

Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F au nom de l'Etude Epidémiologique sur la Génétique et l'Environnement de l'Asthme (EGEA).

### **La sévérité de l'asthme est associée à l'indice de masse corporelle et aux règles précoces chez les femmes**

L'association entre la sévérité de l'asthme et l'indice de masse corporelle (IMC) a rarement été étudiée. La relation entre l'IMC et la sévérité de l'asthme a été étudiée par sexe, chez 366 adultes asthmatiques de l'étude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA), qui combine une étude cas-témoins et familiale sur l'asthme. Des facteurs associés à la sévérité de l'asthme comme le tabac, le VEMS, l'hyperréactivité bronchique (HRB) et la dyspnée, ont été pris en compte. L'influence des règles précoces a été étudiée afin de déterminer le rôle potentiel de facteurs hormonaux. La sévérité clinique de l'asthme dans les 12 derniers mois a été évaluée par un score (0-7), basé sur la fréquence des crises, les symptômes entre les crises et l'hospitalisation pour asthme. La sévérité de l'asthme, qui n'était pas associé au genre, augmentait avec l'IMC chez les femmes ( $p = 0,0001$ ), mais pas chez les hommes ( $p = 0,3$ ). Chez les femmes, l'association persistait après ajustement sur l'âge, le VEMS, le tabac, la dyspnée ajustée a priori sur l'IMC, ainsi qu'en prenant en compte la ressemblance familiale ( $p=0,0001$ ). L'association entre l'IMC et la sévérité était plus forte chez les femmes avec des règles précoces que chez celles sans règle précoce ( $p$  interaction =  $0,02$ ). Ces résultats étayent l'hypothèse du rôle de facteurs hormonaux impliqués dans la sévérité de l'asthme.

Siroux V, Kauffmann F, Pison C, Pin I.

### **Caractère multidimensionnel de la sévérité de l'asthme dans l'enquête EGEA**

Position du problème - La sévérité de l'asthme a été définie par de nombreux critères en épidémiologie, mais leurs interrelations ont été peu étudiées.

Matériel et méthodes – Les interrelations entre différents critères de sévérité de l'asthme (sévérité clinique sur les 12 derniers mois (score 0-7), fonctionnel (VEMS), thérapeutique (prise de corticoïdes inhalés dans les 12 derniers mois) et hospitalisation dans la vie ont été étudiées. Des analyses bivariées (OR) et multivariées (analyses factorielles et modèles log-linéaires) ont été appliquées chez les enfants ( $n=135$ ) et les adultes ( $n=213$ ) asthmatiques recrutés à l'hôpital dans le cadre de l'étude EGEA (Etude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme).

Résultats - Chez les asthmatiques, la proportion d'asthme sévère dépendait fortement de la définition retenue. Quelle que soit la méthode statistique utilisée, chez les enfants, le VEMS n'était pas associé au traitement, à l'hospitalisation et au score clinique. Chez les adultes, le score clinique n'était pas associé à l'hospitalisation, au traitement et au VEMS, ces trois derniers critères étant fortement liés entre eux.

Conclusion - Les résultats étayent l'hypothèse du caractère multidimensionnel de la sévérité de l'asthme.

Bouzigon E, Dizier MH, Krähenbühl C, Torchard D, Annesi-Maesano I, Betard C, Bousquet J, Charpin D, Gormand F, Guilloud-Bataille M, Just J, Le Moual N, Maccario J, R Matran, Neukirch F, Orszczyn MP, Paty E, Pin I, Rosenberg-Bourgin M, Vervloet D, Kauffmann F, Lathrop M, Demenais F

### **Mise en évidence de groupements de patterns de LOD scores des phénotypes associés à l'asthme par un criblage du génome dans 295 familles de l'étude EGEA**

Un criblage du génome pour l'asthme et les phénotypes associés à l'asthme a été réalisé dans l'échantillon total de 295 familles de l'étude EGEA incluant au moins un sujet asthmatique. En plus de l'asthme, sept phénotypes impliqués dans les principaux mécanismes physiopathologiques de la maladie ont été considérés : TC (test cutané positif à au moins un des 11 allergènes), score TCQT (nombre de tests cutanés positifs aux 11 allergènes), Phadiatop® (réponse IgE spécifique positive à un mélange d'allergènes), taux d'IgE totales, nombre d'éosinophiles, réactivité bronchique (RB) au test à la méthacholine et %VEMS prédit. Quatre régions montraient des signes de liaison ( $P \leq 0.001$ ): 6q14 pour %VEMS, 12p13 pour IgE, 17q22-q24 pour TC et 21q21 pour à la fois %VEMS et TCQT. Neuf autres régions présentaient de plus faibles signaux de liaison ( $0.001 < P \leq 0.005$ ). Bien que la plus part de ces régions aient été rapportée par de précédents criblages du génome pour l'asthme et de a fonction ventilatoire, la région 6q14 apparaît comme une nouvelle région potentielle de liaison pour %VEMS. Afin de déterminer quels phénotypes sont les plus susceptibles de partager des déterminants génétiques communs, une analyse en composante principale a été effectuée sur les LOD scores du criblage du génome. Cette analyse a mis en évidence un regroupement des LOD scores de l'asthme, de l'atopie et du Phadiatop® sur un axe, un regroupement des LOD scores du %VEMS, de la RB et du TCQT sur un autre axe, alors que les LOD scores des IgE et des éosinophiles apparaissaient indépendants des autres LOD scores. Ces résultats fournissent de nouvelles perspectives dans le partage potentiel de déterminants génétiques par l'asthme et ses phénotypes associés.

Bouzigon E, Chaudru V, Carpentier AS, Dizier MH, Orszczyn MP, Maccario J, Kauffmann F, Demenais F

### **Corrélations familiales et interrelations de quatre phénotypes quantitatifs associés à l'asthme dans 320 familles française EGEA recensées par un proposant asthmatique.**

L'asthme est une maladie complexe, associé à des phénotypes physiologiques et biologiques incluant le taux d'immunoglobuline E (IgE), la somme des tests cutanés positifs aux allergènes (TCQT), le nombre d'éosinophiles (EOS) et le volume expiratoire maximum seconde en pourcent du prédit (%VEMS). Nous avons étudié les patterns de corrélations familiales et les interrelations de quatre phénotypes quantitatifs à l'aide du modèle régressif de classe D dans 320 familles nucléaires de l'étude EGEA recensées par 204 enfants (set A) et 116 parents (set B). Les corrélations familiales des IgE et de TCQT étaient consistantes

avec un modèle incluant aucune corrélations entre époux (rFM) et des corrélations parents-enfants (rPO) et entre germains (rSS) égales (rPO = rSS = 0,25 pour IgE et 0,15 pour TCQT), ce modèle étant compatible avec un modèle polygénique additif dans l'échantillon global et dans les deux sous-échantillon A et B. Des patterns de corrélations différents étaient observés pour les EOS et le %VEMS dans les deux sous-échantillons. Dans le set A, le modèle le plus vraisemblable n'incluait pas de corrélations entre époux et des corrélations parents-enfants et entre germains égales (rPO= rSS =0,14 pour EOS et 0,23 pour %VEMS). Dans le set B, les EOS avaient uniquement des corrélations entre germains (rSS) de 0,28 alors que le %VEMS avait des corrélations significatives entre mère-enfants de 0,28 et entre germains 0,16. L'analyse des déterminants familiaux partagés par ces phénotypes a mis en évidence un partage de 30% au plus des corrélations entre père-enfants pour les IgE et le TCQT et à la fois des corrélations entre père-enfants et mère-enfants pour les IgE et EOS alors que le %VEMS et les phénotypes associés à l'atopie apparaissaient distincts. Ces résultats pourraient avoir des implications pour les futures études de liaison et d'associations avec des marqueurs génétiques.

**Siroux V, Curt F, Oryszczyn MP, Maccario J, Kauffmann F.**

### **Rôle du genre et d'événements hormono-dépendants sur les IgE, l'atopie et les éosinophiles dans l'étude EGEA**

**INTRODUCTION :** Les caractéristiques de l'asthme au cours de la vie sont différentes chez les patients masculins et féminins, mais les différences étiologiques selon le genre sont seulement comprises de façon partielle. Chez les femmes, les informations sur les facteurs expliquant l'asthme prémenstruel et le rôle des événements hormonaux de la vie de la femme sur le phénotype d'asthme sont peu nombreuses.

**OBJECTIF :** Evaluer la relation des éosinophiles, du taux d'IgE et de l'atopie avec 1) l'asthme selon le genre et l'âge de début 2) les événements hormonaux dépendants.

**METHODES :** A partir des données de l'Etude épidémiologique de facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA), les asthmatiques adultes et enfants recrutés dans des services hospitaliers de pneumologie (n=313) et les apparentés asthmatiques du premier degré des patients (n=214) ont été comparés aux témoins non asthmatiques (n=334) et aux apparentés non asthmatiques des patients (n=595).

**RESULTATS :** Chez les femmes asthmatiques, l'éosinophilie était significativement associée à l'asthme prémenstruel indépendamment de l'âge, du tabagisme et de la gravité de l'asthme (éosinophiles/mm<sup>3</sup> 330 vs 194; p=.01). Chez les femmes non asthmatiques, le taux d'IgE était significativement diminué (de moitié) et l'atopie diminuée avec la ménopause, et le taux d'IgE augmenté avec l'utilisation de contraceptifs oraux, indépendamment de l'âge et du tabac. En considérant les deux genres, l'augmentation du nombre d'éosinophiles avec l'asthme était significativement plus forte chez les femmes dont l'asthme avait commencé dans l'enfance que chez les femmes dont l'asthme avait commencé à l'âge adulte ou chez les hommes en général. Aucune interaction entre le genre et l'asthme n'était observée pour les éosinophiles chez les enfants et pour le taux d'IgE et l'atopie chez les enfants et les adultes.

**CONCLUSION :** Les résultats suggèrent un rôle des événements hormonaux dépendants dans les traits associés à l'asthme et étayent l'hypothèse du rôle des éosinophiles dans la persistance et la gravité de l'asthme.

Siroux V, Guilbert P, Le Moual N, Oryszczyn MP, Kauffmann F.

### **Influence de l'asthme sur la validité du tabagisme environnemental déclarée durant la vie dans l'étude EGEA.**

L'objectif de cette étude était d'évaluer la reproductibilité à court terme et la validité des déclarations sur l'exposition au tabagisme passif, avec un intérêt particulier pour les biais potentiels de déclaration associés aux antécédents personnels et familiaux d'asthme. Les analyses ont été réalisées sur les données de l'Etude épidémiologique de facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA), une étude cas-témoins qui comprend les apparentés du premier degré des cas asthmatiques. L'étude incluait 348 familles d'asthmatiques recrutés dans 6 services de pneumologie français et 416 témoins issus de la population générale. Pour étudier la validité de la déclaration sur l'exposition au tabagisme d'un apparenté, les informations sur le tabagisme actif déclaré par cet apparenté ont été prises comme référence. La reproductibilité de l'exposition au tabagisme passif rapportée était bonne et indépendante du statut asthmatique. La validité des déclarations sur l'exposition au tabagisme maternel et paternel dans l'enfance et du tabagisme du conjoint au cours de la vie était élevée (accord  $\geq 84\%$ ). Les mères d'enfants asthmatiques sous-évaluaient de façon significative leur tabagisme quand elles étaient interrogées sur l'exposition au tabagisme maternel de leur enfant. Les enfants de parents ex-fumeurs sous-estimaient leur exposition au tabagisme parental pendant leur enfance. En conclusion, interroger les mères sur leur comportement tabagique peut apporter une meilleure estimation de l'exposition au tabagisme maternel de leur enfant que d'interroger les mères de façon explicite sur le tabagisme passif de leur enfant. Le statut asthmatique (du parent/conjoint ou du répondant) par lui-même ne semblait pas influencer les déclarations de l'exposition au tabagisme passif pendant l'enfance et la vie adulte.