

Guilloud-Bataille M, Bouzigon E, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Gormand F, Hochez J, Just J, Lemainque A, Le Moual N, Matran R, Neukirch F, Oryszczyn MP, Paty E, Pin I, Vervloet D, Kauffmann F, Lathrop M, Demenais F, Dizier MH.

### **Evidence de liaison génétique entre une nouvelle région (11p14) et l'eczéma et la 'maladie allergique'**

L'asthme, la rhinite allergique (RA) et la dermatite atopique aussi appelée eczéma sont des co-morbidités allergiques qui dépendent vraisemblablement à la fois de gènes à effet pléiotropique et de gènes à effet spécifique. Après un premier criblage du génome conduit pour l'asthme et RA dans un échantillon de 295 familles françaises sélectionnées à partir d'individus asthmatiques dans l'étude EGEA, l'objectif était ici de rechercher des facteurs génétiques impliqués dans l'eczéma et plus particulièrement des facteurs génétiques partagés par les trois maladies allergiques en utilisant les mêmes données de l'étude EGEA. Dans cet esprit, l'eczéma et un phénotype appelé 'maladie allergique' défini à partir de l'information conjointe de la présence/absence des trois maladies, ont été étudiés par des analyses de liaison génétique utilisant la méthode MLB (Maximum Likelihood Binomial method). Un criblage plus fin a ensuite été conduit dans les régions détectées pour liaison génétique potentielle, suivi par des études d'association utilisant la méthode FBAT (Family Based Association Test). Une évidence de liaison est obtenue entre la région 11p14 et la 'maladie allergique' et l'eczéma. Une liaison est aussi indiquée entre l'eczéma et la région 5p15 et entre la 'maladie allergique' et les deux régions 5p15 et 17q21. Le criblage plus fin dans la région 11p14 confirme bien la liaison génétique et les analyses avec FBAT montrent une association entre la 'maladie allergique' et un marqueur situé juste au pic de liaison de la région 11p14. Des prochaines investigations dans cette région devraient permettre d'identifier un ou plusieurs facteurs génétiques pouvant avoir des effets pléiotropiques dans les trois maladies allergiques.

Tournillon-Daurès S, Ravault C, Ferran J, Pin I, Kauffmann F et le groupe coopératif EGEA.

### **Enquête de satisfaction auprès de sujets participant à une recherche épidémiologique.**

Le but de l'étude était d'évaluer la satisfaction des participants dans une enquête épidémiologique. Le questionnaire comprenait 7 questions fermées (organisation, accueil, information) et 3 questions ouvertes (motivations, attentes). Dans cette enquête multicentrique sur l'asthme, l'acceptation du questionnaire a été bonne (298 réponses/328). L'organisation de l'étude a été jugée globalement satisfaisante. L'utilité de la documentation reçue et une demande d'information complémentaire étaient fréquemment soulignées par les participants. Les résultats montrent qu'il faut améliorer l'information

des participants. La mise au point d'instruments plus détaillés est nécessaire pour appréhender la satisfaction dans les études épidémiologiques.

Bouzigon E, Siroux V, Dizier MH, Lemainque A, Pison C, Lathrop M, Kauffmann F, Demenais F, Pin I.

### **Des scores d'asthme et de sévérité de l'asthme révèlent de nouvelles régions de liaison dans les familles EGEA**

Actuellement, il y a débat sur la façon dont l'asthme devrait être défini afin de progresser dans la compréhension des mécanismes sous-jacents à cette maladie. Notre objectif était de construire des scores quantitatifs d'asthme et de sévérité d'asthme, et d'évaluer si l'utilisation de phénotypes plus fins de la maladie pouvait faciliter l'identification de régions chromosomiques contenant des gènes de susceptibilité. Un criblage du génome a été effectué dans 110 familles avec  $\geq 2$  germains asthmatiques ( $n=508$ ) de l'Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA). Les phénotypes étudiés étaient 1) un score de sévérité de l'asthme évalués parmi les asthmatiques en combinant des données cliniques et de traitement, 2) le volume expiratoire maximum seconde (VEMS) et 3) un score d'asthme incluant les asthmatiques et les non-asthmatiques et représentant le spectre de la maladie.

Notre analyse a indiqué une liaison génétique du score d'asthme avec la région 18p11 ( $p=0,0004$ ), une nouvelle région non détectée par notre précédent criblage du génome de l'asthme analysé en trait binaire. De potentiels signaux de liaison génétique étaient mis en évidence dans la région 2p23 avec le score de sévérité d'asthme ( $p=0.002$ ) et dans trois autres régions avec le VEMS : 1p36 ( $p=0,004$ ), 2q36 ( $p=0,003$ ) et 6q14 ( $p=0,003$ ). De plus, le VEMS semblait n'avoir aucun déterminant génétique en commun avec les scores d'asthme et de sévérité d'asthme.

Les scores quantitatifs d'asthme et de sévérité d'asthme ont permis de mettre en évidence de nouvelles régions de liaison génétique et ont ainsi montré l'intérêt de considérer ces phénotypes dans de futures études génétiques

Bouzigon E, Ulgen A, Dizier MH, Siroux V, Lathrop M, Kauffmann F, Pin I, Demenais F

### **Présence sur le chromosome 5q13 d'un QTL à effet pléiotrope influençant l'âge de début d'asthme et un score d'asthme dans les familles françaises EGEA**

Bien que de nombreux criblages du génome aient étudié l'asthme comme un phénotype binaire, peu d'information existent sur les facteurs génétiques de la variation de l'expression de l'asthme. Les phénotypes liés à l'expression variable de la maladie incluent l'âge de début d'asthme et la variation de l'expression clinique de la maladie comme mesurée par un score d'asthme construit dans EGEA. Un récent criblage du génome de ce score d'asthme a permis l'identification d'une nouvelle région (18p11) non détectée par l'analyse de l'asthme en trait binaire. Notre but était de caractériser les régions chromosomiques pouvant contenir des gènes impliqués dans l'âge de début d'asthme et de rechercher un QTL à effet pléiotrope pouvant influencer à la fois l'âge de début d'asthme et un score d'asthme.

Nous avons réalisé un criblage du génome pour l'âge de début d'asthme, en étudiant les résidus de martingale issus d'un modèle de survie de Cox, dans les familles EGEA avec au moins deux germains asthmatiques. Cette étude fut suivie d'une analyse de liaison génétique bivariée de ces résidus et du score d'asthme. L'analyse univariée a été réalisée avec la méthode MLB (Maximum Likelihood Binomial) que nous avons étendue à l'analyse bivariée. Ce criblage a mis en évidence deux régions potentiellement liées à l'âge de début d'asthme : 1p31 (LOD=1.70, p=0.003) et 5q13 (LOD=1.87, p=0.002). L'analyse de liaison bivariée a permis une augmentation substantielle du signal de liaison dans la région 5q13 (p=0.00007), en faveur de la présence d'un QTL pléiotrope influençant la variation de l'âge de début d'asthme et de son expression clinique.

L'utilisation de phénotypes quantitatifs liés à la variabilité de l'expression de l'asthme et de méthodologies statistiques appropriées peut améliorer la puissance de détection de nouvelles régions chromosomiques contenant des gènes pouvant jouer un rôle important dans le début et le cours de la maladie asthmatique.

Dizier MH, Bouzigon E, Guilloud-Bataille M, Genin E, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Demenais F.

### **Mise en évidence d'un locus dans la région 1p31 lié spécifiquement à la comorbidité de l'asthme et de la rhinite allergique dans l'étude EGEA**

Un récent criblage du génome conduit dans 295 familles françaises de l'étude EGEA, a permis de détecter une liaison génétique de la région chromosomique 1p31 à la fois avec l'asthme et avec la rhinite allergique (RA) et encore plus significativement avec l'asthme associé à la RA. Le but de cette étude est de déterminer formellement si la région 1p31 est liée à la fois à l'asthme et à la RA ou si elle est spécifiquement liée à la co-morbidité de l'asthme associé à la RA.

Pour cela, nous avons appliqué dans les 295 familles EGEA deux méthodes statistiques différentes : le Triangle Test Statistic (TTS) et le Predivided Sample test (PST), pour rechercher une hétérogénéité de liaison génétique avec la région 1p31 selon que l'affection était définie soit par la présence des deux maladies (asthme associé à la rhinite) ou par la présence d'une seule maladie (c. a. d. 'asthme seul', 'RA seule' ou 'asthme seul ou RA seule'). Tandis qu'aucune hétérogénéité génétique n'est détectée par le TTS entre les phénotypes correspondant à la présence des deux maladies vs. la présence d'une seule maladie, il y a une forte évidence d'hétérogénéité par le PST (p=0.00007/0.002 après correction pour les tests multiples). Il n'y a pas d'indication de liaison génétique entre la région 1p31 et le phénotype 'une seule maladie', alors qu'une évidence de liaison significative existe avec l'asthme associé à la RA (p=0.0002/0.0016 après correction). La présente analyse permet de montrer que la co-morbidité, l'asthme associé à la RA, représente une entité phénotypique, distincte de l'asthme seul et la RA seule, dépendant d'un facteur génétique situé dans la région 1p31.

Oryszczyn MP, Bouzigon E, Maccario J, Siroux V, Nadif R, Wright A, Kauffmann F

## **Interrelations des marqueurs d'allergie liés à l'asthme dans l'Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA)**

**Contexte.** Démêler les sous phénotypes de l'asthme est une question d'intérêt afin de comprendre son étiologie. Peu d'études ont porté sur les interrelations des traits quantitatifs associés à l'asthme.

**Objectif.** Nous avons cherché à étudier les interrelations des marqueurs d'allergie et du VEMS en fonction de l'asthme et du sexe chez des enfants et des adultes.

**Méthodes.** Les IgE totales, la réponse positive aux tests allergiques cutanés, le nombre d'éosinophiles et le VEMS ont été évalués chez 299 cas asthmatiques (enfants et adultes) recrutés dans des services de pneumologie et 309 témoins non asthmatiques issus de la population générale dans l'étude Française EGEA (Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'atopie et de l'hyperréactivité bronchique).

**Résultats.** Les paramètres d'allergie étaient significativement plus élevés chez les cas asthmatiques que chez les témoins chez les enfants et les adultes dans les deux sexes. Le sexe et l'âge modifiaient le profil des concordances d'un taux d'IgE élevé, de l'atopie et de l'éosinophilie chez les cas asthmatiques, avec la concordance la plus forte chez les garçons (64%) et la plus faible chez les hommes (18%). Les types de changement au cours de la vie du taux d'IgE, du nombre d'éosinophiles et de VEMS/taille<sup>2</sup> étaient différentes, avec une accélération de la diminution du VEMS particulièrement évidente chez les adultes asthmatiques. Chez les cas et les témoins adultes, l'atopie (particulièrement aux allergènes domestiques) était significativement associée au taux d'IgE mais pas au nombre d'éosinophiles. L'association du nombre d'éosinophiles avec le taux d'IgE était évident seulement chez les enfants. Les facteurs environnementaux (tabac, animaux domestiques, vie à la campagne) ne modifiaient pas les associations observées.

**Conclusions.** Chacun des phénotypes associés à l'allergie montrait une relation distincte avec l'asthme, avec un rôle différent pour les éosinophiles de celui des IgE et de l'atopie.

**Implications cliniques.** Prendre en compte l'âge et le sexe est essentiel pour la compréhension des interrelations des différents phénotypes allergiques associés à l'état asthmatique.