

Nadif R, Siroux V, Oryszczyn MP, Ravault C, Pison C, Pin I, Kauffmann F on behalf of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA).

### Hétérogénéité de l'asthme selon des profils inflammatoires sanguins

**Justification.** Il existe un intérêt croissant concernant l'hétérogénéité de l'asthme en relation avec les profils inflammatoires.

**Objectif.** Evaluer les caractéristiques phénotypiques, en particulier la présentation clinique de la maladie chez 381 adultes asthmatiques bien caractérisés de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA) en fonction de leur profil inflammatoire.

**Méthodes.** Quatre profils inflammatoires sanguins ont été définis à partir de valeurs seuils des comptages d'éosinophiles (EOS) et de neutrophiles (NEU). Les échantillons avec  $\text{EOS} \geq 250$  cellules/mm<sup>3</sup> ont été classés en EOS<sub>hi</sub> et ceux avec  $\text{NEU} \geq 5000$  cellules/mm<sup>3</sup> en NEU<sub>hi</sub>. Les caractéristiques cliniques incluaient des symptômes typiques d'asthme et de BPCO, ainsi que des scores composites quantitatifs de l'activité de la maladie.

**Mesures et résultats principaux.** Le profil EOS<sub>lo</sub> ( $< 250$  EOS/mm<sup>3</sup>) représentait un nombre conséquent d'asthmatiques (56,2%). Les asthmatiques avec un profil EOS<sub>hi</sub> avaient des IgE plus élevées, un VEMS plus bas et présentaient un asthme plus actif que ceux avec un profil EOS<sub>lo</sub>. Parmi les EOS<sub>lo</sub>, l'inflammation neutrophilique (NEU<sub>hi</sub>) était liée à une réponse positive au skin prick test moins fréquente (OR, 0.44 ; IC 95%, 0.20-0.96). Parmi les EOS<sub>hi</sub>, l'inflammation neutrophilique n'expliquait pas l'asthme actuel ou l'activité de l'asthme, et était significativement liée aux symptômes nocturnes (OR, 5.21; IC 95%, .44 &eacute;pendamment de l'âge, du sexe, du tabac et du traitement par corticoïdes inhalés. Chez les asthmatiques non fumeurs, les symptômes de BPCO, en particulier l'expectoration chronique étaient plus fréquents chez ceux avec une inflammation neutrophilique, indépendamment de l'inflammation éosinophilique (OR, 2.35; IC 95%, 1.08-5.10).

**Conclusion** En plus de l'éosinophilie, l'inflammation neutrophilique évaluée dans le sang est liée à des caractéristiques spécifiques de l'asthme. Considérer simultanément l'inflammation éosinophilique et neutrophilique peut contribuer à mieux comprendre cette maladie complexe.

Rage E, Siroux V, Künzli N, Pin I, Kauffmann F au nom de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA)

### Pollution atmosphérique et sévérité de l'asthme chez les adultes

**Objectif** - Il existe des preuves quant au rôle néfaste de la pollution atmosphérique sur l'asthme, mais les effets de la pollution sur la sévérité de l'asthme n'ont pas été identifiés. L'objectif était d'évaluer la relation entre la sévérité de l'asthme des douze derniers mois et les concentrations de pollution estimées à l'adresse résidentielle.

**Méthodes** - La sévérité de l'asthme des douze derniers mois a été estimée par deux méthodes complémentaires parmi 328 adultes asthmatiques de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA) examinés entre 1991 et 1995. Le score de sévérité à 4 classes intégrait des événements cliniques et le type de traitement. Le score d'asthme à 5 items était basé uniquement sur la survenue de symptômes. Les concentrations de dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), de dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) et d'ozone (O<sub>3</sub>) ont été attribuées à chaque adresse résidentielle à l'aide de deux méthodes. La première était basée sur les mesures de la station la plus proche. La seconde consistait en un modèle spatial utilisant des interpolations géostatistiques et attribuant les concentrations à l'adresse géocodée (1998).

**Résultats** - Un score de sévérité plus élevé était significativement associé à la moyenne estivale d'ozone d'avril à septembre (O<sub>3</sub>-8hr) et au nombre de jours (O<sub>3</sub>-jours) où la moyenne des 8 heures dépassait le seuil de 110 µg.m<sup>-3</sup> d'ozone (pour une augmentation de 36 jours d'O<sub>3</sub>-jours - équivalent à un interquartile range - l'odds ratio (intervalle de confiance 95%) était de 2,22 (1,61-3,07). L'ajustement sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, l'exposition professionnelle et le niveau d'étude ne modifiait pas les résultats. Les deux méthodes d'estimation de l'exposition à la pollution et les deux scores de sévérité montraient les mêmes résultats. Le SO<sub>2</sub> était associé à la sévérité, mais la relation devenait significative seulement avec l'approche modélisée.

**Conclusion** - Les associations observées entre la sévérité de l'asthme et la pollution atmosphérique, en particulier l'ozone, étayaient l'hypothèse que la pollution atmosphérique à des niveaux inférieurs aux recommandations augmente la sévérité de l'asthme.

Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J, Chateigner N, Gormand F, Just J, Le Moual N, Scheinmann P, Siroux V, Vervloet D, Zelenika D, Pin I, Kauffmann F, Lathrop M, Demenais F.

## **Effet des variants de la région 17q21 et de l'exposition au tabac dans l'asthme à début précoce.**

### **Introduction**

Une étude d'association pan-génomique avait mis en évidence une association entre des variants de la région chromosomique 17q21 et une augmentation du risque d'asthme. Afin de mieux comprendre la relation entre ce locus et la maladie, nous avons étudié un grand échantillon de familles incluant de nombreuses données phénotypiques et environnementales de l'étude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'asthme.

### **Méthodes**

Nous avons recherché des associations entre l'asthme et 36 polymorphismes génétiques (SNPs) de la région 17q21 chez 1511 sujets de 372 familles. Nous avons également testé l'hétérogénéité en fonction de l'âge de début de l'asthme et de l'exposition au tabagisme passif dans la petite enfance.

### **Résultats**

Onze SNPs étaient significativement associés avec l'asthme (P<0.01), dont trois (rs8069176, rs2305480 et rs4795400) étaient fortement associés (P<0.001). Une analyse de type " Ordered Subset Analysis " a permis de définir un âge de début d'asthme à 4 ans ou avant pour classer les sujets ayant un asthme à âge de début précoce. L'association avec l'asthme à début précoce était très significative (P<10<sup>-5</sup> pour

quatre SNPs), alors qu'aucune association n'était trouvée avec l'asthme à début tardif. La prise en compte de l'exposition au tabac passif dans la petite enfance, nous a permis de mettre en évidence une association significative avec l'asthme à début précoce seulement chez les sujets exposés ( $P < 5 \times 10^{-5}$  pour six SNPs). Sous le meilleur modèle récessif, le statut homozygote (GG) au SNP le plus fortement associé (rs8069176) confère une augmentation de risque d'un facteur 2,9 comparé aux autres génotypes (AG and AA) dans le groupe des exposés au tabagisme passif ( $P = 2.8 \times 10^{-6}$ ;  $P = 0.006$  pour le test d'hétérogénéité de l'effet du SNP sur l'asthme à âge de début précoce entre les groupes exposés et non exposés au tabac passif).

### **Conclusions**

Cette étude a montré que l'augmentation de risque conférée par les variants génétiques de la région 17q21 était restreinte à un asthme à début précoce et que ce risque était de plus augmenté par l'exposition au tabagisme passif dans l'enfance. Ces résultats permettent de mieux comprendre le rôle fonctionnel des variants de la région 17q21 dans la physiopathologie de l'asthme.

**Siroux V, Bouzigon E, Dizier MH, Pin I, Demenais F, Kauffmann F au nom du groupe coopératif EGEA**

### **Réplication d'association entre des polymorphismes sur le gène ADAM33 et le psoriasis.**

Des polymorphismes sur le gène ADAM33, le premier gène identifié dans l'asthme par clonage positionnel, ont récemment été associés au psoriasis. Depuis, aucune étude de réplication n'a été publiée. Les données disponibles dans l'étude française EGEA (Etude Epidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie) offrent l'opportunité de tenter de répliquer cette association entre ADAM33 et le psoriasis chez 2002 individus. Le psoriasis ( $n=150$ ) a été évalué par questionnaire posé par un enquêteur, et un sous échantillon de sujets avec un psoriasis précoce ( $n=74$ ) a été identifié sur la base de l'âge des sujets au moment de l'étude ( $< 40$  ans). Neuf SNPs sur ADAM33 et 11 SNPs sur PSORS1 ont été génotypés. Les analyses d'association ont été réalisées avec 2 méthodes, une méthode de régression en utilisant les GEE et une méthode basée sur les vraisemblances (programme LAMP). Le SNP rs512625 sur ADAM33 était associé avec le psoriasis avec une valeur de  $p = 0.01$ , le seuil de signification classiquement requis lors de réplication (OR [95% IC] pour les hétérozygotes comparativement aux homozygotes pour l'allèle le plus fréquent = 0.61 [0.42 ; 0.89]). Le SNP rs628977, qui n'était pas en déséquilibre de liaison avec le SNP rs512625, était significativement associé avec le psoriasis précoce ( $p=0.01$ , OR [95% CI] pour les homozygotes pour l'allèle mineur comparativement au groupe de référence = 2.52 [1.31;4.86]). L'ajustement sur l'âge, le sexe l'asthme et un SNP sur le gène PSORS1 associé au psoriasis dans l'étude EGEA ne changeait pas le niveau de signification de ces associations. Ceci suggère des effets indépendants des gènes ADAM33 et PSORS1 sur le psoriasis. Il s'agit de la première étude qui réplique une association entre des variants génétiques sur ADAM33 et le psoriasis. De façon intéressante, les 2 SNPs sur ADAM33 associés au psoriasis dans cette analyse étaient inclus dans les haplotypes montrant les plus fortes associations dans l'étude initiale. L'identification d'un effet pléiotropique du gène ADAM33 sur l'asthme et le psoriasis peut contribuer à une meilleure compréhension de ces maladies communes du système immunitaire.

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.