

Dizier MH, Besse-Schmittler C, Guilloud-Bataille M, Annesi-Maesano I, Boussaha M, Bousquet J, Charpin D, Degioanni A, Gormand F, Grimfeld A, Hochez J, Hyne G, Lockhart A, Luillier-Lacombe G, Matran R, Meunier F, Neukirch F, Pacheco Y, Parent V, Paty E, Pin I, Pison C, Scheinmann P, Thobie N, Vervloet D, Kauffmann F, Feingold J, Lathrop M and Demenais F.

**Criblage du génome pour l'asthme et des phénotypes liés à l'asthme dans l'étude française EGEA.**

Un criblage du génome a été réalisé dans 107 familles nucléaires, recrutées dans l'étude française EGEA et comportant au moins deux germains asthmatiques. Une stratégie d'analyse en deux étapes a porté sur les 107 familles réparties en deux sous-groupes indépendants de 46 et 61 familles. Toutes les régions détectées dans la première série de famille ont été testées pour la réplication dans la seconde série. De plus, toutes les régions rapportées dans des criblages du génome publiés ont été étudiées sur la totalité de l'échantillon. Un total de 254 marqueurs ont été typés dans la première série de familles et 70% d'entre eux dans la seconde série. La liaison a été étudiée à l'aide de méthodes indépendantes de modèles pour l'asthme et quatre phénotypes associés : l'hyperréactivité bronchique (HRB), la réponse aux tests cutanés, le niveau des IgE totales et le nombre d'éosinophiles. L'analyse à deux étapes a permis de détecter trois régions : 11p13 pour les IgE, 12q24 pour les eosinophiles et 17q12-21 pour l'asthme et les tests cutanés. Parmi les régions rapportées dans des criblages publiés du génome, sept d'entre elles ont été retrouvées dans les 107 familles françaises d'EGEA : trois d'entre elles déjà détectées dans l'analyse à deux étapes, 11p13 ( $p = 0.005$ ), 12q24 ( $p=0.0008$ ) et 17q12-21 ( $p = 0.001$ ), et quatre supplémentaires : 1p31 ( $p=0.005$ ) pour l'asthme, 11q13 ( $p=0.006$ ) pour les IgE, 13q31 ( $p=0.001$ ) pour les éosinophiles et 19q13 ( $p=0.02$ ) pour l'HRB.

Kennedy SM, Le Moual N, Choudat D, Kauffmann F.

**Mise au point d'une matrice emploi-exposition pour l'asthme professionnel et application dans l'étude EGEA.**

**OBJECTIFS :** Mettre au point une méthode adaptée d'estimation des risques d'exposition dans les études en population générale sur l'asthme à partir de l'intitulé des métiers et des codes internationaux, en construisant une nouvelle matrice emploi-exposition (MEE) avec une approche de jugement d'expert. La méthode a été appliquée dans l'étude Épidémiologique française sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA).

**MÉTHODES :** La MEE comporte 22 groupes d'exposition comprenant 18 groupes à haut risque définis d'après les facteurs de risque déjà connus d'asthme professionnel et classés en agents de haut poids moléculaire, agents de bas poids moléculaire et environnements mixtes. Après avoir appliqué la MEE

aux codes des emplois, les estimations d'exposition de chaque sujet ont été ré-évaluées à l'aide de l'intitulé des emplois. Trois estimations d'exposition à haut risque d'asthme ont été comparées : premièrement, après application de la MEE aux codes originaux des métiers (codage effectué par des codeurs différents dans chaque centre), deuxièmement, après l'application de la MEE aux codes révisés des métiers (codage effectué par un seul codeur expérimenté), troisièmement, après re-examen des estimations fournies par la MEE à la lumière des descriptifs des métiers.

**RÉSULTATS :** l'étude comportait 173 cas asthmatiques et 285 sujets témoins âgés de 18 à 65 ans. Pour les métiers à haut risque d'asthme, les odds ratios (ORs) étaient de 1.0 (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 0.6 à 1.7) en appliquant la MEE aux codes originaux, 1.4 (IC95% 0.8 à 2.3) en appliquant la MEE aux codes révisés et de 2.1 (IC95% 1.1 à 2.7) en appliquant la MEE et en re-examinant ensuite les estimations d'exposition à l'aide des descriptifs des métiers. Les ORs pour l'asthme étaient de 1.4 (IC 95% 0.6 à 2.9) pour les agents de hauts poids moléculaire, de 2.3 (IC 95% 1.2 à 4.4) pour les agents de bas poids moléculaire et de 2.1 (IC 95% 0.9 à 5.2) pour les environnements mixtes.

**CONCLUSIONS :** Cette MEE spécifique de l'asthme fournit des estimations d'exposition qui, après réévaluation par un expert de l'exposition, à partir des descriptifs des métiers, peuvent être utiles dans les études en population générale portant sur l'asthme. Dans la présente étude, la prévalence d'une exposition à haut risque est multipliée par 1.7 parmi les travailleurs asthmatiques, comparés aux témoins, avec des valeurs variables pour différentes classes d'exposition.

**Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, Paty E, Maccario J, Kauffmann F.**

### **Relations du tabagisme actif et passif avec les IgE totales chez les adultes de l'étude EGEA (étude Épidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie)**

L'augmentation du taux d'IgE totales en relation avec le tabagisme a été montrée dans la population générale, mais cette relation est mal connue chez les sujets avec une histoire personnelle ou familiale d'asthme. L'objectif de cet article est d'analyser les relations du tabagisme actif et passif avec le niveau total des IgE dans l'étude Épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA). L'échantillon étudié inclut 122 proposants asthmatiques, 430 apparentés au premier degré à des asthmatiques et 190 témoins, âgés de 25 à 54 ans. Comme attendu, les apparentés au premier degré avaient des IgE totales intermédiaires entre les cas et les témoins et les hommes avaient des valeurs plus élevées que les femmes. Les fumeurs actuels avaient des IgE significativement plus élevées que les non fumeurs. La relation était statistiquement significative en restreignant l'analyse aux proposants asthmatiques. Dans un modèle prenant en compte le genre, l'histoire personnelle et familiale d'asthme, la catégorie socio-professionnelle et la dépendance des sujets de la même famille, les IgE étaient chez les fumeurs, les ex-fumeurs et les non fumeurs de 128, 61 et 76 UI/ml et 77, 41 et 55 UI/ml chez les hommes ( $p = 0.01$ ) et les femmes ( $p = 0.05$ ) respectivement. La relation était indépendante de la réponse aux tests cutanés. Une augmentation des IgE était observée tant chez les hommes que les femmes apparentés en relation avec le tabagisme passif. Cette relation était statistiquement significative chez les femmes uniquement (les valeurs ajustées sur l'asthme étaient 103 UI/ml vs 48 UI/ml,  $p = 0.02$ ). Les résultats montrent qu'une augmentation des IgE totales en relation avec le tabagisme actif peut être mise en évidence même chez les asthmatiques malgré le biais du fumeur

en bonne santé. Les sujets sensibles, comme ici les femmes apparentées au premier degré à des asthmatiques, peuvent augmenter le niveau des IgE en relation avec le tabagisme passif.

Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F.

### **Relations du tabagisme actif avec l'asthme et la gravité de l'asthme dans l'étude EGEA. Etude Epidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme.**

Le rôle du tabagisme en tant que facteur de risque, facteur de sélection (biais du fumeur en bonne santé) et facteur d'interaction (gravité) de l'asthme a été étudié dans l'étude Épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA). L'analyse a porté sur 200 cas asthmatiques adultes recrutés dans des services de pneumologie, 265 témoins non asthmatiques et 586 apparentés à des asthmatiques (dont 147 asthmatiques). L'asthme dans l'enfance n'était pas associé à une diminution du tabagisme (odds ratio (OR) = 1.06 chez les hommes et 0.98 chez les femmes), mais les cas asthmatiques fumeurs arrêtaient de fumer plus souvent que les témoins (OR = 2.20 (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 1.11-4.34) chez les hommes et 2.76 (1.10-6.42) chez les femmes). L'asthme ayant débuté dans la vie adulte n'était pas lié au tabagisme durant la vie (OR 1.07 chez les hommes et 1.02 chez les femmes). Chez les cas asthmatiques, le tabagisme était lié à la gravité de l'asthme. Les fumeurs actuels, comparés aux non fumeurs et aux ex-fumeurs, avaient plus de symptômes d'asthme, avaient plus souvent des crises d'asthme ( $\geq 1$  crise /jour) (OR 2.39 (IC 95% 1.06-5.36)) et un score de gravité de l'asthme plus élevé. Il n'y avait pas d'association claire du tabagisme avec l'asthme chez les apparentés. En conclusion, le tabagisme actif n'est pas un facteur de risque de l'asthme de l'adulte, mais le tabagisme augmente la gravité de l'asthme.

Sampogna F, Demenais F, Hochez J, Oryszczyn MP, Maccario J, Kauffmann F, Feingold J, Dizier MH.

### **Analyse de ségrégation des taux d'IgE chez 335 familles françaises (EGEA) en utilisant différentes stratégies pour corriger le mode de recensement par un trait corrélé (l'asthme)**

L'objectif principal de cette étude était de rechercher un gène majeur contrôlant le taux des immunoglobulines E (IgE) totales, un phénotype intermédiaire de l'asthme et l'allergie. Nous avons étudié 335 familles nucléaires françaises de l'étude Épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA), recensées par un proposant asthmatique (123 étaient les parents dans la famille et 212 les enfants). Les analyses de ségrégation réalisées par des modèles régressifs qui peuvent prendre en compte l'effet d'un gène majeur, des sources diverses de covariation familiale (génétique et/ou environnementale) ainsi que des facteurs de risque mesurés (c'est-à-dire l'âge, le sexe, le tabagisme). Différentes stratégies ont été considérées pour prendre en compte le mode de recensement des familles par un trait corrélé (l'asthme) : le mode de recensement a été soit ignoré (stratégie A) ou pris en compte en ajustant le niveau des IgE sur la position dans la famille, c'est-à-dire être proposant, apparenté, conjoint (stratégie B) ou en excluant les enfants

proposants asthmatiques et en calculant alors la vraisemblance de chaque famille conditionnellement au niveau des IgE chez les parents (stratégie C). Alors que l'effet d'un gène majeur ne pouvait être détecté avec la stratégie A, les stratégies B et C ont mis en évidence la transmission d'un gène majeur dominant pour les niveaux élevés d'IgE, qui était plus significatif avec la stratégie B. Ce gène n'avait pas d'interaction avec aucune des covariables et était responsable d'environ 15 % de la variabilité des IgE (la fréquence allélique est 0.65).