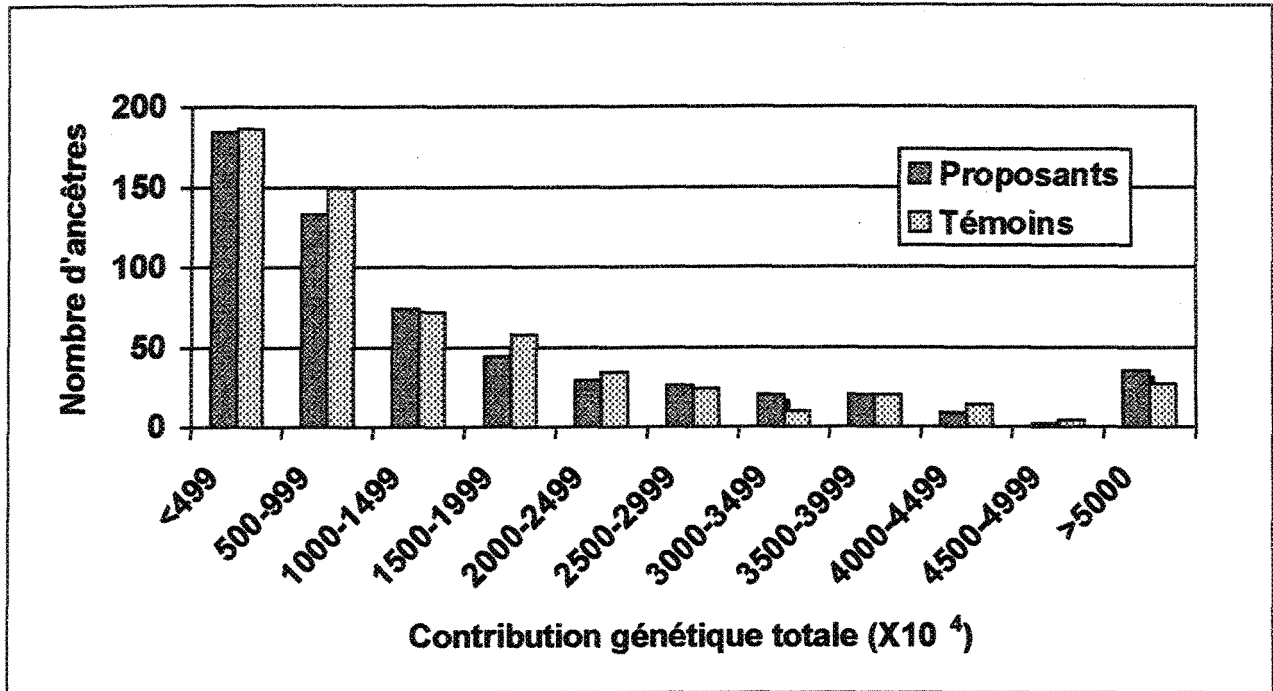


Figure 3.7 : Contribution génétique totale des ancêtres qui recouvrent 70% et plus des ascendances des proposants, soit 34 ascendances et plus.

La figure 3.8 représente la différence de la contribution génétique totale d'un ancêtre entre les proposants et les témoins. On retrouve quelques ancêtres avec une différence de plus de 600, mais la plupart se retrouvent entre zéro et 199. En observant la différence entre la contribution génétique d'un ancêtre aux proposants et aux témoins, on peut trouver un ancêtre qui a une contribution plus spécifique chez les proposants. Toutefois, ce n'est pas le cas dans cette étude. Une contribution génétique inférieure à zéro indique que la contribution génétique de l'ancêtre est plus importante chez les témoins que pour les proposants puisque l'équation utilisée dans ce graphique est proposants moins témoins.

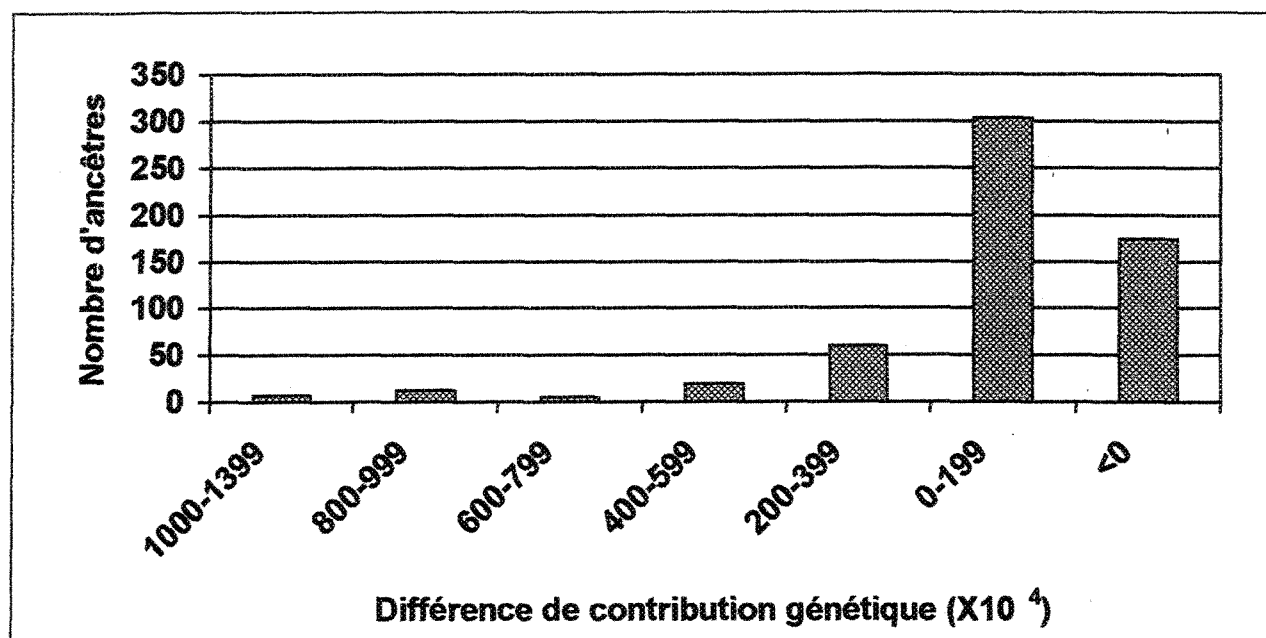


Figure 3.8 : Différence de la contribution génétique totale d'un ancêtre chez les proposants et les témoins.

Les figures 3.9 et 3.10 nous montrent la contribution génétique totale pour les groupes de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et de leurs témoins. On remarque aux figures 3.9 et 3.10 que les ancêtres de la plupart des proposants et des témoins ont une contribution génétique totale entre zéro et 399. Les ancêtres ayant une contribution génétique totale supérieure à 3000 sont les mêmes pour les proposants et les témoins, ainsi que pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.

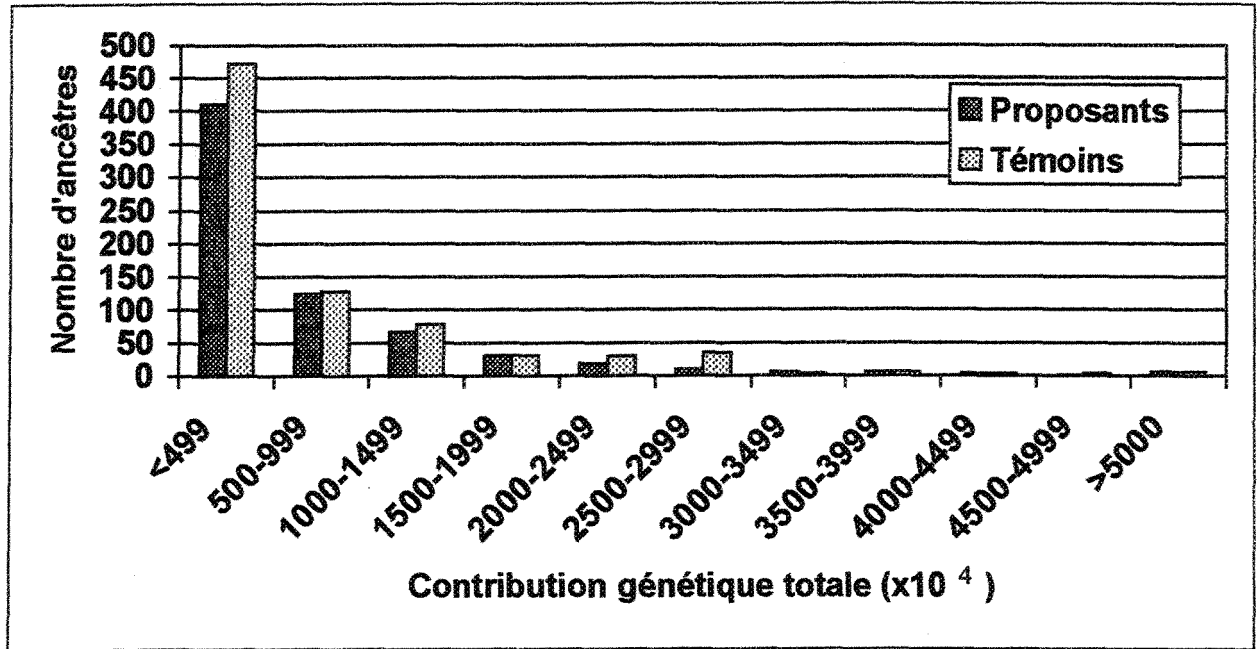


Figure 3.9 : Contribution génétique totale des ancêtres qui recouvrent 70% et plus des ascendances des proposants atteints de la **maladie de Crohn** et de leurs témoins.

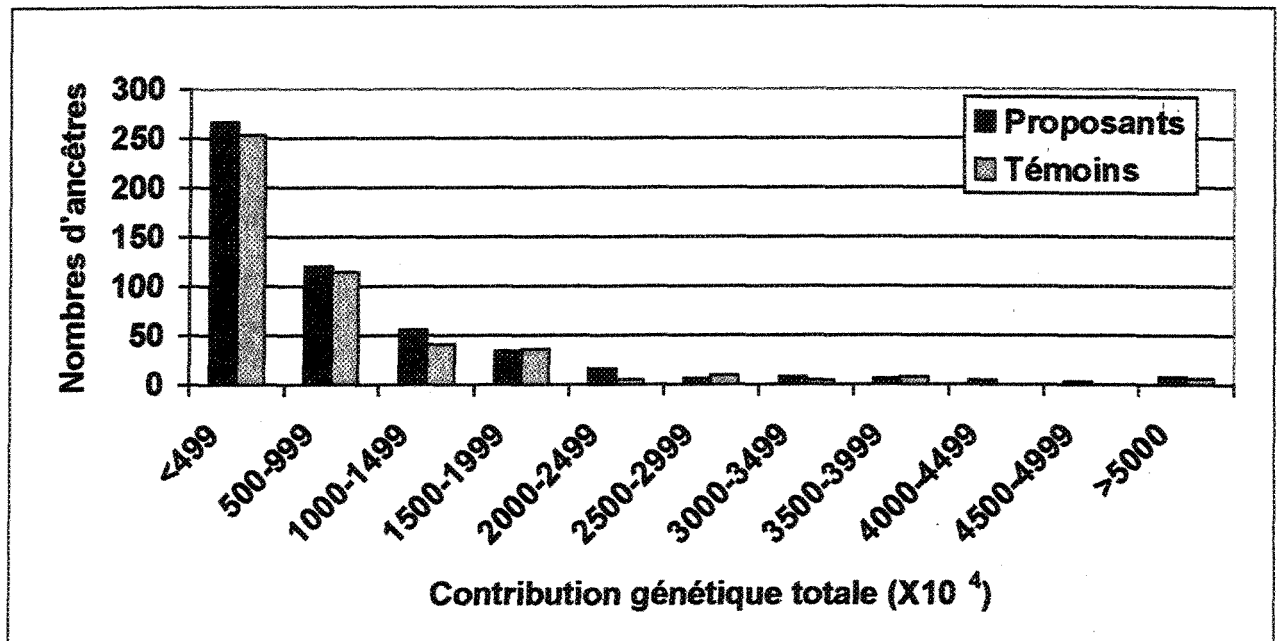


Figure 3.10 : Contribution génétique totale des ancêtres qui recouvrent 70% et plus des ascendances des proposants atteints de la **colite ulcéreuse** et de leurs témoins.

La figure 3.11 nous présente la différence, entre les proposants et leurs témoins, de la contribution génétique totale des ancêtres pour les sous-groupes de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, selon le nombre d'individus par classe. On observe que la différence de contribution génétique pour le groupe de la maladie de Crohn est en grande partie négative (53%), ou entre zéro et 199 (44%). Une contribution génétique négative indique que les ancêtres ont une contribution génétique plus importante chez les témoins. Pour ce qui est de la colite ulcéreuse, la contribution génétique est positive dans 77% des cas. On remarque aussi pour la colite ulcéreuse des différences assez élevées (+ de 1700).

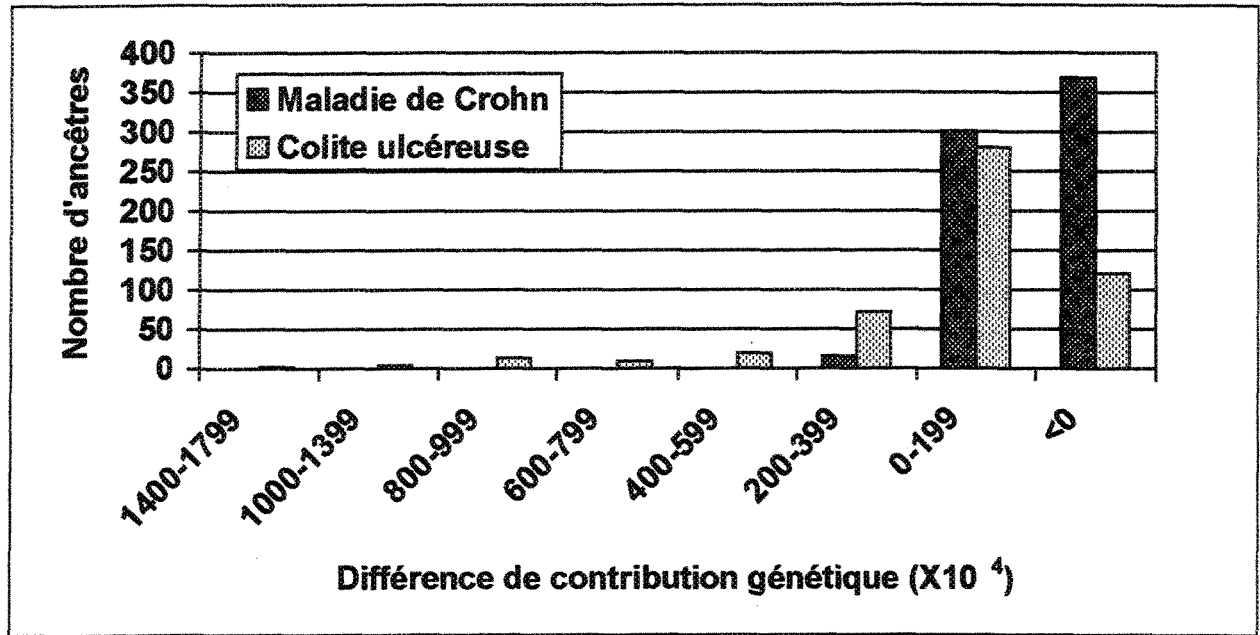


Figure 3.11 : Différence de contribution génétique des ancêtres communs entre les deux sous-groupes des postulants et leurs témoins.

Le tableau 3.7 compare le recouvrement et la contribution génétique des 14 ancêtres communs à 48 des ascendances des postulants, avec le groupe de témoins. Cela permet de déterminer si certains semblent plus spécifiques à notre groupe de postulants. On remarque dans ce tableau que tous les ancêtres communs aux 48 ascendances de nos postulants se retrouvent dans 47 ou 46 ascendances des témoins et que leurs contributions génétiques sont très semblables. Lorsqu'on fait cette comparaison au niveau des sous-groupes, on retrouve les mêmes ancêtres et la même similitude.

Tableau 3.7 : Comparaison du recouvrement et de la contribution génétique des 14 ancêtres communs aux 48 ascendances de nos proposants.

| Ancêtres | Groupe des proposants n=49 | | Groupe des témoins n=49 | | Delta ⁴ |
|----------|--|---|--|---|--------------------|
| | Nombre d'ascendances recouvertes | Contribution génétique totale (x 10 ⁴) | Nombre d'ascendances recouvertes | Contribution génétique totale (x 10 ⁴) | |
| 1 | 48 | 3174 | 46 | 2995 | 179 |
| 2 | 48 | 3174 | 46 | 2995 | 179 |
| 3 | 48 | 2011 | 47 | 2020 | -9 |
| 4 | 48 | 2011 | 47 | 2020 | -9 |
| 5 | 48 | 1910 | 46 | 1858 | 52 |
| 6 | 48 | 1871 | 46 | 1829 | 42 |
| 7 | 48 | 3722 | 46 | 3573 | 149 |
| 8 | 48 | 3722 | 46 | 3573 | 149 |
| 9 | 48 | 1861 | 46 | 1786 | 75 |
| 10 | 48 | 1861 | 46 | 1786 | 75 |
| 11 | 48 | 1861 | 46 | 1786 | 75 |
| 12 | 48 | 1861 | 46 | 1786 | 75 |
| 13 | 48 | 1005 | 47 | 1010 | -5 |
| 14 | 48 | 1005 | 47 | 1010 | -5 |

3.2.4 L'apparentement

L'apparentement des proposants et des témoins peut être étudié grâce aux coefficients d'apparentement présentés au tableau 3.8. On retrouve dans ce tableau, le coefficient d'apparentement pour le groupe de proposants et son groupe de témoins. Le coefficient d'apparentement a été calculé pour 3, 6, 9 et 12 générations. La 12^e génération est utilisée comme génération maximale puisque la plupart des ancêtres ont immigré au Canada dans les années qui correspondent à cette génération ou à celles d'avant (12^e génération et plus). Cela a provoqué, à partir de cette génération, une

⁴Le delta représente la différence entre la contribution génétique totale de l'ancêtre au groupe des sujets et sa contribution génétique totale au groupe des témoins

diminution de la complétude de nos généalogies. De plus, comme le nombre de nouveaux ancêtres entrants n'est que légèrement modifié, les résultats des coefficients d'apparentement varient très peu.

On remarque au tableau 3.8, qu'aux générations 3 et 6, l'apparentement des proposants est nettement plus élevé que celui des témoins. Aux générations 9 et 12, l'augmentation est semblable pour les proposants et les témoins, mais le groupe des proposants a des coefficients un peu plus élevés que le groupe de témoins. On observe aussi que les témoins ont un certain nombre d'individus qui ne sont pas liés entre eux, alors que chez les proposants, il n'y a qu'une seule paire. Pourtant, la complétude des généalogies de ces deux groupes de proposants est semblable (voir fig. 3,1 p.47).

Tableau 3.8 : Coefficients d'apparentement moyens des proposants et des témoins selon le nombre de générations couvertes (n=1176 paires).

| Nombre de générations | Proposants | | Témoins | |
|-----------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| | Coefficient (X 10 ⁴) | Nb. de paires avec un coefficient > 0 (en %) | Coefficient (X 10 ⁴) | Nb. de paires avec un coefficient > 0 (en %) |
| 3 | 3,32 | 0,8 | 0,23 | 0,3 |
| 6 | 8,74 | 61,2 | 4,19 | 61,6 |
| 9 | 52,48 | 98,1 | 42,02 | 95,2 |
| Maximal | 62,23 | 99,9 | 52,55 | 95,9 |

Les tableaux 3.9 et 3.10 montrent des résultats similaires, mais cette fois-ci pour les sous-groupes de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. On observe sur ces tableaux que les proposants, que ce soit pour la maladie de Crohn ou pour la colite ulcéreuse, ont tous un lien. Plus précisément, à la 9^e génération, 100% des proposants ont un coefficient d'apparentement plus grand que zéro. On remarque aussi que les coefficients du groupe de la maladie de Crohn sont à peu près semblables à ceux des témoins. En ce qui concerne la colite ulcéreuse, ceux-ci sont plus élevés que ceux des témoins. On peut aussi noter que l'apparentement proche (3^e et 6^e génération) est plus de deux fois plus élevé chez les proposants quelle que soit leur maladie.

Tableau 3.9 : Coefficients d'apparentement moyens des proposants atteints de la **maladie de Crohn** et des témoins selon le nombre de générations couvertes.

| Nombre de générations | Proposants | | Témoins | |
|-----------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| | Coefficient (X 10 ⁴) | Nb. de paires avec un coefficient > 0 (en %) | Coefficient (X 10 ⁴) | Nb. de paires avec un coefficient > 0 (en %) |
| 3 | 7,21 | 0,9 | 0,24 | 0,3 |
| 6 | 10,89 | 48 | 3,35 | 61,6 |
| 9 | 46,84 | 100 | 42,22 | 100 |
| Maximal | 59,79 | 100 | 58,12 | 100 |

Tableau 3.10 : Coefficients d'apparement moyens des proposants atteints de la **colite ulcéreuse** et des témoins selon le nombre de générations couvertes.

| Nombre de générations | Proposants | | Témoins | |
|-----------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| | Coefficient (X 10 ¹) | Nb. de paires avec un coefficient > 0 (en %) | Coefficient (X 10 ¹) | Nb. de paires avec un coefficient > 0 (en %) |
| 3 | 4,94 | 0,8 | 0,31 | 0,4 |
| 6 | 11,54 | 72,3 | 5,05 | 62,5 |
| 9 | 63,13 | 96,4 | 40,59 | 90,5 |
| Maximal | 69,73 | 100 | 46,41 | 91,3 |

La figure 3.12 nous montre les coefficients d'apparement des différents groupes et de leurs groupes de témoins. On peut voir sur cette figure que tous les groupes suivent la même évolution ; les coefficients d'apparement augmentent lentement au début, ont une montée rapide entre la 6^e et la 9^e génération, et finalement, terminent leur évolution avec une légère augmentation. On constate aussi une séparation entre les deux catégories de groupes. Les trois groupes de témoins sont tous inférieurs aux trois groupes de proposants. Parmi les proposants, on remarque que l'évolution du coefficient d'apparement de la colite ulcéreuse est plus élevée que celui de la maladie de Crohn.

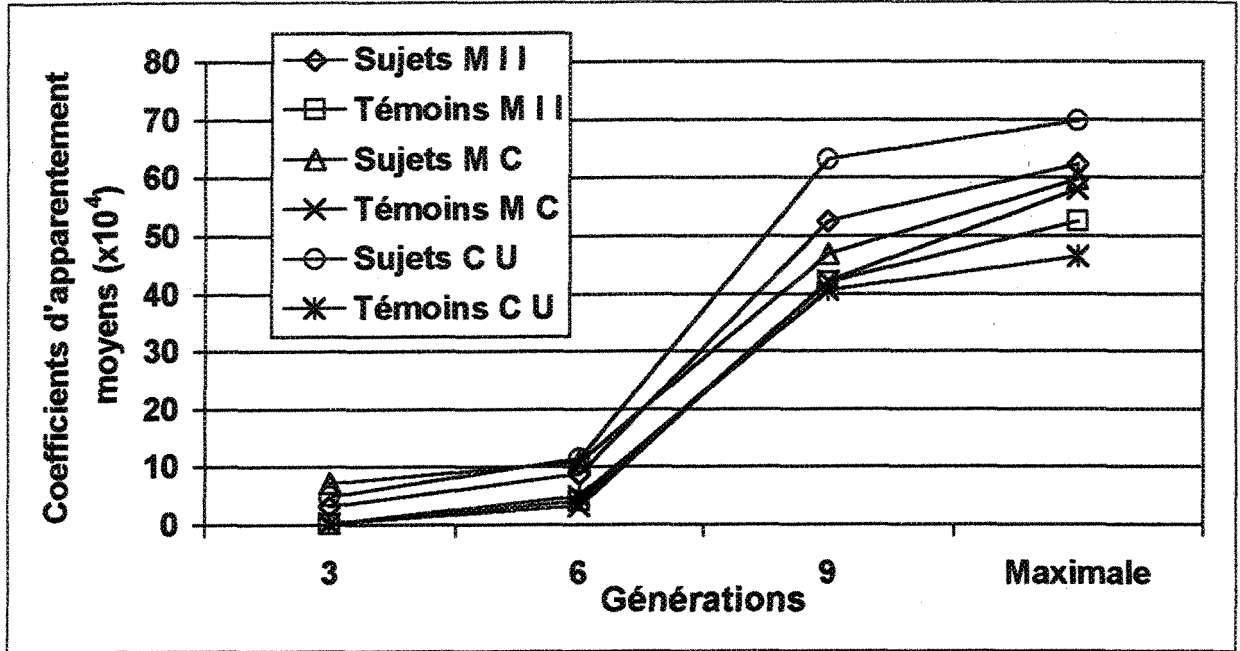


Figure 3.12 : Coefficients moyens d'apparement des proposants et des témoins.

Le tableau 3.11 nous montre le coefficient d'apparement moyen et l'écart type à la génération maximale, pour les groupes de proposants et leurs témoins. On observe dans ce tableau que l'écart type est légèrement plus élevé chez les proposants que chez les témoins.

Tableau 3.11 : Coefficients d'apparement moyens et écarts types des proposants et des témoins pour la profondeur maximale (ou 12^e génération).

| Groupes | Coefficient d'apparement (x10 ⁴) | Écart-type (x10 ⁴) |
|---|--|--------------------------------|
| Maladies inflammatoires de l'intestin | 62,23 | 7,31 |
| Témoins maladies inflammatoires de l'intestin | 52,55 | 6,72 |
| Maladie de Crohn | 59,79 | 10,12 |
| Témoins maladie de Crohn | 58,12 | 10,09 |
| Colite ulcéreuse | 69,76 | 12,37 |
| Témoins colite ulcéreuse | 46,41 | 8,93 |

La figure 3.13 nous montre l'intervalle de confiance à 95% du coefficient d'apparement moyen à la génération maximale pour les trois groupes de proposants et leurs groupes de témoins. On remarque que les intervalles de confiance ne sont pas très larges, que ce soit pour les témoins ou les proposants. De plus, les intervalles se chevauchent complètement entre les groupes de proposants et leurs témoins pour la maladie de Crohn. Par contre, les intervalles de confiance des proposants de la colite ulcéreuse et de son groupe de témoins ne se recouvrent pas du tout, tandis que celles des maladies inflammatoires de l'intestin et de leurs témoins se chevauchent à moitié.

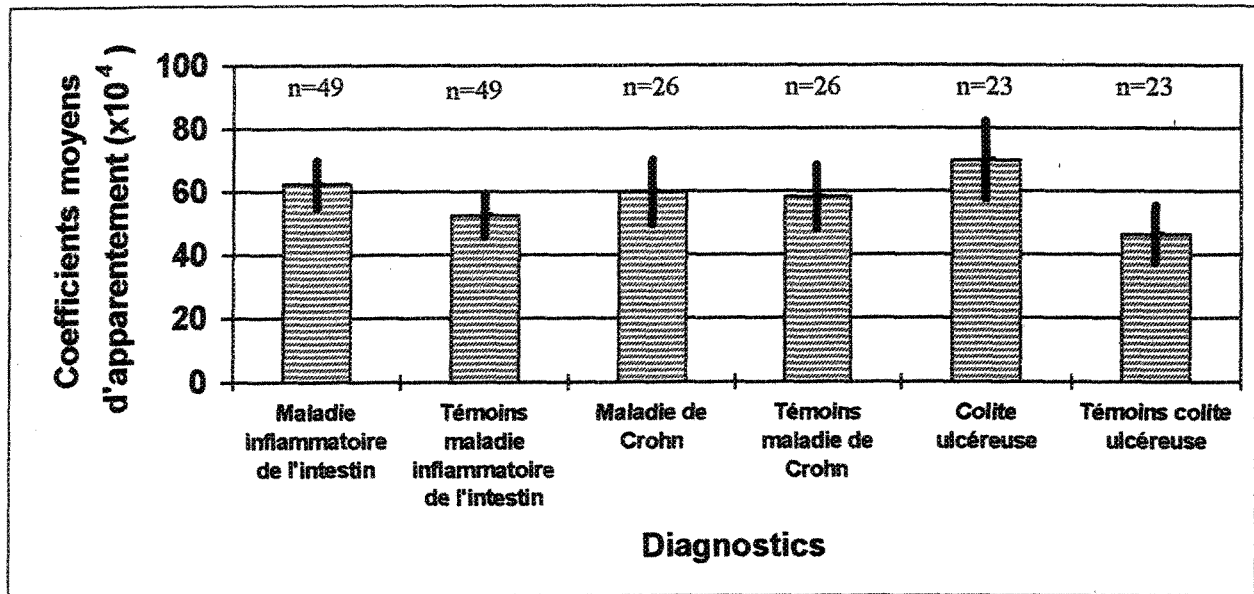


Figure 3.13 : Intervalles de confiance à 95% des coefficients moyens d'apparement des différents groupes étudiés à la génération maximale.

3.2.5 La consanguinité

Le coefficient de consanguinité est présenté aux tableaux 3.12, 3.13 et 3.14. On retrouve les mêmes groupes et sous-groupes observés précédemment pour l'apparement. Le coefficient de consanguinité a été calculé aux mêmes générations que le coefficient d'apparement soit à la 3^e, la 6^e, la 9^e et à la génération maximale.

Au tableau 3.12, on peut voir que les coefficients de consanguinité sont assez semblables pour les proposants et pour les témoins. Par contre, on remarque dans les tableaux 3.13 et 3.14 une plus grande différence entre les coefficients des groupes de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse versus ceux des groupes témoins. En effet, il y a une grande différence à la 6^e

génération entre les coefficients de consanguinité moyens des sous-groupes de proposants et ceux des témoins. Les proposants de la maladie de Crohn ont un coefficient de consanguinité de 27,42 et les témoins de 18,40. Quant à ceux qui appartiennent au groupe de la colite ulcéreuse, ils ont un coefficient de consanguinité de 28,66 et les témoins de 35,45. Par opposition à la situation généralement observée, on note que le coefficient de consanguinité des témoins de la colite ulcéreuse à la 6^e génération est plus élevé que celui des proposants eux-mêmes. Dans le groupe de l'ensemble des proposants et dans celui de la maladie de Crohn, il y a un proposant qui n'a pas de coefficient de consanguinité avec les autres et c'est celui dont la mère a été adoptée. On observe aussi que le nombre d'individus avec un coefficient de consanguinité supérieur à zéro du groupe de la colite ulcéreuse atteint 100% à la 9^e génération.

Tableau 3.12 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants et des témoins selon le nombre de générations couvertes.

| Nombre de générations | Proposants | | Témoins | |
|-----------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| | Coefficient (X 10 ⁴) | Nb. d'individus avec un coefficient > 0 (en %) | Coefficient (X 10 ⁴) | Nb. d'individus avec un coefficient > 0 (en %) |
| 3 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 |
| 6 | 28,00 | 30,6 | 26,41 | 32,7 |
| 9 | 60,86 | 97,9 | 53,82 | 89,8 |
| Maximal | 93,29 | 97,9 | 83,15 | 93,9 |

Tableau 3.13 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants du groupe de la **maladie de Crohn** et des témoins selon le nombre de générations couvertes.

| Nombre de générations | Proposants | | Témoins | |
|-----------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| | Coefficient (X 10 ¹) | Nb. d'individus avec un coefficient > 0 (en %) | Coefficient (X 10 ¹) | Nb. d'individus avec un coefficient > 0 (en %) |
| 3 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 |
| 6 | 27,42 | 34,6 | 18,40 | 26,9 |
| 9 | 56,81 | 96,2 | 44,48 | 92,3 |
| Maximal | 91,89 | 96,2 | 83,03 | 96,2 |

Tableau 3.14 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants du groupe de la **colite ulcéreuse** et des témoins selon le nombre de générations couvertes.

| Nombre de générations | Proposants | | Témoins | |
|-----------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| | Coefficient (X 10 ¹) | Nb. d'individus avec un coefficient > 0 (en %) | Coefficient (X 10 ¹) | Nb. d'individus avec un coefficient > 0 (en %) |
| 3 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 |
| 6 | 28,66 | 26,1 | 35,45 | 39,1 |
| 9 | 65,43 | 100 | 64,38 | 86,9 |
| Maximal | 94,79 | 100 | 83,28 | 91,3 |

La figure 3,14 montre les coefficients de consanguinité des différents groupes selon le nombre de générations observées. On remarque qu'ils suivent tous la même courbe ; encore une fois, les groupes de témoins se retrouvent en dessous des groupes de proposants.

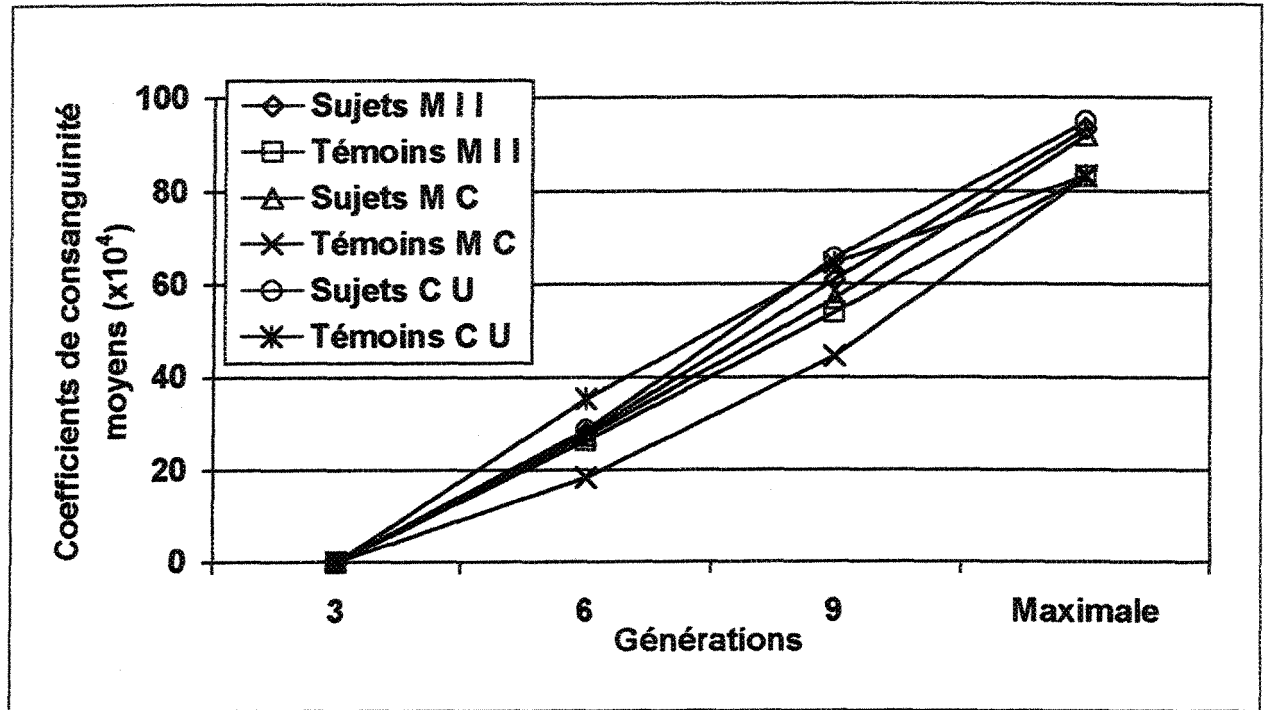


Figure 3.14 : Coefficients moyens de consanguinité des différents groupes pour les générations observées

On retrouve le coefficient de consanguinité moyen et l'écart type calculé pour les trois groupes étudiés précédemment dans les tableaux 3.15, 3.16 et 3.17. On observe dans ces trois tableaux que l'écart type calculé est légèrement inférieur chez les témoins par rapport aux proposants, sauf pour le groupe de la maladie de Crohn à la 6^e génération.

Tableau 3.15 :Coefficients de consanguinité moyens et écarts types des
proposants et des témoins pour les différentes générations couvertes.

| Génération | Proposants | | Témoins | |
|------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| | F moyen (x 10 ⁴) | Écart type (x 10 ⁴) | F moyen (x 10 ⁴) | Écart type (x 10 ⁴) |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 28,00 | 1,82 | 26,41 | 1,13 |
| 9 | 60,86 | 0,65 | 53,82 | 0,54 |
| Maximale | 93,29 | 0,76 | 83,15 | 0,66 |

Tableau 3.16 :Coefficients de consanguinité moyens et écarts types du
groupe de la **maladie de Crohn** et de ses témoins pour les différentes
générations couvertes.

| Génération | Proposants | | Témoins | |
|------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| | F moyen (x 10 ⁴) | Écart type (x 10 ⁴) | F moyen (x 10 ⁴) | Écart type (x 10 ⁴) |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 27,42 | 0,86 | 18,40 | 0,86 |
| 9 | 56,81 | 0,38 | 44,48 | 0,37 |
| Maximale | 91,89 | 0,50 | 83,03 | 0,47 |

Tableau 3.17 :Coefficients de consanguinité moyens et écarts types du
groupe de la **colite ulcéreuse** et de ses témoins pour les différentes
générations couvertes.

| Génération | Proposants | | Témoins | |
|------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| | F moyen (x 10 ⁴) | Écart type (x 10 ⁴) | F moyen (x 10 ⁴) | Écart type (x 10 ⁴) |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 28,66 | 3,72 | 35,45 | 1,41 |
| 9 | 65,43 | 0,94 | 64,38 | 0,79 |
| Maximale | 94,79 | 1,03 | 83,28 | 0,85 |

La figure 3.15 nous montre les intervalles de confiance pour les coefficients de consanguinité à la génération maximale. On observe que les intervalles des trois différents groupes étudiés ne chevauchent jamais l'intervalle de confiance de leur groupe de témoins associé.

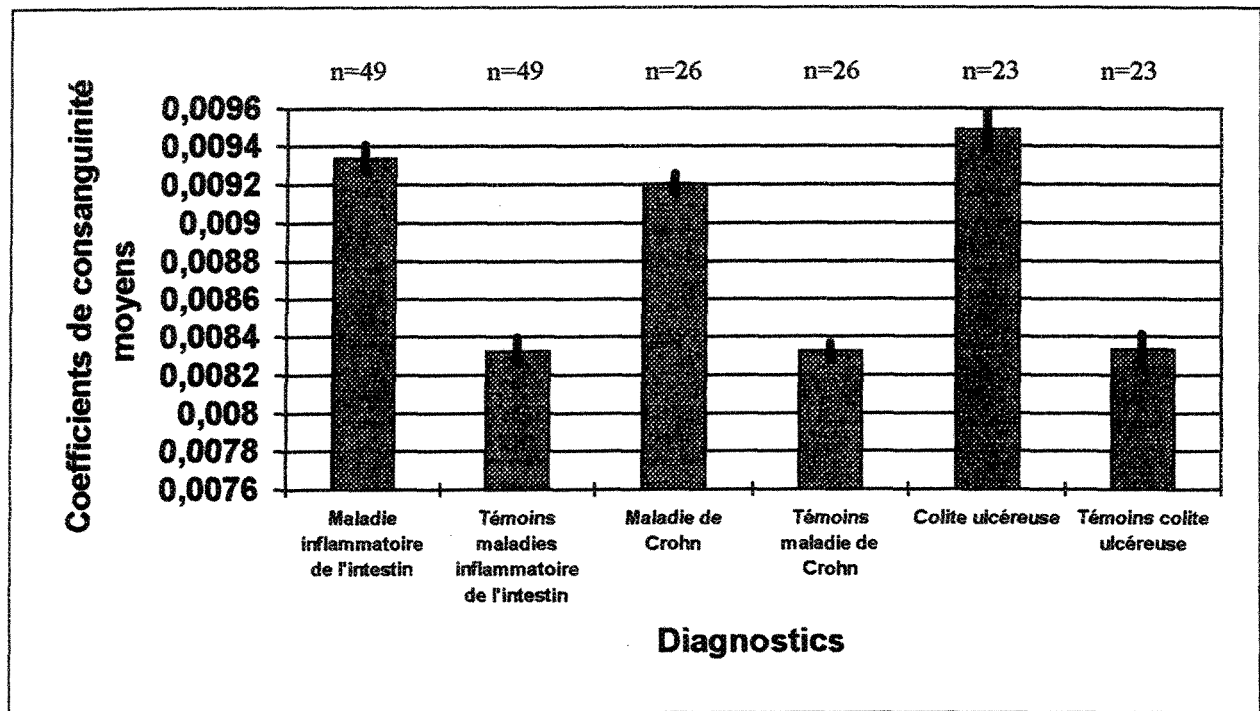


Figure 3.15 : Intervalles de confiance à 95% des coefficients de consanguinité moyens des différents groupes étudiés à la génération maximale.

3.3 Analyse par sous-groupe

3.3.1 L'histoire familiale

La figure 3.16 présente l'histoire familiale des proposants. On peut observer que, quelle que soit la maladie, chez plus de 60% des proposants on retrouve une autre personne qui a une maladie inflammatoire de l'intestin. De plus, 30% à 40% des proposants qui ont une histoire familiale ont un lien de premier degré, c'est-à-dire frère-sœur ou encore, parent-enfant.

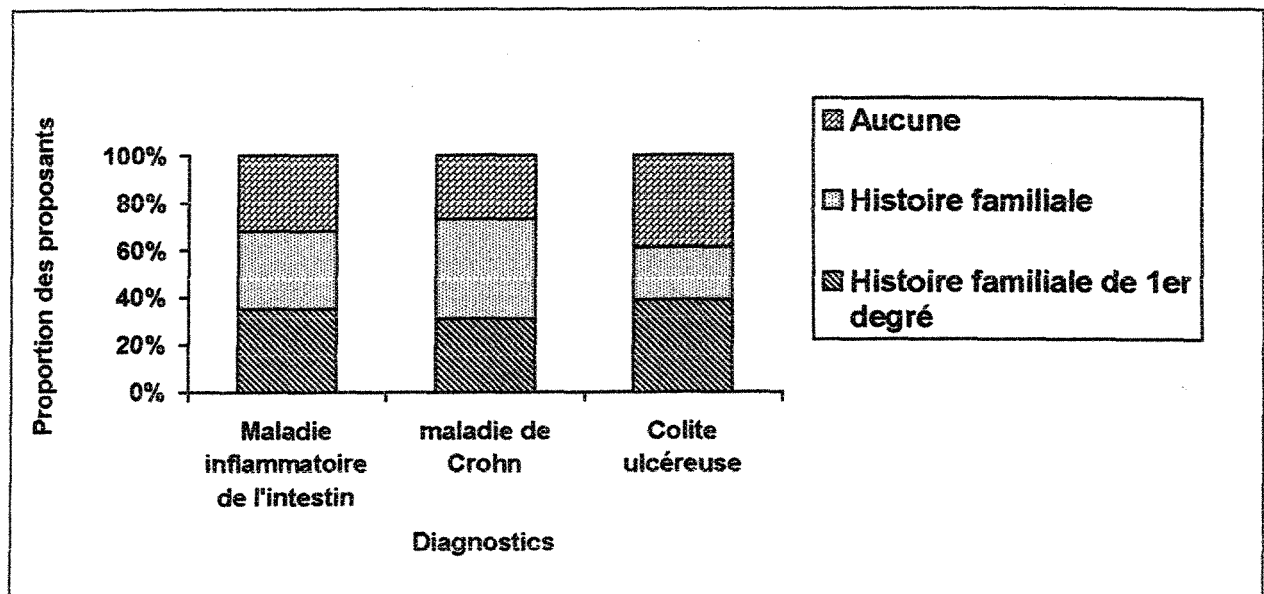


Figure 3.16 : L'histoire familiale selon les différents diagnostics.

3.3.2 Le statut de fumeur

Le statut de fumeur des proposants fumeurs, non-fumeurs ou ex-fumeurs est présenté à la figure 3.17. On remarque qu'environ 50% des proposants de tous les groupes ont déjà fumé ou fumaient au moment du recrutement.

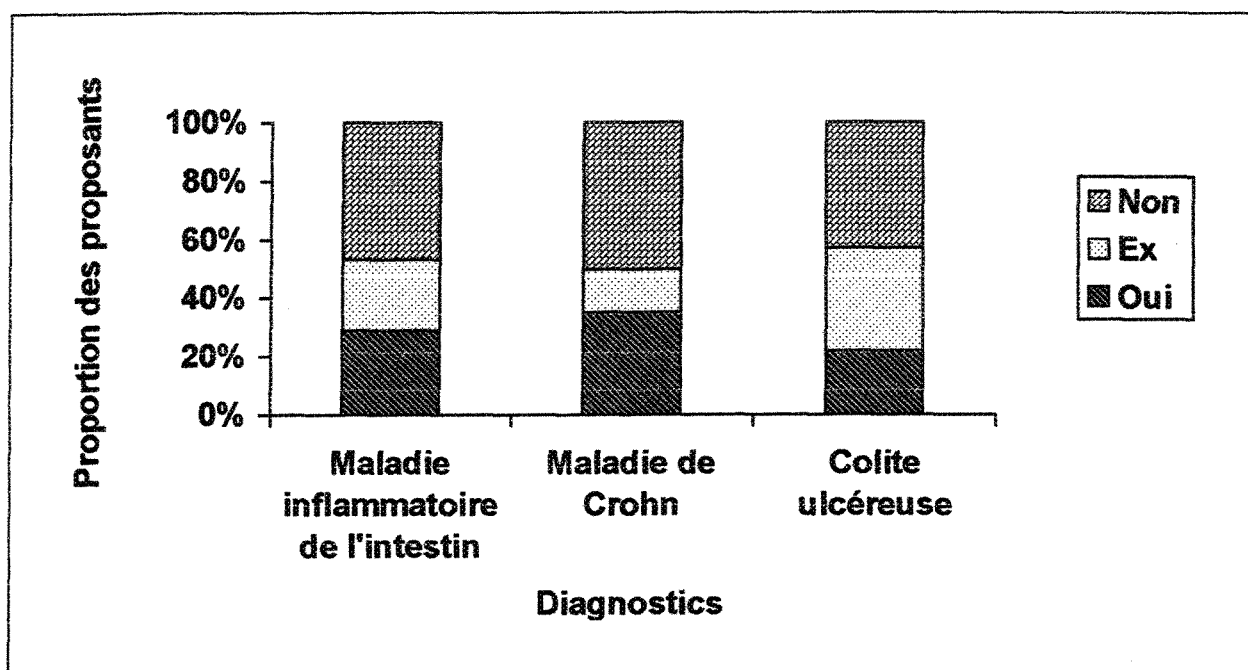


Figure 3.17 : Proportion des proposants selon leur statut de fumeur pour les différents diagnostics.

3.3.3 Les symptômes extra-intestinaux

On peut observer que les symptômes extra-intestinaux sont présents chez plus de 70% des proposants et qu'ils se retrouvent dans une proportion assez semblable dans les deux sous-groupes (figure 3.18).

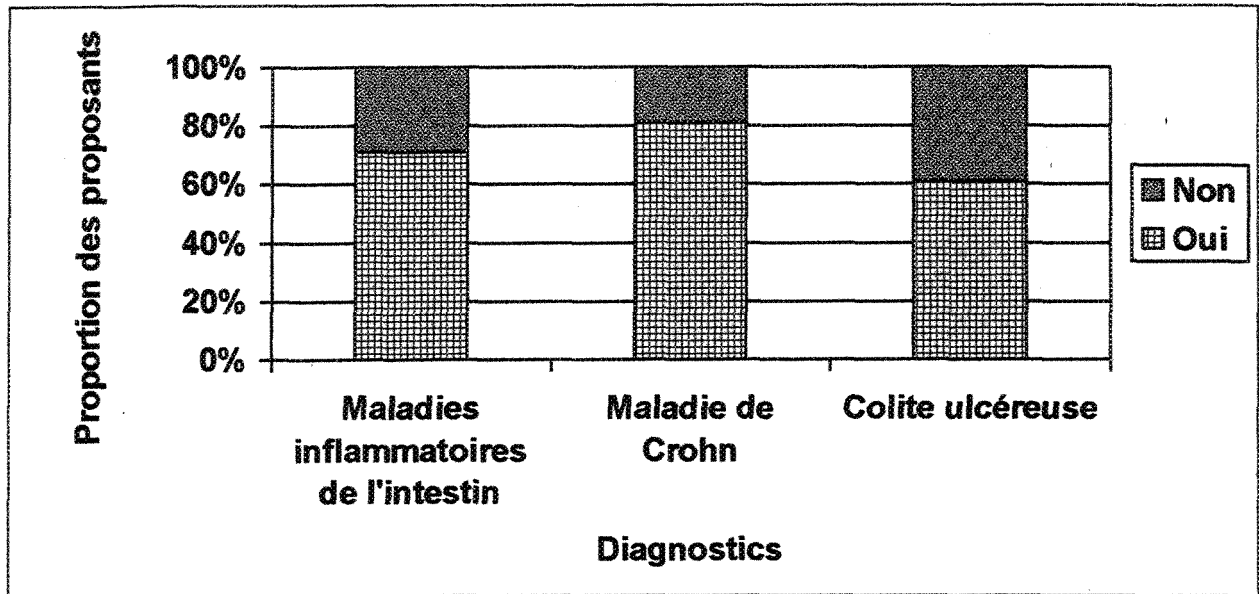


Figure 3.18 : Proportion des proposants manifestant des symptômes extra-intestinaux selon leur diagnostic.

3.3.4 Analyse de l'apparentement au sein des sous-groupes

Les trois tableaux suivants montrent les coefficients d'apparentement moyens pour les sous-groupes liés à l'histoire familiale, au statut de fumeur et aux symptômes extra-intestinaux. On peut observer au tableau 3.18 que les coefficients sont légèrement plus élevés pour la 9^e génération et la génération maximale chez les proposants ayant une histoire familiale. Au tableau 3.19, on remarque que les proposants ayant un statut de non-fumeur ont un coefficient d'apparentement presque deux fois plus élevé que les proposants avec un statut de fumeur. Pour ce qui est du tableau 3.20, on remarque que les coefficients d'apparentement diffèrent légèrement, selon que les proposants aient des manifestations extra-intestinales ou non.

Tableau 3.18 : Coefficients d'apparentement moyens des proposants avec une histoire familiale ou non selon le nombre de générations couvertes.

| | Histoire familiale | Aucune |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Nombre de générations | Coefficient (X 10 ⁴) | Coefficient (X 10 ⁴) |
| 3 | 5,01 | 6,70 |
| 6 | 10,41 | 11,48 |
| 9 | 55,66 | 51,00 |
| Maximal | 64,99 | 61,57 |

Tableau 3.19 : Coefficients d'apparentement moyens des proposants fumeurs et non-fumeurs selon le nombre de générations couvertes.

| | Fumeurs | Non-fumeurs |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Nombre de générations | Coefficient (X 10 ⁴) | Coefficient (X 10 ⁴) |
| 3 | 0,00 | 8,96 |
| 6 | 4,15 | 15,24 |
| 9 | 38,44 | 70,90 |
| Maximal | 47,17 | 81,70 |

Tableau 3.20 : Coefficients d'apparentement moyens des proposants avec manifestations extra-intestinales et sans manifestation extra-intestinale selon le nombre de générations couvertes.

| | Manifestations extra-intestinales | Aucune |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Nombre de générations | Coefficient (X 10 ⁴) | Coefficient (X 10 ⁴) |
| 3 | 2,63 | 0,86 |
| 6 | 7,77 | 6,27 |
| 9 | 50,11 | 52,96 |
| Maximal | 59,87 | 62,45 |

La figure 3.19 présente les coefficients d'apparentement des différents groupes de facteurs de risque observés. On observe sur cette figure que le groupe de non-fumeurs possède les coefficients les plus élevés, à l'inverse, celui des fumeurs montre les coefficients les moins élevés. On remarque aussi que l'évolution des coefficients moyens d'apparentement est semblable pour les quatre autres groupes.

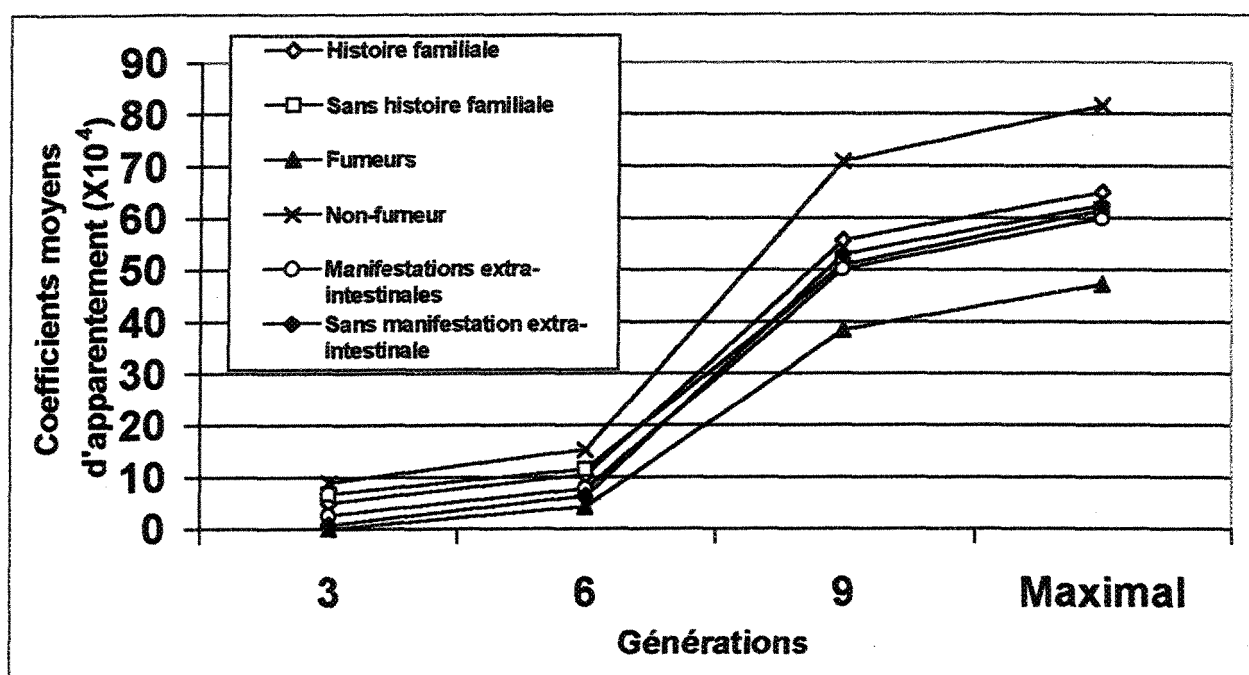


Figure 3,19 : Coefficients moyens d'apparentement des différents groupes de facteurs de risque pour les générations observées

3.3.5 Analyse de la consanguinité au sein des sous-groupes

Les tableaux 3.21 à 3.23 montrent les coefficients de consanguinité moyens pour les trois sous-groupes. On remarque au tableau 3.21 que les coefficients de consanguinité moyens des proposants ayant une histoire

familiale sont plus élevés que ceux des proposants n'ayant pas d'histoire familiale. Le tableau 3.22 illustre que peu importe le statut de fumeur, les coefficients de consanguinité moyens sont assez semblables. Finalement, on peut observer au tableau 3.23 que les coefficients de consanguinité moyens des proposants ayant des manifestations extra-intestinales sont plus élevés que ceux qui n'en ont pas.

Tableau 3.21 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants avec une histoire familiale ou non selon le nombre de générations couvertes.

| | Histoire familiale | Aucune |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Nombre de générations | Coefficient (X 10 ⁴) | Coefficient (X 10 ⁴) |
| 3 | 0,00 | 0,00 |
| 6 | 35,47 | 11,07 |
| 9 | 69,78 | 40,71 |
| Maximal | 102,94 | 71,71 |

Tableau 3.22 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants fumeurs et non-fumeurs selon le nombre de générations couvertes.

| | Fumeurs | Non-fumeurs |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Nombre de générations | Coefficient (X 10 ⁴) | Coefficient (X 10 ⁴) |
| 3 | 0,00 | 0,00 |
| 6 | 33,24 | 22,08 |
| 9 | 63,61 | 57,79 |
| Maximal | 91,90 | 95,05 |

Tableau 3.23 : Coefficients de consanguinité moyens des proposants avec manifestations extra-intestinales et sans manifestation extra-intestinale selon le nombre de générations couvertes.

| | Manifestations extra-intestinales | Aucune |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Nombre de générations | Coefficient (X 10 ¹) | Coefficient (X 10 ¹) |
| 3 | 0,00 | 0,00 |
| 6 | 33,90 | 13,25 |
| 9 | 68,05 | 42,96 |
| Maximal | 101,23 | 73,75 |

La figure 3.20 nous montre les coefficients de consanguinité moyens des différents groupes de facteurs de risque. On observe sur cette figure que les groupes avec histoire familiale et avec manifestations extra-intestinales montrent une évolution constante et des coefficients de consanguinité moyens légèrement supérieurs à ceux des autres groupes.

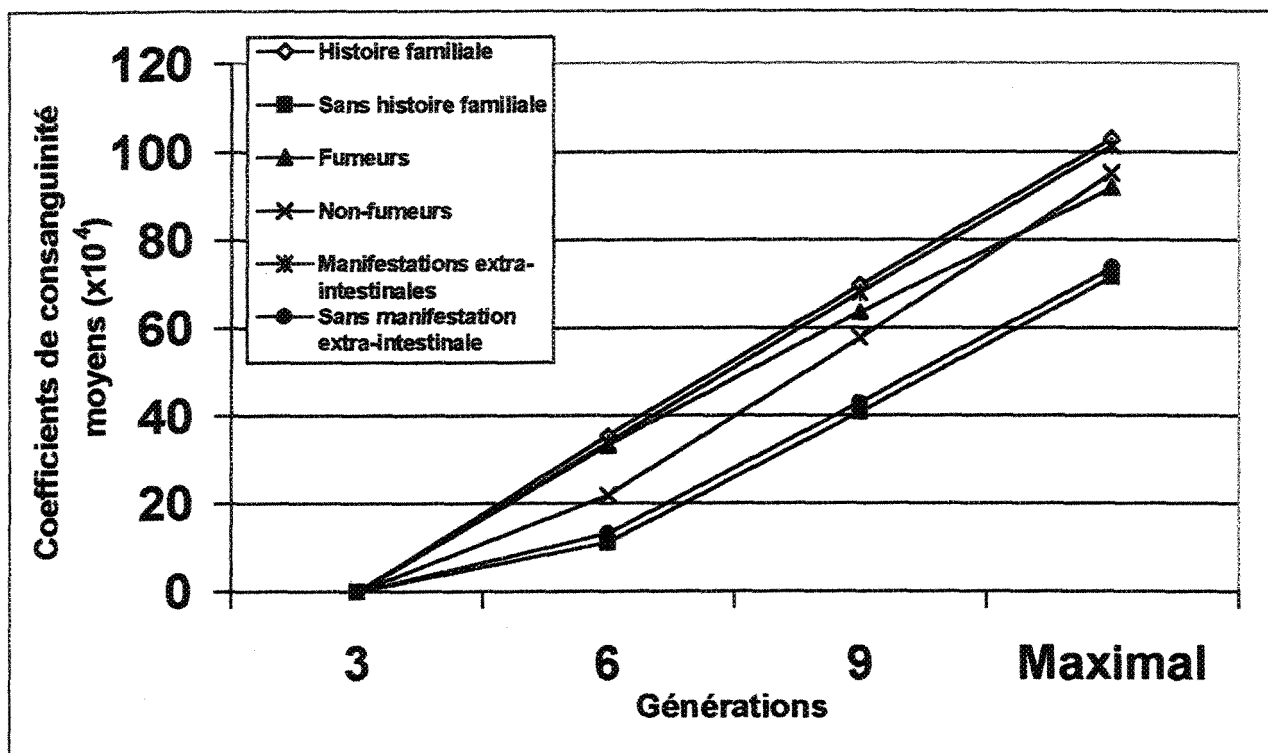


Figure 3.20 : Coefficients de consanguinité moyens des différents groupes de facteurs de risque selon les générations observées.

CHAPITRE 4

DISCUSSION

4.1 Interprétation des résultats

L'interprétation des résultats se divise en trois parties : l'analyse généalogique, l'analyse démogénétique et l'analyse par sous-groupes. Notre étude a suivi la même méthodologie que l'étude sur l'asthme de Ouhna (2001), c'est pourquoi nous comparerons beaucoup nos résultats à ceux de cette étude.

4.1.1 Analyses généalogiques

L'analyse de nos résultats nous montre que la complétude est d'environ 70% jusqu'à la 11^e génération, donc 70% des branches généalogiques ont été complétées jusqu'à cette génération. C'est aussi ce que nous retrouvons dans plusieurs autres études. Selon une étude, l'intervalle intergénérationnel moyen est de 30 ans (Tremblay et al., 1998), ce qui veut dire que nous avons complété nos généalogies jusqu'au XVII^e siècle pour 70% des lignées. L'étude sur l'asthme montre une complétude de 77% à la 11^e génération (Ouhna, 2001). Cette légère différence peut s'expliquer par le fait que les sujets de l'étude sur l'asthme sont plus jeunes que les nôtres. En

effet, on retrouve dans l'étude sur l'asthme, 57 cas de moins de 30 ans sur 68 cas (Ouhna, 2001), tandis que nous avons 35 proposants de plus de 35 ans sur 49 proposants. Notre complétude est cependant plus élevée que celle de l'étude sur l'Alzheimer où les généalogies ont été complétées à plus de 65% en moyenne (Vézina & al., 1999). La complétude de nos généalogies est donc représentative de ce que l'on observe lors de reconstitutions généalogiques au Saguenay-Lac-Saint-Jean.

L'implexe observé chez nos proposants diminue plus rapidement que celui des témoins. Comme l'implexe diminue lorsque l'on retrouve moins d'ancêtres distincts, cela dénote une tendance à retrouver plus d'ancêtres communs chez nos proposants par rapport aux témoins. De plus, comme l'implexe peut s'interpréter comme un indice de parenté entre les proposants (Jomphe & al., 2000), la parenté entre nos proposants devrait être plus élevée que celle des témoins.

Les profondeurs généalogiques moyennes de nos différents groupes sont très proches les unes des autres. Cela indique que les résultats des analyses démogénétiques sont comparables et que les structures généalogiques ont des caractéristiques semblables. Nos profondeurs généalogiques sont légèrement inférieures à celles retrouvées dans l'étude sur l'asthme (Ouhna, 2001). Encore une fois, cette différence peut être due à la différence d'âge des proposants des deux études.

Nos résultats montrent aussi qu'il n'y a pas d'ancêtres communs spécifiques à nos proposants seulement. Cela peut s'expliquer par l'hétérogénéité génétique des maladies inflammatoires de l'intestin. De plus,

la contribution génétique des ancêtres communs aux deux groupes est souvent plus grande pour les témoins.

4.1.2 Analyses démogénétiques

Nous avons observé que les coefficients d'apparentement moyens à la 3^e et 6^e génération sont plus élevés chez les proposants que chez les témoins. Cette différence pourrait être due à un biais de recrutement. Concrètement, ce biais peut venir du fait que les proposants parlent de l'étude en cours dans leur entourage et suggèrent aux membres de leurs familles atteints de maladies inflammatoires de l'intestin de participer à l'étude. Cela augmente alors les coefficients d'apparentement moyens rapprochés puisque les proposants font partie de la même famille. Par contre, cette différence peut aussi être réelle et n'avoir aucun lien avec un biais de recrutement.

Les générations suivantes (9, 12 et maximale) nous montrent que le coefficient d'apparentement est légèrement plus élevé chez les proposants que chez les témoins, ce qui va dans le sens de la présence d'une composante génétique. De plus, nos coefficients moyens d'apparentement sont un peu plus élevés que ceux trouvés dans l'étude sur la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive dans la région de la Beauce (Bergeron, 2001), et que ceux de l'étude généalogique de la maladie d'Alzheimer dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean (Vézina et al., 1999). Nos coefficients d'apparentement sont toutefois du même ordre que ceux de l'étude sur les familles apparentées à un ou plusieurs asthmatiques dans la population du Saguenay, qui montre la présence d'un apparentement de type éloigné (Ouhna, 2001). Pour ce qui est des coefficients d'apparentement des témoins, nos résultats sont inférieurs à ceux observés dans l'étude sur l'asthme

(Ouhna, 2001), semblables à ceux de l'étude sur la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive (Bergeron, 2001) et légèrement plus élevés que ceux de l'étude sur l'Alzheimer (Vézina, 1999). La différence entre les coefficients d'apparentement des témoins est plus importante que celle observée pour les coefficients d'apparentement des proposants. Cette différence peut être attribuable aux différences dans les sélections des témoins et aux variations dans les critères de sélection.

Les coefficients moyens d'apparentement sont aussi plus élevés chez les proposants avec colite ulcéreuse que ceux des proposants avec maladie de Crohn. Cela laisse supposer que la composante génétique serait plus importante dans la colite ulcéreuse que dans la maladie de Crohn puisqu'un coefficient d'apparentement plus élevé a tendance à montrer un partage d'ancêtres communs plus important, donc une probabilité plus grande de partager des allèles IBD identiques. Cependant, en l'absence de tests statistiques efficaces, ces résultats doivent être considérés comme des tendances.

Les coefficients de consanguinité sont inférieurs à ceux trouvés dans l'étude sur la schizophrénie et sur la psychose maniaco-dépressive (Bergeron, 2001), et ils semblent aussi légèrement inférieurs à ceux de l'étude sur la maladie d'Alzheimer (Vézina, 1999). Ils sont toutefois supérieurs à ceux de l'étude sur l'asthme (Ouhna, 2001). Le coefficient de consanguinité est aussi légèrement plus élevé dans les généalogies de nos groupes de proposants ; mais la différence avec les témoins est assez minime. La consanguinité apparaît chez nos proposants au même rythme que chez les témoins (30% chez les proposants contre 32% chez les témoins à la 6^e génération). On ne retrouve qu'un seul proposant qui a un coefficient de consanguinité de zéro.

Ce proposant est celui dont nous avons découvert l'adoption maternelle et dont nous ne pouvons donc pas calculer la consanguinité. On peut donc penser que nos proposant ont tous un certain degré de consanguinité.

4.1.3 Analyses des sous-groupes

4.1.3.1 L'histoire familiale

Plus de 60% des proposant ont une histoire familiale de maladies inflammatoires de l'intestin. Selon le FCMII, 10% des personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin ont une histoire familiale de maladie inflammatoire de l'intestin (FCMII, 1997). Selon d'autres auteurs, ce pourcentage varie entre 10% et 22% (Ek bom & Adami, 1992 ; Targan & Shanahan, 1994). La différence de pourcentage qu'on observe dans notre groupe de proposant pourrait être causée par le mode de recrutement ou par la définition d'histoire familiale utilisée, mais elle pourrait aussi être réelle. Cette question dépasse le cadre de la présente étude mais elle mériterait une investigation plus approfondie.

Par ailleurs, les coefficients d'apparentement des proposant ayant une histoire familiale de maladies inflammatoires de l'intestin sont un peu plus élevés que ceux qui n'en ont pas. Tandis que les coefficients de consanguinité sont plus élevés que ceux de tous les autres groupes. La probabilité que les deux gènes d'un proposant, transmis, l'un par son père et l'autre par sa mère, soient identiques par ascendance est donc élevée, ce qui peut être le signe d'un facteur récessif.

4.1.3.2 Le statut de fumeur

On observe des signes d'une plus grande probabilité de partage des allèles identiques par ascendance chez les proposants non-fumeurs. En effet, on a remarqué que près de la moitié des proposants atteints n'ont jamais fumé et que les coefficients d'apparentement des proposants non-fumeurs sont deux fois plus élevés que ceux des fumeurs, ce qui indique une tendance plus importante d'un partage d'ancêtres communs. Ces coefficients sont aussi 25% plus élevés que ceux des autres groupes analysés et des autres études (Bergeron, 2001 ; Vézina, 1999), tandis qu'ils ne sont que légèrement plus élevés que ceux des témoins de l'étude sur l'asthme (Ouhna, 2001). De plus, un coefficient d'apparentement de 0,0078 représente une parenté 3:4. Donc, le groupe des fumeurs semble avoir un coefficient d'apparentement moyen représentant la relation entre un petit neveu et un grand oncle (Jetté, 1991). Ces résultats pourraient être l'effet du hasard mais il serait intéressant d'en faire une étude plus poussée.

4.1.3.3 Les manifestations de symptômes extra-intestinaux

Selon la FCMII un faible pourcentage des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin développe des manifestations extra-intestinales (FCMII, 1997). Selon Targan et al. (2003) les manifestations extra-intestinales se présentent chez 20 à 30% des individus atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (Targan & al., 2003). Notre étude montre un pourcentage deux fois plus élevé, puisque les manifestations de symptômes extra-intestinaux sont présentes chez plus de 70% de tous les proposants de notre étude. Encore une fois, le hasard ou le mode de recrutement peut être responsable de ce résultat, mais cette observation peut aussi refléter la

réalité. Les manifestations extra-intestinales peuvent être plus présentes dans les maladies inflammatoires de l'intestin que l'on retrouve dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Les proposants atteints de la maladie de Crohn ont davantage tendance à présenter ces symptômes que ceux atteints de colite ulcéreuse. Les coefficients d'apparentement sont semblables pour les proposants qui ont des manifestations extra-intestinales et ceux qui n'en ont pas. Par contre, les coefficients de consanguinité sont plus élevés chez les proposants qui présentent des manifestations de symptômes extra-intestinaux, laissant croire qu'une des composantes génétiques des maladies inflammatoires de l'intestin pourrait être récessive.

4.2 Synthèse des résultats

Les résultats de nos analyses généalogiques montrent que les généalogies de nos proposants et de nos témoins ont des caractéristiques communes. La complétude de nos différents groupes diminue avec le même rythme. Les profondeurs généalogiques moyennes montrent aussi que nos généalogies ont été complétées à un niveau similaire pour les proposants et leurs témoins.

Les proposants semblent plus apparentés et consanguins que la population générale. Parmi ces proposants, ceux atteints de colite ulcéreuse semblent l'être encore plus. Inversement, Targan et al. (2003) observent que la maladie de Crohn est plus sujette à présenter une histoire familiale que la

colite ulcéreuse (Targan & al., 2003). Dans notre étude, on observe également une tendance à un niveau de consanguinité plus élevé chez les proposants qui ont une histoire familiale de maladies inflammatoires de l'intestin et chez ceux qui présentent des manifestations de symptômes extra-intestinaux. De plus, les proposants avec une histoire familiale de maladies inflammatoires de l'intestin et ceux avec des manifestations extra-intestinales présentent une proportion plus élevée que ce qui est observé dans la population en général. D'autre part, les proposants non-fumeurs semblent montrer un degré d'apparentement beaucoup plus élevé que les proposants considérés comme fumeurs. On parle même d'un lien représentant un petit neveu et son grand oncle.

Toutefois, la différence que nous observons pour les coefficients de consanguinité et d'apparentement entre les différents groupes n'est pas très grande, sauf pour les proposants non-fumeurs. Cela laisse croire que les maladies inflammatoires de l'intestin sont des maladies complexes comportant plusieurs gènes. L'étiologie des maladies inflammatoires de l'intestin n'a pas encore été entièrement comprise, d'où l'importance de faire des recherches sur ces maladies. Mieux nous les comprendrons, plus nous serons aptes à développer des thérapies efficaces. La composante génétique de ces maladies est encore très peu connue. La lumière commence cependant à poindre puisque cinq gènes (IBD1, IBD2, IBD3, IBD4 et un locus sur le chromosome 3p21) ont déjà été identifiés comme gènes de susceptibilité. Plusieurs autres gènes, susceptibles d'être en cause, sont présentement à l'étude.

Les études de généalogies ont pour but d'ouvrir des pistes de recherches, en faisant des regroupements. Elles permettent aussi d'identifier les relations possibles entre l'étiologie de la maladie, la structure génétique et

les caractéristiques particulières de la population. L'étude sur les maladies inflammatoires de l'intestin laisse croire que trois groupes qui diffèrent quelque peu des autres pourraient faire l'objet de recherches plus approfondies. Ces groupes sont les proposants non-fumeurs, les proposants ayant une histoire familiale de maladies inflammatoires de l'intestin et les proposants ayant des manifestations extra-intestinales.

Notre étude comporte certains points forts, dont les diagnostics des personnes recrutées, qui ont tous été faits par le Dr. Gilles Lapointe. Étant donné que les critères de diagnostics ne sont pas universels, le fait que les personnes aient toutes été diagnostiquées par le même médecin amène une certaine continuité. Les données cliniques ont été prises directement dans des dossiers médicaux et complétées grâce à un questionnaire rempli par les proposants eux-mêmes, ce qui a permis de diminuer les erreurs de réécriture et a amené moins de personnes à consulter ces données. L'accessibilité aux données, grâce au fichier BALSAC, pour la reconstitution et l'analyse des généalogies ainsi que le choix de la population ont facilité l'élaboration de cette étude.

Par contre, l'échantillon est petit, ce qui pourrait nous empêcher d'observer certains phénomènes ou en provoquer d'autres. L'absence de tests statistiques spécifiques aux études généalogiques pour évaluer la signification de nos résultats représente aussi une des limites importantes de notre étude. Peut-être y a-t-il aussi un biais de recrutement, puisque la vérification ne s'est seulement faite qu'au premier degré d'apparentement. Cela pourrait faire augmenter nos résultats des coefficients de consanguinité et d'apparentement. On pourrait également rencontrer des phénocopies, une modification non génétique du phénotype provoquée par les caractéristiques

du milieu qui présente des analogies avec un phénotype d'origine génétique. Bref, des proposants sont malades, mais sans être porteurs des gènes précurseurs de la maladie. Cela rend encore plus difficile l'observation de la consanguinité et de l'apparentement. Aucune étude n'a été faite sur l'effet de la phénocopie sur les coefficients de consanguinité et d'apparentement. Par contre, l'étude sur l'Alzheimer montre que la présence ou l'absence de l'allèle apolipoprotéine-ε4 introduit d'importantes variations dans les coefficients d'apparentement et de consanguinité (Vézina & al., 1999). Ainsi, la phénocopie pourrait diminuer nos coefficients puisque le sujet qui fait de la phénocopie n'a pas reçu le gène qui provoque la maladie, mais est considéré comme le possédant. Encore plus important est l'impact possible de l'hétérogénéité génétique. On regroupe sans doute ensemble des individus porteurs de facteurs génétiques différents, ce qui diminue d'autant notre capacité d'identifier des différences ou des spécificités dans les généalogies.

Conclusion

L'objectif principal de notre étude était d'analyser les généalogies des proposants atteints et de les comparer à celles d'un groupe témoin. Nous voulions ainsi vérifier s'il existait des caractéristiques communes et particulières dans les généalogies des proposants atteints, et effectuer une analyse comparative des sous-groupes définis selon les différents facteurs de risque présents chez les proposants atteints.

Cette étude nous a permis d'observer un niveau d'apparentement plus élevé chez les proposants atteints de la colite ulcéreuse et chez les proposants non-fumeurs. Cela témoigne de l'existence possible d'un facteur génétique. Comme la consanguinité n'est pas plus élevée chez ces proposants, ce facteur ne semble pas être récessif. Par contre, il ressort aussi de nos recherches un degré de consanguinité plus élevé chez les proposants qui ont une histoire de maladies inflammatoires de l'intestin et chez les proposants qui présentent des manifestations de symptômes extra-intestinaux. Comme une consanguinité élevée est souvent associée à une fréquence accrue de cas de maladies récessives, il pourrait quand même y avoir un facteur génétique récessif parmi les composantes génétiques de la maladie. Pour ce qui est des témoins, il semble que notre échantillon représente bien la population puisque rien de particulier ne se dégage de nos analyses.

À la suite de cette étude, il y a lieu de conclure, comme plusieurs études l'ont déjà mentionné, qu'il y a probablement des facteurs génétiques associés aux maladies inflammatoires de l'intestin au sein de notre cohorte. En outre, les résultats de nos recherches semblent montrer l'existence possible de facteurs récessifs et dominants.

Finalement, les analyses généalogiques sur des cohortes d'individus atteints de maladies multifactorielles sont très complexes et surtout peu nombreuses. Ces recherches sont fort utiles, car elles permettent d'améliorer les connaissances que nous avons sur la transmission de certaines maladies et elles peuvent aussi orienter les recherches en génétique moléculaire. Dans notre cas, il serait intéressant de procéder à des analyses moléculaires sur les personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin selon leur statut de fumeur, plus spécialement sur les non-fumeurs. Les personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin et ayant une histoire familiale ou celle ayant des manifestations extra-intestinales semblent aussi intéressantes à étudier plus spécifiquement.

Bibliographie

- Achkar, J.-P. & Laschner, B.A. (2002). Genetics of inflammatory bowel disease. *Medscape Gastroenterology eJournal* 4(2). Consulté le 25 Novembre 2003.
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & Watson J.D. (1996) Biologie moléculaire de la cellule. Troisième édition. Médecine-Sciences, Flammarion. Paris. 1294 p.
- Annese, V., Latiano, A., Bovio, P., Forabosco, P., Piepoli, A., Lombardi, G., Andreoli, A., Astegiano, M., Gionchetti, P., Riegler, G., Sturniolo, G.C., Clementi, M., Rappaport, E., Fortina, P., Devoto, M., Gasparini, P. & Andriulli, A. (1999) Genetic analysis in Italian families with inflammatory bowel disease supports linkage to the IBD-1 locus—a GISC study. *European Journal of Human Genetics* 7(5) :567-73.
- Baumer, P. (1997) La maladie de Crohn... Informations pour les patients et leur famille. Association François Aupetit. [En ligne] [HTTP://www.afa.asso.fr](http://www.afa.asso.fr) Consulté le 17 Janvier 1999.
- Bergeron, M.-J. (2001) Étude généalogique de la schizophrénie et de la psychose maniaco-dépressive dans la région de la Beauce. Mémoire non publié, Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi, Canada. 75p.
- Berk, J.E. & Bockus, H. (1985) Gastroenterology 4th Edition. Vol 4. W.B. Saunders Company. Philadelphie. 4730p.

- Bernstein, C.N., Blanchard, J.F., Rawsthorne, P. & Wajda, A. (1999) Epidemiology of Crohn's disease and ulcérative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *American Journal of Epidemiology* 149(10) : 916-24.
- Bouchard, G. (1991) Reproduction familiale et effets multiplicateurs. Dans Bouchard, G. et De Braekeleer, M., Histoire d'un génome : Population et génétique dans l'Est du Québec. Sillery, Canada : Presses de l'Université du Québec. (p. 215-250)
- Bouchard, G & De Braekeleer M. (1991) Mouvements migratoires, effets fondateurs et homogénéisation génétique. Dans Bouchard G. et De Braekeleer M., Histoire d'un génome : Population et génétique dans l'Est du Québec. Sillery, Canada, Presses de l'Université du Québec. (p. 283-321)
- Bouchard, G. & De Braekeleer M. (1992) Pourquoi des maladies héréditaires ? Éditions du Septentrion, Québec, 184p.
- Bouchard, G. (2000) Projet BALSAC : Rapport annuel 1999-2000 Chicoutimi, 49p.
- Bourbeau, P. & Quirion P. (1996) Lexique des sciences biologiques. Édition Brault et Bouthillier. Montréal. 633p.
- Brais, B. , Bouchard, G. & Bélanger, L. (1999) Rapport annuel 1997-1998. Institut interuniversitaire de recherches sur les populations : Centre FCAR. 111p.
- Carbonnel, F., Macaigne, G., Beaugerie, L., Gendre, J.P. & Cosnes, J. (1999) Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. (En ligne) [HTTP://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) Consulté le 22 Juin 2000.

- Cottone, M., MD, Rosselli, M., MD, Guinta, M., MD, & Cammà, C., MD. (1998) Tobacco and inflammatory bowel disease : Epidemiology and influence on IBD evolution. *Research and Clinical Forums* (20)1 :15-24.
- Daniel, W.W. (1999) *Biostatistics : A foundation for analysis in the health sciences*. John Wiley & Sons, inc. New York. 755p.
- Digestive Disorders Foundation. (1999) *Ulcerative colitis & Crohn's disease*. [En ligne] [HTTP://www.digestivedisorders.org](http://www.digestivedisorders.org) Consulté le 22 Juin 2000.
- Domart, A. & Bourneuf, J. (1981) *Nouveau Larousse Médicale*. Librairie Larousse, Paris, 1142p.
- Drouin (1990) *Répertoire alphabétique des mariages canadiens-français 1760-1935*. Institut généalogique Drouin.
- Ekbohm, A. & Adami, H.-O. (1992) The epidemiology of inflammatory bowel disease in MacDermott Richard P. and William F. Stenson *Current topics in Gastroenterology : Inflammatory bowel disease*. Elsevier. New York. (p.1-14).
- Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin. (FCMII) (1997) *Toute la vérité sur les maladies inflammatoires de l'intestin*. 12p.
- Gobeil, L. (1998) *Analyse des maladies complexes : Les troubles affectifs bipolaires*. Mémoire non publié, Université du Québec à Chicoutimi. Chicoutimi, Canada. 121p.
- Gulwani-Akolkar, B., Akolkar, PN., Lin, XY., Heresbach, D., Manji, R., Katz, S., Yang, SY. & Silver, J. (2000) HLA class II alleles associated with susceptibility and resistance to Crohn's disease in the Jewish population. *Inflammatory Bowel Diseases* 6(2) ;71-6

- Hampe, J., Schreiber, S., Shaw, S.H., Lau, K.F., Bridger, S., Macpherson, A.J.S., Cardon, L.R., Sakul, H., Harris, T.J.R., Buckler, A., Hall, J., Stokkers, P., van Deventer, S.J.H., Nürnberg, P., Mirza, M.M., Lee, J.C.W., Lennard-Jones, J.E., Mathew, C.G. & Curran, M.E. (1999) A genomewide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *American Journal of Human Genetics* 64 :808-816.
- Hampe, J., Hermann, B., Bridger, S., MacPherson, AJ., Mathew, CG. & Schreiber, S. (1998) The interferon-gamma gene as a positional and functional candidate gene for inflammatory bowel disease. First Medical Department, Christian-Albrechts University Kiel, Germany. *International Journal of Colorectal Disease* 13(5-6) :260-3
- Heyer, E., Tremblay, M. & Desjardins, B. (1997) Seventeenth-century European origins of hereditary diseases in the Saguenay population (Quebec, Canada). *Human Biology*, v. 69, no. 2, pp. 209-225.
- Horowitz, E.A. MD & Lien, E.A. MD, MS. (1997) Mycobacteria and Crohn's disease. *Infections in Medicine* 14(7):569-573.
- Hugot, JP., Zouali, H., Lesage, S. & Thomas, G. (1999) Etiology of the inflammatory bowel diseases. *International Journal of Colorectal Disease* 14(1) :2-9
- Hugot, JP & Thomas, G. (1998) Genome-wide scanning in inflammatory bowel diseases. *Digestive Diseases* 16(6) :364-9
- Jetté, R. Fichier des mariages du Québec : 1731-1825. Manuscrit non édité.
- Jetté, R. (1983) Dictionnaire généalogique des familles du Québec des origines à 1730. Les presses de l'Université de Montréal, Montréal.
- Jetté, R. (1991) Traité de généalogie. Les presses de l'Université de Montréal, Montréal, 716p.

- Jomphe, M. & Casgrain, B. (1997) Base de données généalogiques RETRO : structures des données. Institut interuniversitaire de recherches sur les populations, Chicoutimi.
- Jomphe, M., Tremblay, M. & Vézina, H. (2000) Analyses généalogiques à partir du fichier RETRO. Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi, 16p.
- Jones Wessel, J. (2002) Concept and controversies in nutrition from Medscape pharmacist. *Medscape Pharmacists* 3(1).
- Krok, K.L. & Lichtenstein, G.R. (2003) Nutrition in Crohn disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 19(2) :148-153.
- Larousse. (2001) Le petit Larousse illustré. HER. Paris. 1786p.
- Lashner BA., Evans, AA., Kirsner, JB.& Hanauer SB. (1986) Prevalence and incidence of inflammatory bowel disease in family members. *Gastroenterology* 91(6) :1396-400
- Lee, YM., Fock, K., See, SJ., Ng, TM., Khor, C. & Teo, EK. (2000) Racial differences in the prevalence of ulcerative colitis and crohn's disease in Singapore. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15(6) : 622-5.
- Lesage, S., Zouali, H., Colombel, JF., Belaiche, J., Cezard, JP., Tysk, C., Almer, S., Gassull, M., Binder, V., Chamaillard, M., Le Gall, I., Thomas, G.& Hugot, JP. (2000) Genetic analyses of chromosome 12 loci in Crohn's disease. *Gut* 47 (6) :787-91.
- Lichtenstein, G.R. & MacDermott, R.P. (2001) Exciting breakthroughs in inflammatory bowel disease : from genes to biologics. Digestive disease Week 2001 (En ligne) [HTTP://www.medscape.com](http://www.medscape.com) Consulté le 25 Novembre 2003.

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

Marieb, E.N. (1993) Anatomie et physiologie humaines. Édition du renouveau pédagogique inc. Saint-Laurent, Québec, 1014p.

Meucci, G., Vecchi, M., Torgano, G., Arrigoni, M., Prada, A., Rocca, F., Curzio, M., Pera A. & De Franchis, R. (1992) Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy : a multicenter study. (En ligne) [HTTP://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) Consulté le 22 Juin 2000.

Montgomery, SM., Morris, DL., Pounder, RE. & Wakefield, AJ. (1999) Asian ethnic origin and the risk of inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 11(5) :543-6.

Monsen U., Bernell, O., Johansson, C. & Hellers, G. (1991) Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 26(3) :302-6

Monsen U., Brostrom, O., Nordenvall, B., Sorstad, J. & Hellers, G. (1987) Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 22(2) :214-8.

Naom, I., Lee, J., Ford, D., Bowman, SJ., Lanchbury, JS., Haris, I., Hodgson, SV., Easton, D., Lennard-Jones, J. & Mathew, CG. (1996) Analysis of the contribution of HLA genes to genetic predisposition in inflammatory bowel disease. *American Journal of Human Genetics* 59(1) :226-33.

Ngô, Y. (1997) La recto-colite hémorragique... Informations pour les patients et leur famille. Association François Aupetit. [En ligne] <http://www.afa.asso.fr> Consulté le 2 Mars 1999.

O'Brien, E., Kerber, R.A., Jordes, L.B. & Rogers, A.R. (1994) Founder effect : Assessment of variation in genetic contributions among founders. *Human Biology* v. 66, no 2, pp.185-204.

- Orholm, M., Fonager, K. & Sorensen, HT. (1999) Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 94(11) :3236-8.
- Ouhna, K. (2001) Analyse généalogique de familles apparentées à un ou plusieurs asthmatiques dans la population du Saguenay. Mémoire non publié, Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi, Canada. 94p.
- Parkes, M., Barmada, MM., Satsangi, J., Weeks, DE., Jewell, DP. & Duerr, RH. (2000) The IBD2 locus shows linkage heterogeneity between ulcerative colitis and Crohn disease. *American Journal of Human Genetics* 67 (6) :1605-10.
- Pouyez, C. & Lavoie Y. (1983) Les Saguenayens. Presse de l'Université du Québec, Québec, 386p.
- Prantera, C. & Korelitz, B.I. (1996) Crohn's Disease. Marcel Dekker, inc. New York. 591p.
- Reed, JF. 3d., Calkins, BM. & Rosen, L. (1992) Concordance of familial characteristics in Crohn's disease and ulcerative colitis. (En ligne) [HTTP://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) Consulté le 22 Juin 2000.
- Rioux, J.D., Silverberg, M.S., Daly, M.J., Steinhart, A.H., McLeod, R.S., Griffiths, A.M., Green, T., Brettin, T.S., Stone, V., Bull, S.B., Bitton, A., Williams, C.N., Greenberg, G.R., Cohen, Z., Lander, E.S., Hudson, T.J. & Siminovitch, K.A. (2000) Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *American Journal of Human Genetics* 66 :1863-1870.

Rioux, J.D., Daly, M.J., Silverberg, M.S., Lindblad, K., Steinhart, H., Cohen, Z., Delmonte, T., Kocher, K., Miller, K., Guschwan, S., Kulbokas, E.J., O'Leary, S., Winchester, E., Dewar, K., Green, T., Stone, V., Chow, C., Cohen, A., Langelier, D., Lapointe, G., Gaudet, D., Faith, J., Branco, N., Bull, S.B., McLeod, R.S., Griffiths, A.M., Bitton, A., Greenberg, G.R., Lander, E.S., Siminovitch, K.A. & Hudson, T.J. (2001) Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease. *Nature Genetics* 29 : 223-228.

Russel, MG., Pastoor, C.J., Janssen, K.M., Van Deursen, C.T., Murriss, J.W., Van Wijlick, E.H. & Stockbrugger, R.W. (1997) Familial aggregation of inflammatory bowel disease: a population-based study in South Limburg, The Netherlands. (En ligne) [HTTP://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) Consulté le 22 Juin 2000.

Sashio, H., Tamura, K., Ito, R. & al. (2002) Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics*. 53 :1020-1027.

Satsangi, J., Jewell, D., Parkes, M. & Bell, J. (1998a) Genetics of inflammatory bowel disease. A personal view on progress and prospects. *Digestive Diseases* 16(6) :370-4.

Satsangi, J., Parkes, M., Jewell, DP. & Bell, JI. (1998b) Genetics of inflammatory bowel disease. *Clinical Science* (Colch) 94(5) :473-8.

Shetty, A. & Forbes, A. (2002) Pharmacogenomics of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with Crohn's disease. *American Journal of Pharmacogenomics*. 2:215-221

Tanguay, C. (1975) Dictionnaire généalogique des familles canadiennes. Élysée.

Targan, S.R., Shanahan, F. & Karp. L.C. (2003) Inflammatory bowel disease from bench to bedside. 2nd edition. Dordrecht, Boston : Kluwer Academic Publishers. 903p.

- Targan, S.R. & Shanahan, F. (1994) Inflammatory bowel disease from bench to bedside. Williams & Wilkins. Baltimore. 794p.
- Tortora, G.J. & Grabowski S.R. (1994) Principes d'anatomie et de physiologie, Nouvelle édition. Centre Éducatif et Culturel inc. Anjou.1204p.
- Tremblay, M., Jomphe, M. & Vézina, H. (1998) Comparaison de structures patronymiques et génétiques dans la population québécoise. Actes du colloque *Le patronyme. Histoire, anthropologie et société*. Onzièmes entretiens du Centre Jacques Cartier, Lyon.
- Vander, A.J., Sherman, J.H. & Luciano, D.S. (1995) Physiologie humaine. Troisième édition. Chenelière/McGraw-Hill. Montréal. 814p.
- Van Heel, DA., Satsangi, J., Carey, AH. & Jewell, DP. (2000) Inflammatory bowel disease: progress toward a gene. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 14 (3) :207-18.
- Van Heel, DA., Udalova, IA., De silva AP. & al. (2002) Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF(-kappa)B transcription factors. *Human Molecular Genetics* 11 :1281-1289.
- Vermeire, S., Peeters, M., Vlietinck, R., Parkes, M., Satsangi, J., Jewell, D. & Rutgeerts, P. (2000) Exclusion of linkage of Crohn's disease to previously reported regions on chromosomes 12, 7, and 3 in the Belgian population indicates genetic heterogeneity. *Inflammatory Bowel Diseases*. 6 (3) :165-70.
- Vézina, H. (1996) Démographie génétique et maladies héréditaires au Québec : l'état des recherches. Cahiers québécois de démographie. Vol. 25, no 2, p. 293-322.
- Vézina, H., Heyer, E., Fortier, I., Ouellette, G., Robitaille Y., & Gauvreau, D. (1999) A genealogical study of Alzheimer disease in the Saguenay region of Quebec. *Genetic Epidemiology* 16 :412-25.

Yao, T., Matsui T., & Hiwatashi N. (2000) Crohn's disease in Japan : diagnostic criteria and epidemiology. *Disease of the Colon & Rectum*. 43 (10 suppl):s85-93.

ANNEXE A

Glossaire

Aphte : Ulcération superficielle douloureuse de la muqueuse (Larousse, 2001).

Aphteuse : Caractérisé par la présence d'aphte (Larousse, 2001).

Apparentement : Relation entre des personnes déterminée par des lois biologiques (Jetté, 1991).

Anémie : Diminution de la quantité totale d'hémoglobine dans le sang (Vander, 1995).

Ascendance : Ensemble des ascendants, des générations dont est issue une personne ; ses origines (Larousse, 2001).

Asthénie : Affaiblissement généralisé, d'une simple fatigue à l'effort, à une profonde fatigue (Tortora & Grabowski, 1994).

Chromosome : Structure composé d'une molécule d'ADN très longue et de protéines associées qui porte une partie (ou l'intégralité) de l'information héréditaire d'un organisme. Particulièrement évident

dans les cellules animales et végétales subissant la mitose, où chaque chromosome se condense en un filament compact, facilement visible (Alberts & al., 1996).

Consanguinité : Parenté par le sang de personnes ayant un ancêtre commun (Larousse, 2001).

Cytokine : Terme général regroupant les messagers protéiques intercellulaires qui influencent les cellules du système immunitaire. Les macrophages et les monocytes, les lymphocytes et d'autres types cellulaires sécrètent les cytokines (Vander, 1995).

Etiologie : Partie de la médecine qui recherche les causes des maladies (Larousse, 2001).

Facteurs nécrosant des tumeurs (TNF) : Cytokine qui stimule l'inflammation et est responsable de plusieurs réactions systémiques de la phase aigüe. Syn. : Cachectine (Vander, 1995).

Fistule : Passage anormal entre deux organes ou entre une cavité organique et l'extérieur (Tortora & Grabowski, 1994).

Gène : Unité biologique de l'hérédité ; particule ultra-microscopique, auto-reproductrice de l'ADN, située sur une partie définie d'un chromosome (Tortora & Grabowski, 1994).

Génotype : Ensemble de l'information génétique portée par un individu ; la constitution génétique d'un organisme (Tortora & Grabowski, 1994).

Granulome : Petite lésion inflammatoire contenant des globules blancs, observée dans certaines maladies (Larousse, 2001).

Incidence : Nombre de nouveaux cas d'une maladie qui surviennent dans une population durant un intervalle de temps donné (Bourbeau & Quirion, 1996).

Interleukine 1 : Cytokine sécrétée par les macrophages et d'autres cellules qui activent les lymphocytes T auxiliaires. Elle exerce plusieurs effets inflammatoires et est responsable d'un grand nombre de réactions systémiques de la phase aiguë, incluant la fièvre (Vander, 1995).

Locus, loci : En génétique, position d'un gène sur un chromosome. Différents allèles d'un même gène occupent tous le même locus. (Du latin locus, place) (Alberts & al., 1996)

Maladie monogénique : Maladie héréditaire due à une lésion dans un seul gène, la lésion pouvant être soit monoallélique, soit polyallélique (Bourbeau & Quirion, 1996).

Monocyte : Type de leucocyte . Le monocyte quitte la circulation sanguine et se transforme en macrophage tissulaire (Vander, 1995).

Morbidité : Rapport entre le nombre de sujets atteints d'une maladie et l'effectif total d'une population donnée (Bourbeau & Quirion, 1996).

Neveu à la mode de Bretagne : Fils du cousin germain ou de la cousine germaine (Jetté, 1991).

Oncle à la mode de Bretagne : Cousin germain du père ou de la mère (Jetté, 1991).

Pathologie : Étude des maladies, de leurs causes et de leurs symptômes (Larousse, 2001).

Pénétrance : Proportion des individus ayant un génotype spécifique et qui expriment ce génotype au niveau du phénotype (Bourbeau & Quirion, 1996).

Phénocopie : Phénotype qui ressemble à un phénotype produit par une mutation, mais qui est induit par les conditions de l'environnement (Bourbeau & Quirion, 1996).

Phénotype : Caractère apparent d'un génotype : caractéristiques physiques d'un organisme déterminées par le génotype, et influencées par l'interaction des gènes et des facteurs environnementaux internes et externes (Tortora & Grabowski, 1994).

Polymorphisme : Manifestation d'une variabilité systématique de la forme ou d'autres traits biologiques (Bourbeau & Quirion, 1996).

Prévalence : Nombre total des cas de maladie qui surviennent dans une population à un moment donné (Bourbeau & Quirion, 1996).

Protéase : Enzyme telle que la trypsine qui dégrade les protéines en hydrolysant certaines de leurs liaisons peptidiques (Alberts, 1996).

ANNEXE B

Certificat de déontologie



Université du Québec à Chicoutimi

555, boulevard de l'Université
Chicoutimi, Québec, Canada
G7H 2B1

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À CHICOUTIMI
COMITÉ INSTITUTIONNEL DE DÉONTOLOGIE DE LA RECHERCHE
CERTIFICAT DE DÉONTOLOGIE

A. DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ

Le Comité institutionnel de déontologie de la recherche de l'Université du Québec à Chicoutimi, dûment mandaté à cette fin, certifie avoir étudié le projet de recherche suivant :

Titre de l'activité : Identification des gènes associés aux maladies inflammatoires intestinales et analyse de la structure génétique de la population du Saguenay-Lac-St-Jean.

Responsable : Hélène Vézina et Thomas Hudson

Organisme subventionnel : Aucun

B. DÉCISION DU COMITÉ

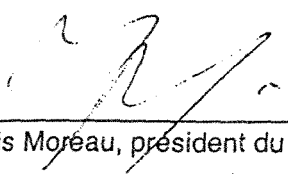
Le Comité après examen déclare que cette activité

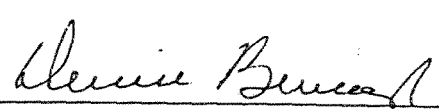
**EST CONFORME AUX EXIGENCES DU CODE DE DÉONTOLOGIE TELLES
QU'APPLIQUÉES À L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC.**

C. PÉRIODE DE VALIDITÉ

Ce certificat est valide jusqu'au 31 mai 2005.

Les soussignés déclarent le certificat conforme à la décision du comité.


Jean-François Moreau, président du comité


Denise Bernard, secrétaire du comité

Chicoutimi, le 16 mai 2002

ANNEXE C

**Formulaire d'information pour les
participants et formulaire de consentement
de participation à un projet de recherche
génétique**

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

Identification des gènes associés aux maladies inflammatoires intestinales et analyse de la structure génétique de la population de la région du Saguenay-Lac-St-Jean

Clinicien responsable au Saguenay : Dr Gilles Lapointe
Chercheurs responsables : Dr Daniel Gaudet / Dr Thomas Hudson

FORMULAIRE D'INFORMATION POUR LES PARTICIPANTS

Le but de ce document est de vous donner une idée générale de la nature de la recherche à laquelle on vous propose de participer et de ce qu'entraîne votre participation. Veuillez prendre le temps de lire soigneusement ce qui suit et n'hésitez pas à demander plus de renseignements afin de bien comprendre toutes les informations.

Information générale

Nous vous demandons de participer à un protocole de recherche pour évaluer le rôle de l'hérédité dans les maladies inflammatoires intestinales (MII). Nous faisons appel à vous pour cette étude parce qu'un membre ou plus de votre famille souffrent de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse. Cette étude vise à identifier la composante génétique particulière qui prédisposera une personne à développer une des MII.

La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sont des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif. Quoique ces maladies puissent être bien contrôlées par une médication appropriée et/ou des interventions chirurgicales, ces traitements sont encore loin d'être idéaux.

La découverte de traitements efficaces pour les MII demeure difficile parce que les causes de la maladie n'ont pas été identifiées. Plusieurs observations témoignent du fait que des facteurs génétiques pourraient jouer un rôle important comme déterminants des causes des MII. En conséquence, l'identification des facteurs héréditaires prédisposant aux MII représente la voie privilégiée pour trouver les causes fondamentales de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. Les renseignements recueillis dans cette étude faciliteront la création de tests diagnostiques précoces des individus à risque. Ces informations permettront aussi une meilleure compréhension de l'évolution de la maladie et de la nature de l'interaction (du rapport) des facteurs héréditaires et environnementaux qui provoquent les MII. Nous espérons enfin que ces connaissances serviront à améliorer les moyens de prévention ainsi que les soins aux gens souffrant de MII.

L'IREP (Institut interuniversitaire de recherches sur les populations) est un organisme spécialisé dans l'étude généalogique des populations d'ascendance canadienne-française de la région et du Québec à des fins historiques, démographiques et génétiques. Sa contribution à ce projet consiste à fournir un relevé généalogique permettant de suivre la transmission familiale d'une maladie génétique. Au terme du projet, l'IREP ne conservera aucune donnée clinique (nominative ou codée) permettant de vous associer ainsi que les membres de votre famille à une maladie génétique quelconque.

Nous travaillerons donc en collaboration avec l'IREP dans le but de nous aider à comprendre si et comment les traits génétiques reliés aux MII que nous pensons retrouver dans la région ont pu être transmis de génération en génération par les premiers habitants qui s'y sont installés il y a environ 12 générations (effet «fondateur»).

Pour nous aider à atteindre nos objectifs, différents organismes subventionnaires sont impliqués : le MRC (Medical Research Council of Canada) ainsi que les compagnies pharmaceutiques suivantes : Bristol-Myers Squibb, Affymetrix, et Millennium pharmaceuticals (Cambridge, Massachusetts).

Déroulement de l'étude

Cette étude nécessite une seule visite. Au cours de celle-ci, l'infirmière de recherche s'entretiendra avec vous afin de déterminer si vous êtes un candidat pour ce projet. Si tel est le cas, elle vous demandera de signer ce formulaire de consentement. Si vous souffrez de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse, elle vous interrogera davantage à ce sujet. Une fois que vous aurez accepté de participer à l'étude, l'infirmière vous fera une prise de sang (30 ml ou 2 cuillères à table) aux fins d'analyses ("du matériel génétique"). En fait, grâce à l'extraction de l'ADN* des cellules sanguines, il nous sera possible d'analyser les gènes et d'identifier des régions associées aux maladies inflammatoires intestinales d'individus atteints par comparaison à des individus non atteints. Au terme de votre participation à l'étude, l'infirmière vous demandera de contacter d'autres membres de votre famille (qui sont ou non atteints d'une MII) afin de leur demander de participer à leur tour à l'étude comme témoins. Pour participer, une prise de sang sera requise.

* *ADN : Acide désoxyribonucléique; matériel héréditaire (génétique) de tout organisme. L'ADN contient les informations déterminant les propriétés de chaque être vivant (exemple : couleur de la peau, des yeux). Il est responsable de la transmission de cette information à sa descendance. L'ADN est unique à chaque individu et se retrouve dans chaque cellule du corps.*

Les chercheurs de l'Hôpital Général de Montréal ou les laboratoires collaborant à l'étude (Whitehead Institute, Hôpital général de Montréal, Mount Sinai Hospital) analyseront l'information génétique provenant de vos échantillons sanguins.

Les découvertes cliniques de l'étude seront communiquées à votre médecin qui à son tour sera en mesure de vous faire parvenir les recommandations pertinentes pour vous et votre famille.

Risques et bénéfices pour le participant

Le seul désagrément subi par le participant est le prélèvement sanguin. Les risques reliés à la prise de sang sont une légère douleur ou une ecchymose (bleu) au site de ponction et, plus rarement, une sensation de malaise ou de perte de conscience due à une baisse passagère de la tension artérielle.

Quoique vous-même ne bénéficierez pas directement des résultats de cette recherche, votre participation sera non seulement très utile à l'identification des facteurs héréditaires prédisposant aux MII mais pourra aussi aider à l'implantation de futurs tests diagnostiques, traitements et moyens de prévention des MII.

Bien que n'étant pas le but de notre étude, l'analyse de votre échantillon d'ADN peut contribuer à la création de nouveaux tests diagnostiques, médicaments ou traitements pouvant être commercialement rentables. Toutefois, votre participation à cette étude ne vous donne pas droit à une part des bénéfices, le cas échéant.

Droits et obligations des participants

La participation à cette étude se fait sur une base volontaire. Votre refus n'affectera en rien la qualité des soins que vous recevrez ultérieurement. Il est important que tout malaise suivant votre prélèvement sanguin soit rapporté à l'infirmière de l'étude, Mme Jocelyne Tremblay au 541-1234 poste 1078 qui communiquera au besoin avec le docteur Gilles Lapointe. Pour toute question relative à l'étude, vous pouvez également communiquer avec le Dr Lapointe au numéro de téléphone 541-1000, ou le Dr Gaudet au 541-1077.

Confidentialité

Les données de cette étude seront traitées en toute confidentialité et elles ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques. Votre nom et celui des membres de votre famille n'apparaîtra dans aucune publication scientifique découlant de cette étude. Les renseignements personnels sur vous et vos échantillons de sang seront codés pour veiller à ce que seuls les chercheurs cliniques, le Dr Lapointe, le Dr Gaudet ou l'infirmière de l'étude puissent faire le lien entre votre identité et les résultats de vos analyses.

Pour toute question à propos de vos droits à titre de participant à une recherche, vous pouvez appeler à frais virés le comité d'éthique du Complexe hospitalier de la Sagamie, au 418-541-1076.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

À UN PROJET DE RECHERCHE GÉNÉTIQUE

Le Dr. Gilles Lapointe, clinicien responsable du projet de recherche portant sur les maladies inflammatoires intestinales (MII), m'a demandé de participer à ce projet;

Je reconnais avoir pris connaissance du document d'information aux participants joint à ce formulaire de consentement.

Je reconnais avoir reçu toutes les explications nécessaires à mes questions lors de ma rencontre avec _____.

J'ai été informé(e) que j'ai le droit de demander tout complément d'information voire même un conseil génétique, si applicable.

J'ai été informé(e) que le comité de la recherche et le comité d'éthique à la recherche du Complexe hospitalier de la Sagamie ont approuvé le protocole de l'étude.

J'ai en ma possession un exemplaire du feuillet d'information au participant, la formule de consentement et les numéros de téléphone des personnes ressources en cas de besoin.

Je comprends que:

- 1) je dois subir un certain nombre d'examens médicaux;
- 2) il y a des risques de désagréments inhérents au prélèvement sanguin ou aux examens médicaux;
- 3) je consens à ce que le responsable de l'étude au Saguenay, le Dr Daniel Gaudet, transmette certaines données nominatives (nom, prénom, lieux et dates de naissance et de mariage) à l'IREP afin que des recherches démographiques et généalogiques soient effectuées avec le fichier BALSAC;
- 4) pendant toute la durée du projet, mon ADN ainsi que toutes les informations m'identifiant ou identifiant ma famille seront gardées confidentielles et tout échange de données cliniques et d'ADN entre les chercheurs se fera de façon dénominalisée et codifiée à l'exception des données nominatives transmises à l'IREP;
- 5) sans mon consentement écrit, mon ADN ne sera utilisé à aucune autre fin que celle du projet relatif aux maladies inflammatoires intestinales ou à tout autre maladie associée ;
- 6) 6 mois après la fin du projet, les données nominatives et la clé de codification permettant de m'identifier ou d'identifier ma famille seront détruites; ce qui exclut le formulaire de consentement qui sera conservé de façon confidentielle;
- 7) ma décision de participer au projet de recherche sur les gènes des maladies inflammatoires intestinales et sur l'analyse de la structure génétique de la population de la région du Saguenay-Lac-St-Jean est libre et volontaire;

Identification des gènes associés au MII et analyse de la structure génétique de la population de la région du S.-L.-S.-J

- 8) je peux me retirer en tout temps, sans nuire à mes soins actuels ou futurs ou à ceux de ma famille; le chercheur pourrait aussi, si cela était préférable, décider de me retirer de l'étude; dans ces cas, la clé de codification permettant mon identification ou celle de ma famille sera détruite;
- 9) les résultats des examens visant à évaluer mon état de santé ainsi que toute donnée pouvant influencer ma volonté à continuer de participer à cette étude, me seront communiqués par le médecin responsable du projet au Complexe hospitalier de la Sagamie.
- 10) mon ADN sera analysé par les collaborateurs travaillant à ce projet (Whitehead Institute, l'Hôpital général de Montréal, Mount Sinai Hospital)
- 11) le projet est subventionné par Bristol-Myers Squibb, Millennium Pharmaceuticals et Affymetrix.

Identification des gènes associés au MII et analyse de la structure génétique de la population de la région du S.-L-S-J

En foi de quoi, je consens:

| | OUI | NON |
|---|-----|-----|
| 1) à me soumettre, si nécessaire, à un examen médical par le Dr Gilles Lapointe, qu'il s'agisse d'un examen physique ou de tests diagnostiques; | () | () |
| 2) à ce que le responsable du projet de recherche, le Dr Lapointe, puisse consulter mon dossier médical pour toute information relative au projet sur les MII étant entendu que cette information sera utilisée de manière codée, y inclus après mon décès; | () | () |
| 3) à ce que les informations cliniques soient conservées dans les banques de données dans lesquelles mon nom n'apparaît pas; | () | () |
| 4) à fournir un échantillon de sang de 30 cc pour un test d'ADN, étant entendu que la procédure de prélèvement pourra être renouvelée; | () | () |
| 5) à ce que mon sang soit utilisé comme source d'ADN pour les fins spécifiques du projet de recherche; | () | () |
| 6) à ce que, en cas de retrait: | | |
| • mes données cliniques soient conservées | () | () |
| • mon ADN soit conservé | () | () |
| 7) pendant la durée du projet qui sera de 10 ans, à ce que mon ADN et les données cliniques indispensables soient utilisés: | | |
| • pour les recherches relatives aux gènes associés aux MII et à l'analyse de la structure génétique de la population | () | () |
| <i>après autorisation du comité de recherche et du comité d'éthique de l'hôpital;</i> | | |
| 8) à la fin du projet, à ce que mon ADN et les données cliniques indispensables soient utilisés sous forme anonymisée, pour une période maximale de 10 ans: | | |
| • pour les recherches relatives aux gènes associés aux MII et à l'analyse de la structure génétique de la population | () | () |
| <i>après autorisation du comité de recherche et du comité d'éthique de l'hôpital;</i> | | |
| 9) à être informé(e) de tout résultat pertinent concernant mon examen physique, les tests diagnostiques par le médecin responsable du projet, actuellement le Dr Lapointe ou son remplaçant; | () | () |
| 10) à ce que mes nom, prénom, date et lieu de naissance et de mariage ainsi que ceux de mes parents et grand-parents soient transmis à l'IREP pour fins d'analyses démographiques et généalogiques (aucune donnée clinique ne sera transmise au personnel de l'IREP); | () | () |

Identification des gènes associés au MII et analyse de la structure génétique de la population de la région du S.-L-S-J

1. Je certifie a) avoir expliqué au signataire les termes du présent formulaire de consentement; b) avoir répondu aux questions qu'il m'a posées à cet égard; c) lui avoir clairement indiqué qu'il (elle) reste à tout moment libre de mettre un terme à sa participation au présent projet de recherche; et d) que je lui remettrai une copie signée du présent formulaire.

2. Je certifie que toute nouvelle information qui pourrait influencer la décision du sujet à participer à l'étude lui sera communiquée verbalement et par le biais d'un feuillet d'information révisé et / ou d'une formule de consentement éclairé révisée sur lesquels les nouvelles mentions ou changements ou ajouts seront soulignés.

Nom: _____
(chercheur ou son représentant)

Signature: _____

Date: _____

ANNEXE D

**Complétudes, complétudes cumulées,
complétudes relatives et implexes**

Tableau Annexe D1 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour l'ensemble des proposants.

| Génération | Nombre d'individus | | | Complétude (%) | Complétude Cumulée (%) | Complétude Relative (%) | Implexe (%) |
|------------|--------------------|---------|-----------|----------------|------------------------|-------------------------|-------------|
| | Attendus | Trouvés | Distincts | | | | |
| 0 | 49 | 49 | 49 | 100,00 | 100,00 | | 100,00 |
| 1 | 98 | 98 | 98 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 2 | 196 | 194 | 190 | 98,98 | 99,42 | 98,98 | 95,41 |
| 3 | 392 | 388 | 378 | 98,98 | 99,18 | 100,00 | 94,39 |
| 4 | 784 | 768 | 721 | 97,96 | 98,55 | 98,97 | 89,16 |
| 5 | 1568 | 1512 | 1295 | 96,43 | 97,47 | 98,44 | 77,23 |
| 6 | 3136 | 2968 | 2074 | 94,64 | 96,05 | 98,15 | 56,63 |
| 7 | 6272 | 5842 | 2923 | 93,14 | 94,59 | 98,42 | 35,54 |
| 8 | 12544 | 11366 | 3832 | 90,61 | 92,60 | 97,28 | 21,22 |
| 9 | 25088 | 21884 | 4636 | 87,23 | 89,91 | 96,27 | 11,34 |
| 10 | 50176 | 41508 | 5128 | 82,72 | 86,32 | 94,84 | 5,06 |
| 11 | 100352 | 69794 | 4594 | 69,55 | 77,93 | 84,07 | 1,49 |
| 12 | 200704 | 81034 | 3386 | 40,37 | 59,15 | 58,05 | 0,28 |
| 13 | 401408 | 51324 | 1056 | 12,79 | 35,97 | 31,67 | 0,03 |
| 14 | 802816 | 17008 | 655 | 2,12 | 19,04 | 16,57 | 0,00 |
| 15 | 1605632 | 3496 | 160 | 0,22 | 9,63 | 10,28 | 0,00 |
| 16 | 3211264 | 260 | 36 | 0,01 | 4,82 | 3,72 | 0,00 |
| 17 | 6422528 | 10 | 10 | 0,00 | 2,41 | 1,92 | 0,00 |
| TOTAL | 12845007 | 309503 | 31221 | | | | |

Tableau Annexe D2 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour le groupe des témoins.

| Génération | Nombre d'individus | | | Complétude (%) | Complétude Cumulée (%) | Complétude Relative (%) | Implexe (%) |
|--------------|--------------------|---------------|--------------|----------------|------------------------|-------------------------|-------------|
| | Attendus | Trouvés | Distincts | | | | |
| 0 | 49 | 49 | 49 | 100,00 | 100,00 | | 100,00 |
| 1 | 98 | 98 | 98 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 2 | 196 | 196 | 196 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 3 | 392 | 380 | 380 | 96,94 | 98,37 | 96,94 | 96,94 |
| 4 | 784 | 760 | 742 | 96,94 | 97,63 | 100,00 | 93,88 |
| 5 | 1568 | 1508 | 1384 | 96,17 | 96,89 | 99,21 | 85,01 |
| 6 | 3136 | 2930 | 2254 | 93,43 | 95,15 | 97,15 | 63,33 |
| 7 | 6272 | 5686 | 3140 | 90,66 | 92,89 | 97,03 | 38,58 |
| 8 | 12544 | 11058 | 3992 | 88,15 | 90,52 | 97,24 | 22,10 |
| 9 | 25088 | 21398 | 4811 | 85,29 | 87,90 | 96,75 | 12,34 |
| 10 | 50176 | 40752 | 5283 | 81,22 | 84,56 | 95,22 | 5,75 |
| 11 | 100352 | 69574 | 5001 | 69,33 | 76,94 | 85,36 | 1,94 |
| 12 | 200704 | 82750 | 3620 | 41,23 | 59,08 | 59,47 | 0,34 |
| 13 | 401408 | 52412 | 1920 | 13,06 | 36,07 | 31,67 | 0,03 |
| 14 | 802816 | 18600 | 665 | 2,32 | 19,19 | 17,74 | 0,00 |
| 15 | 1605632 | 3702 | 166 | 0,23 | 9,71 | 9,95 | 0,00 |
| 16 | 3211264 | 362 | 32 | 0,01 | 4,86 | 4,89 | 0,00 |
| 17 | 6422528 | 2 | 2 | 0,00 | 2,43 | 0,28 | 0,00 |
| TOTAL | 12845007 | 312217 | 33735 | | | | |

Tableau Annexe D3 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour le sous-groupe des proposants ayant la maladie de Crohn.

| Génération | Nombre d'individus | | | Complétude (%) | Complétude Cumulée (%) | Complétude Relative (%) | Implexe (%) |
|------------|--------------------|---------|-----------|----------------|------------------------|-------------------------|-------------|
| | Attendus | Trouvés | Distincts | | | | |
| 0 | 26 | 26 | 26 | 100,00 | 100,00 | | 100,00 |
| 1 | 52 | 52 | 52 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 2 | 104 | 102 | 100 | 98,08 | 98,90 | 98,08 | 94,23 |
| 3 | 208 | 204 | 198 | 98,08 | 98,46 | 100,00 | 92,31 |
| 4 | 416 | 406 | 390 | 97,60 | 98,01 | 99,51 | 90,87 |
| 5 | 832 | 796 | 733 | 95,67 | 96,83 | 98,03 | 83,05 |
| 6 | 1664 | 1568 | 1295 | 94,23 | 95,52 | 98,49 | 70,61 |
| 7 | 3328 | 3086 | 2052 | 92,73 | 94,12 | 98,41 | 51,08 |
| 8 | 6656 | 6038 | 2780 | 90,72 | 92,41 | 97,83 | 30,54 |
| 9 | 13312 | 11644 | 3568 | 87,47 | 89,94 | 96,42 | 17,68 |
| 10 | 26624 | 22292 | 4223 | 83,73 | 86,83 | 95,72 | 8,92 |
| 11 | 53248 | 38876 | 4030 | 73,01 | 79,92 | 87,20 | 2,93 |
| 12 | 106496 | 49990 | 3136 | 46,94 | 63,43 | 64,29 | 0,62 |
| 13 | 212992 | 35202 | 1746 | 16,53 | 39,98 | 35,21 | 0,05 |
| 14 | 425984 | 12288 | 597 | 2,88 | 21,43 | 17,45 | 0,00 |
| 15 | 851968 | 2690 | 154 | 0,32 | 10,87 | 10,95 | 0,00 |
| 16 | 1703936 | 234 | 36 | 0,01 | 5,44 | 4,35 | 0,00 |
| 17 | 3407872 | 10 | 10 | 0,00 | 2,72 | 2,14 | 0,00 |
| TOTAL | 6815718 | 185504 | 25126 | | | | |

Tableau Annexe D4 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour le sous-groupe de témoins associés au sous-groupe de la maladie de Crohn.

| Génération | Nombre d'individus | | | Complétude (%) | Complétude Cumulée (%) | Complétude Relative (%) | Implexe (%) |
|------------|--------------------|---------|-----------|----------------|------------------------|-------------------------|-------------|
| | Attendus | Trouvés | Distincts | | | | |
| 0 | 26 | 26 | 26 | 100,00 | 100,00 | | 100,00 |
| 1 | 52 | 52 | 52 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 2 | 104 | 104 | 104 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 3 | 208 | 208 | 208 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 4 | 416 | 416 | 412 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 98,56 |
| 5 | 832 | 832 | 796 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 94,47 |
| 6 | 1664 | 1638 | 1403 | 98,44 | 99,21 | 98,44 | 78,55 |
| 7 | 3328 | 3184 | 2152 | 95,67 | 97,44 | 97,19 | 54,18 |
| 8 | 6656 | 6196 | 2812 | 93,09 | 95,26 | 97,30 | 30,14 |
| 9 | 13312 | 11976 | 3443 | 89,96 | 92,61 | 96,64 | 16,89 |
| 10 | 26624 | 22970 | 3944 | 86,28 | 89,44 | 95,90 | 8,44 |
| 11 | 53248 | 40632 | 3991 | 76,31 | 82,87 | 88,45 | 3,26 |
| 12 | 106496 | 53466 | 3071 | 50,20 | 66,54 | 65,79 | 0,62 |
| 13 | 212992 | 37926 | 1736 | 17,81 | 42,17 | 35,47 | 0,08 |
| 14 | 425984 | 14354 | 619 | 3,37 | 22,77 | 18,92 | 0,00 |
| 15 | 851968 | 3124 | 166 | 0,37 | 11,57 | 10,88 | 0,00 |
| 16 | 1703936 | 322 | 32 | 0,02 | 5,79 | 5,15 | 0,00 |
| 17 | 3407872 | 2 | 2 | 0,00 | 2,90 | 0,31 | 0,00 |
| TOTAL | 6815718 | 197428 | 24969 | | | | |

Tableau Annexe D5 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour le sous-groupe des proposant ayant la colite ulcéreuse.

| Génération | Nombre d'individus | | | Complétude (%) | Complétude Cumulée (%) | Complétude Relative (%) | Implexe (%) |
|------------|--------------------|---------|-----------|----------------|------------------------|-------------------------|-------------|
| | Attendus | Trouvés | Distincts | | | | |
| 0 | 23 | 23 | 23 | 100,00 | 100,00 | | 100,00 |
| 1 | 46 | 46 | 46 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 2 | 92 | 92 | 90 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 96,74 |
| 3 | 184 | 184 | 180 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 96,74 |
| 4 | 368 | 362 | 345 | 98,37 | 99,16 | 98,37 | 92,66 |
| 5 | 736 | 716 | 636 | 97,28 | 98,21 | 98,90 | 83,42 |
| 6 | 1472 | 1400 | 1053 | 95,11 | 96,64 | 97,77 | 64,88 |
| 7 | 2944 | 2756 | 1530 | 93,61 | 95,12 | 98,43 | 41,47 |
| 8 | 5888 | 5328 | 2034 | 90,49 | 92,80 | 96,66 | 24,75 |
| 9 | 11776 | 10240 | 2595 | 86,96 | 89,88 | 96,10 | 14,66 |
| 10 | 23552 | 19216 | 3044 | 81,59 | 85,73 | 93,83 | 6,98 |
| 11 | 47104 | 30918 | 2855 | 65,64 | 75,68 | 80,45 | 2,27 |
| 12 | 94208 | 31044 | 1970 | 32,95 | 54,31 | 50,20 | 0,38 |
| 13 | 188416 | 16122 | 977 | 8,56 | 31,43 | 25,97 | 0,03 |
| 14 | 376832 | 4720 | 358 | 1,25 | 16,34 | 14,64 | 0,00 |
| 15 | 753664 | 806 | 66 | 0,11 | 8,22 | 8,54 | 0,00 |
| 16 | 1507328 | 26 | 8 | 0,00 | 4,11 | 1,61 | 0,00 |
| TOTAL | 3014633 | 123999 | 17810 | | | | |

Tableau Annexe D6 : La complétude, la complétude cumulée, la complétude relative et l'implexe pour le sous-groupe de témoins associés au sous-groupe de la colite ulcéreuse.

| Génération | Nombre d'individus | | | Complétude (%) | Complétude Cumulée (%) | Complétude Relative (%) | Implexe (%) |
|------------|--------------------|---------|-----------|----------------|------------------------|-------------------------|-------------|
| | Attendus | Trouvés | Distincts | | | | |
| 0 | 23 | 23 | 23 | 100,00 | 100,00 | | 100,00 |
| 1 | 46 | 46 | 46 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 2 | 92 | 92 | 92 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| 3 | 184 | 172 | 172 | 93,48 | 96,52 | 93,48 | 93,48 |
| 4 | 368 | 344 | 336 | 93,48 | 94,95 | 100,00 | 90,22 |
| 5 | 736 | 676 | 630 | 91,85 | 93,37 | 98,26 | 83,29 |
| 6 | 1472 | 1292 | 1064 | 87,77 | 90,55 | 95,56 | 67,19 |
| 7 | 2944 | 2502 | 1580 | 84,99 | 87,76 | 96,83 | 45,21 |
| 8 | 5888 | 4862 | 2138 | 82,57 | 85,16 | 97,16 | 27,48 |
| 9 | 11776 | 9422 | 2835 | 80,01 | 82,58 | 96,89 | 17,00 |
| 10 | 23552 | 17782 | 3427 | 75,50 | 79,04 | 94,36 | 8,91 |
| 11 | 47104 | 28942 | 3423 | 61,44 | 70,24 | 81,38 | 3,26 |
| 12 | 94208 | 29284 | 2355 | 31,08 | 50,66 | 50,59 | 0,59 |
| 13 | 188416 | 14486 | 1044 | 7,69 | 29,17 | 24,73 | 0,04 |
| 14 | 376832 | 4246 | 311 | 1,13 | 15,15 | 14,66 | 0,00 |
| 15 | 753664 | 578 | 54 | 0,08 | 7,61 | 6,81 | 0,00 |
| 16 | 1507328 | 40 | 10 | 0,00 | 3,81 | 3,46 | 0,00 |
| TOTAL | 3014633 | 114789 | 19540 | | | | |

ANNEXE E

Profondeur généalogique moyenne

Tableau Annexe E1 : Profondeur généalogique moyenne pour chacune des généalogies reconstituées

| EGO | Profondeur MII | Écart type | EGO | Profondeur Témoin | Écart type |
|-----|-------------------|------------|-----|----------------------|------------|
| 1 | 8,96 | 3,68 | 1 | 11,20 | 1,68 |
| 2 | 10,86 | 1,53 | 2 | 10,93 | 1,32 |
| 3 | 11,46 | 1,10 | 3 | 10,87 | 1,96 |
| 4 | 11,71 | 1,24 | 4 | 11,99 | 0,95 |
| 5 | 11,17 | 1,18 | 5 | 11,16 | 1,43 |
| 6 | 8,47 | 2,59 | 6 | 8,50 | 2,69 |
| 7 | 10,35 | 3,23 | 7 | 11,36 | 2,16 |
| 8 | 10,25 | 1,02 | 8 | 10,24 | 1,75 |
| 9 | 12,01 | 1,40 | 9 | 11,50 | 1,85 |
| 10 | 11,93 | 1,23 | 10 | 11,77 | 1,17 |
| 11 | 11,03 | 1,88 | 11 | 10,75 | 1,67 |
| 12 | 10,44 | 1,48 | 12 | 10,08 | 2,36 |
| 13 | 11,59 | 1,18 | 13 | 10,83 | 2,23 |
| 14 | 11,06 | 1,32 | 14 | 10,91 | 1,31 |
| 16 | 10,72 | 1,77 | 16 | 10,63 | 1,47 |
| 17 | 9,78 | 1,35 | 17 | 6,39 | 4,44 |
| 18 | 10,82 | 1,30 | 18 | 10,17 | 2,45 |
| 19 | 11,41 | 1,17 | 19 | 9,64 | 3,00 |
| 20 | 11,10 | 1,56 | 20 | 11,31 | 1,44 |
| 21 | 11,41 | 2,36 | 21 | 10,55 | 2,81 |
| 22 | 11,46 | 1,40 | 22 | 11,81 | 1,66 |
| 24 | 7,69 | 1,57 | 24 | 11,02 | 1,26 |
| 25 | 11,18 | 1,43 | 25 | 11,64 | 1,48 |
| 26 | 12,00 | 1,25 | 26 | 11,75 | 1,38 |
| 27 | 10,55 | 1,61 | 27 | 10,51 | 1,26 |
| 28 | 6,37 | 5,45 | 28 | 11,37 | 1,20 |

Tableau Annexe E1 (suite) : Profondeur généalogique moyenne pour chacune des généalogies reconstituées

| EGO | Profondeur MII | Écart type | EGO | Profondeur Témoin | Écart type |
|---------|-------------------|------------|---------|----------------------|------------|
| 29 | 10,74 | 1,37 | 29 | 10,77 | 1,60 |
| 30 | 9,50 | 2,39 | 30 | 11,34 | 1,26 |
| 31 | 10,16 | 2,66 | 31 | 10,88 | 1,49 |
| 32 | 9,65 | 2,47 | 32 | 9,83 | 1,72 |
| 33 | 11,23 | 1,28 | 33 | 10,48 | 1,95 |
| 34 | 10,98 | 1,65 | 34 | 10,75 | 1,70 |
| 35 | 11,18 | 1,25 | 35 | 10,53 | 1,95 |
| 36 | 10,07 | 3,11 | 36 | 11,24 | 1,20 |
| 37 | 10,15 | 3,13 | 37 | 12,26 | 1,08 |
| 38 | 10,64 | 1,44 | 38 | 10,82 | 2,04 |
| 39 | 11,48 | 1,47 | 39 | 12,12 | 1,38 |
| 40 | 10,63 | 1,80 | 40 | 10,38 | 2,15 |
| 41 | 10,48 | 2,45 | 41 | 10,16 | 2,57 |
| 42 | 11,59 | 1,08 | 42 | 10,14 | 2,71 |
| 43 | 8,50 | 3,40 | 43 | 10,51 | 1,60 |
| 44 | 12,16 | 1,05 | 44 | 11,83 | 1,62 |
| 45 | 11,30 | 1,29 | 45 | 11,93 | 1,26 |
| 46 | 11,66 | 2,08 | 46 | 11,65 | 1,28 |
| 47 | 11,21 | 1,24 | 47 | 2,00 | 0,00 |
| 48 | 10,87 | 1,46 | 48 | 11,15 | 1,15 |
| 49 | 10,61 | 1,16 | 49 | 9,94 | 1,62 |
| 50 | 10,50 | 1,80 | 50 | 8,60 | 2,01 |
| 51 | 11,14 | 1,37 | 51 | 8,80 | 2,89 |
| MOYENNE | 10,66 | 2,29 | MOYENNE | 10,55 | 2,49 |