

Fischer-Rasmussen K, Granell R, Ulrik Eliassen A, Kreiner E, Tingskov Pedersen CE, Luo Y, Chawes B, Stokholm J, Malby Schoos AM, Kumar A, Nybo Andersen AM, Feenstra B, Geller F, Siroux V, Demenais F, Bouzigon E, Jaddoe V, van der Valk RJP, Duijts L, Sunyer J, Guxens M, Marinelli M, Bustamante M, Heinrich J, Standl M, Curtin J, Simpson A, Murray C, Jacobsson B, Myhre R, Pennell CE, Daley D, Ober C, Gern JE, Jackson D, Boomsma DI, Hottenga JJ, Abdellaoui A, Holloway JW, Collins S, Turner S, Arshad SH, Ullah A, Melén E, Henderson J, Bisgaard H, Gorm Pedersen A, Custovic A, M Vonk J, Koppelman GE, Kabesch M, Bønnelykke K; Multidisciplinary Study to Identify the Genetic and Environmental Causes of Asthma in the European Community (GABRIEL) consortium; EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE) consortium

Genetic characterization of preschool wheeze phenotypes

J Allergy Clin Immunol. 2025

Contexte : La respiration sifflante chez les enfants d'âge préscolaire est un syndrome clinique hétérogène et mal compris. Par conséquent, les traitements actuels sont insuffisants et la prévention n'est pas possible.

Objectif : Nous avons cherché à mieux comprendre la susceptibilité génétique et les mécanismes pathologiques sous-jacents des phénotypes de sifflement chez les jeunes enfants grâce à des analyses à grande échelle dans le cadre d'une étude d'association pangénomique.

Méthodes : Nous avons réalisé des méta-analyses d'études d'association pangénomique sur les sifflements précoces, définie comme des sifflements récurrents ou de l'asthme au cours des trois premières années de vie, et ses sous-types, notamment des sifflements précoces transitoires et persistants, définies respectivement par l'asthme/les sifflements à l'âge de 3 ans et la rémission ou la persistance après l'âge de 6 ans. Les analyses de découverte ont porté sur les données de plus de 13 000 enfants issus de 15 cohortes ; la réplique a été recherchée à travers des méta-analyses des données de 7 cohortes supplémentaires comprenant jusqu'à 5 000 enfants. Les variants génétiques associés aux traits liés à l'asthme à l'âge adulte (asthme adulte, atopie, éosinophiles et fonction pulmonaire) ont été utilisés pour quantifier le degré auquel le risque génétique influençant les traits liés à l'asthme chez l'adulte influence également le risque génétique de sifflements chez l'enfant d'âge préscolaire.

Résultats : Les variants situés près du gène GSDMB dans la région 17q ont montré une association significative à l'échelle du génome avec les sifflements précoces (rs2305480 ; OR [intervalle de confiance à 95 %] = 1,26 [1,17-1,33], $P = 2,30 \times 10^{-16}$) et les sifflements persistants (rs11078926 ; 1,43 [1,30-1,578], $P = 2,14 \times 10^{-11}$), mais pas avec les sifflements transitoires précoces (rs1054609 ; 1,08 [0,98-1,18], $P = 0,094$). D'autres loci connus de l'asthme étaient associés aux sifflements précoces, en particulier le CDHR3. De plus, un risque génétique accru de sifflements précoces était associé à un risque génétique d'asthme à un âge plus avancé, à l'atopie, au nombre d'éosinophiles et à une fonction pulmonaire adulte plus faible. Cela était dû aux sifflements persistants, tandis que sifflements transitoires précoces n'étaient associés qu'à une faible fonction pulmonaire.

Conclusions : Les phénotypes de sifflements chez les enfants d'âge préscolaire présentaient des schémas distincts d'associations de polymorphismes nucléotidiques simples et d'enrichissement génétique avec des traits liés à l'asthme. Ces résultats indiquent des étiologies distinctes des phénotypes de sifflements, qui pourraient éclairer les études visant à optimiser les stratégies de prévention et de traitement.