

Dizier MH, Besse-Schmittler C, Guilloud-Bataille M, Kauffmann F, Clerget-Darpoux F, Demenais F.

**Indication d'une liaison et d'une hétérogénéité génétique de l'asthme en fonction de l'âge de début de la maladie sur le chromosome 7q chez 107 familles françaises de l'étude EGEA.**

On considère d'une manière générale qu'un âge de début précoce d'une maladie est associée à une composante génétique forte. Notre objectif était d'explorer à la fois la liaison et l'hétérogénéité génétique de l'asthme, en fonction de l'âge de début de la maladie, cette dernière correspondant à différents risques relatifs génotypiques d'un gène possiblement lié. Cette analyse a été menée chez les 107 familles françaises de l'étude EGEA avec au moins 2 germains asthmatiques en considérant les 157 marqueurs déjà inclus de notre précédent criblage du génome, en utilisant la statistique TTS (la Statistique du Test Triangulaire), méthode qui a été mise au point pour détecter à la fois la liaison et l'hétérogénéité génétique entre les paires de germains. Ce test a été appliqué aux 38 paires de germains asthmatiques discordantes pour l'âge de début de la maladie. Afin de confirmer la présence d'une hétérogénéité génétique, nous avons aussi utilisé le test PST (Previded Sample Test) qui compare la distribution IBD (identité par descendance) des allèles de marqueurs entre les paires de germains asthmatiques concordantes (67) et discordantes (38) pour l'âge de début. Le seuil utilisé pour l'âge de début de la maladie, l'âge médian de début dans l'échantillon de germains asthmatiques, était de 4 ans. Une liaison et une hétérogénéité génétique dans une région du chromosome 7q (à 109 cM de pter) ont été mises en évidence par les deux tests, TTS ( $p=0,005$ ,  $p>0,5$  en tenant compte de la multiplication des tests) et PST ( $p=0,0001$ ,  $0,015$  après correction). Ces résultats suggèrent l'existence d'un facteur génétique sur 7q impliqué dans l'asthme dont les risques relatifs génotypiques varient en fonction de l'âge de début de la maladie.

Kauffmann F, Dizier MH, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Demenais F, Ecochard D, Feingold J, Gormand F, Grimfeld A, Lathrop M, Matran R, Neukirch F, Paty E, Pin I, Pison C, Scheinmann P, Vervloet D, Lockhart A.

**Etude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA) - Protocole et biais de sélection potentiels**

Position du problème - L'étude EGEA combine une étude cas-témoin et une étude familiale afin de déterminer les facteurs de risque génétiques et environnementaux ainsi que leurs interactions dans la survenue de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie. Il n'existe que peu de travaux sur les biais de sélection potentiels, notamment sur la ressemblance familiale, dans des études épidémiologiques de ce type. Méthodes - Les proposants asthmatiques ont été recrutés dans les services de pneumologie

(adulte et pédiatrique) de six centres cliniques. Les témoins ont été pour l'essentiel recrutés dans la population générale (listes électorales) pour les adultes et dans des services de chirurgie pour les enfants. Résultats - La population examinée inclut 348 familles nucléaires recensées par un asthmatique et 416 témoins, soit au total 1847 sujets (EGEA I) et un échantillon complémentaire de 40 familles recrutées par 2 germains asthmatiques (EGEA II). Certains biais potentiels concernant différents types d'analyse ont été étudiés. La quantification des conséquences de la plus grande participation des proposants avec une histoire familiale d'asthme montre qu'elle n'introduit pas de biais majeur dans l'estimation de la ressemblance familiale. Les cas et les témoins avaient une bonne comparabilité en ce qui concerne le sexe, l'âge, le lieu de résidence et l'origine géographique de la famille permettant de conduire de façon adaptée des études d'associations tant pour les facteurs environnementaux que génétiques. Conclusion- La composante cas-témoin de l'étude peut permettre des études sur les facteurs environnementaux et des études d'association pour différents polymorphismes génétiques. Les données familiales permettent de conduire des études de ségrégation et de liaison génétique/association avec des marqueurs de l'ADN.

**Ravault C, Kauffmann F.**

### **Validation du questionnaire UICTMR (1986) dans l'étude EGEA**

**INTRODUCTION :** Le questionnaire de l'Union Internationale de lutte contre les Maladies Respiratoire et la tuberculose (UICTMR) concernant les questions liées à l'asthme n'a pas fait l'objet d'une validation dans un groupe d'asthmatiques bien défini avec un recrutement clinique.

**OBJECTIFS :** Evaluer la validité des questions relatives à l'asthme à partir des cas inclus dans une étude cas-témoins et évaluer leur validité par rapport à l'hyperréactivité bronchique, à partir de sujets provenant de la population générale. **METHODES :** Les données provenaient de l'étude Epidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA). L'analyse a porté sur les 201 adultes asthmatiques recrutés dans des services de pneumologie selon un protocole standardisé et sur les 284 témoins recrutés en population générale

**RESULTATS :** L'analyse de l'étude cas-témoins en ce qui concerne l'asthme montre une sensibilité de 0.56, 0.68 et 0.86 pour des symptômes de toux nocturne, l'essoufflement et l'oppression thoracique, et une spécificité de 0.72, 0.98 et 0.89. S'agissant de l'hyperréactivité bronchique (PD20  $\leq$  4 mg), la spécificité était plus élevée (0.77, 0.99 et 0.90) mais la sensibilité beaucoup plus faible chez les témoins (0.36, 0.11 et 0.20).

**CONCLUSION :** Le questionnaire UICTMR portant sur les symptômes d'asthme se caractérise par une bonne validité, tant en terme de spécificité que de sensibilité pour les asthmatiques recrutés dans des services de pneumologie. En population générale, les questions ont une spécificité élevée, un critère important dans la recherche épidémiologique étiologique et elles ont été conçues dans cette perspective. En revanche, leur sensibilité modérée limite leur utilité comme méthode de dépistage.