

Sugier PE, Sarnowski C, Granell R, Laprise C, Ege M, Margaritte\_Jeannin P, Dizier MH, Minelli C, Moffart M, Lathrop M, Cookson WOC, Henderson AJ, Von Mutius E, Kogevinas M, Demenais F, Bouzigon

## Etude d'interaction pan-génomique de l'exposition précoce au tabac sur le délai d'apparition de l'asthme dans l'enfance

Clin Exp Allergy, 49 (10), 1342-1351 Oct 2019

**Contexte** : L'asthme, maladie hétérogène dont l'âge d'apparition est variable, résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. L'exposition précoce à la fumée de tabac (ELTS) est un facteur de risque majeur de l'asthme. Seuls quelques locus génétiques interagissant avec l'exposition aux ELTS dans l'asthme ont été rapportés dans la littérature.

**Objectif** : Notre objectif était d'identifier de nouveaux loci interagissant avec l'exposition ELTS sur le délai d'apparition de l'asthme (TAO) dans l'enfance.

**Méthodes** : Nous avons réalisé des analyses d'interaction à l'échelle du génome de l'exposition à ELTS sur le délai d'apparition de l'asthme dans l'enfance dans cinq études d'origine européenne (total : 8 273 sujets) à l'aide du modèle à risque proportionnel de Cox. Les résultats des cinq analyses pangénomiques ont fait l'objet d'une méta-analyse.

**Résultats** : Nous avons mis en évidence une interaction significative à l'échelle du génome entre le locus 13q21 et l'exposition ELTS ( $P = 4,3 \times 10^{-8}$  pour rs7334050 dans *KLHL1* avec des résultats cohérents dans les cinq études). Des interactions suggestives ( $P < 5 \times 10^{-6}$ ) ont été trouvées pour trois autres loci : 20p12 (rs13037508 dans *MACROD2* ;  $P = 4,9 \times 10^{-7}$ ), 14q22 (rs7493885 près de *NIN* ;  $P = 2,9 \times 10^{-6}$ ) et 2p22 (rs232542 près de *CYP1B1* ;  $P = 4,1 \times 10^{-6}$ ). Les annotations fonctionnelles et la littérature ont montré que les principaux SNPs de ces quatre locus influencent la méthylation de l'ADN dans le sang et sont situés à proximité de sites CpG rapportés associés à l'exposition aux composants de la fumée de tabac, ce qui renforce nos résultats.

**Conclusions et pertinence clinique** : Nous avons identifié de nouveaux gènes candidats interagissant avec l'exposition ELTS sur le délai d'apparition de l'asthme dans l'enfance. Ces gènes ont une pertinence biologique plausible liée à l'exposition à la fumée de tabac. D'autres études épigénétiques et fonctionnelles sont nécessaires pour confirmer ces résultats et identifier les mécanismes sous-jacents.