

Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson JL, Cracowski JL, Ferran J, Gormand F, Just J, Le Moual N, Morange S, Nadif R, Oryszczyn MP, Pison C, Scheinmann P, Varraso R, Vervloet D, Pin I, Kauffmann F au nom de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA).

### **Les déterminants phénotypiques du non contrôle de l'asthme**

Introduction : Bien que l'asthme non contrôlé reste fréquent, les déterminants du contrôle de l'asthme ont été peu étudiés.

Objectifs : L'objectif était d'estimer la distribution et les caractéristiques phénotypiques du contrôle de l'asthme dans 2 groupes de sujets définis par l'utilisation de corticoïdes inhalés (CI) dans les 12 derniers mois, dans l'Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA).

Méthodes : 501 asthmatiques adultes ayant participé au suivi de l'étude EGEA ont été inclus. Le contrôle de l'asthme a été évalué à partir de réponses à des questions reflétant le contrôle de l'asthme, comme défini dans les recommandations établies par le Global Initiative for Asthma en 2006. Les facteurs étudiés étaient l'âge, le sexe, le niveau d'étude, l'indice de masse corporelle, le tabagisme actif et passif, la sensibilisation allergénique, les IgE totales, la rhinite, la toux chronique/crachats et l'âge de début d'asthme. Les analyses ont été stratifiées sur l'utilisation de CI.

Résultats : L'asthme non contrôlé était plus fréquent chez les asthmatiques utilisant des CI (27.6%, 35.0%, et 37.4% avaient un asthme contrôlé, partiellement contrôlé, non contrôlé respectivement) comparativement aux asthmatiques n'ayant pas utilisé de CI (60.0%, 23.9%, and 16.1%, respectivement). Chez les utilisateurs de CI, la toux chronique/crachats et le sexe féminin étaient indépendamment associés au non contrôle de l'asthme. Chez les non utilisateurs de CI, les IgE totales et la sensibilisation aux moisissures étaient associés au non contrôle de l'asthme. Le tabac et la rhinite n'étaient pas associés au contrôle de l'asthme.

Conclusion : Le niveau de contrôle optimal de l'asthme restait non atteint pour la majorité des asthmatiques dans cette étude. Les facteurs associés au non contrôle de l'asthme étaient différents chez les utilisateurs de CI (toux chronique/crachats et sexe féminin) et les non utilisateurs de CI (taux d'IgE totales élevé et sensibilisation aux moisissures).

J Allergy Clin Immunol 2009

Aschard H, Bouzigon E, Corda E, Ulgen A, Dizier MH, Gormand F, Lathrop M, Kauffmann F, Demenais F, on behalf of the EGEA cooperative group.

### **Effet spécifique au sexe des polymorphismes de l'IL9 sur la fonction ventilatoire et la polysensibilisation**

Des différences selon le sexe des phénotypes associés à l'asthme sont bien connues, mais la place que les facteurs génétiques peuvent jouer pour expliquer ces différences a reçu peu d'attention. Cette étude vise à caractériser les facteurs génétiques spécifiques à un sexe et à effet pléiotrope influençant quatre phénotypes quantitatifs impliqués dans les principaux mécanismes physiopathologiques principaux de l'asthme : le taux des IgE, une mesure de polysensibilisation (SPTQ), le nombre d'éosinophiles et une mesure de la fonction ventilatoire (VEMS/T2). Des analyses de liaison univariées et bivariées stratifiées selon le sexe ont été effectuées dans 295 familles de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme. Nous avons trouvé un QTL spécifique au sexe masculin et à effet pléiotrope avec un niveau de signification pangénomique dans la région 5q31 ( $p = 7 \times 10^{-9}$ ), influençant à la fois VEMS/T2 et SPTQ et un QTL spécifique au sexe féminin à effet pléiotrope dans la région du 11q23 lié au SPTQ et au taux d'IgE ( $p = 2 \times 10^{-5}$ ). Trois autres régions de liaison spécifiques à un sexe ont été détectées pour les éosinophiles (4q24 et 22q13 pour le sexe féminin et 3p25 pour le sexe masculin). De plus, une analyse d'association bivariée de VEMS/T2 et SPTQ effectuées avec des polymorphismes appartenant à des gènes candidats situés dans la région 5q23 chez les hommes a montré une association significative avec 2 snps du gène IL9, rs2069885 et rs2069882 ( $p=0.02$  et  $p=0.002$  respectivement après correction de Bonferroni). Cette étude souligne l'importance de prendre en compte des mécanismes complexes, comme l'hétérogénéité selon le sexe et la pléiotropie afin de mettre en évidence les gènes impliqués dans les caractéristiques phénotypiques de l'asthme.

Genes and Immunity 2009

Oryszczyn MP, Van Ree R, Maccario J, Nadif R, Kauffmann F au nom du groupe coopératif EGEA

### **Sensibilisation au chat en fonction de la fenêtre d'exposition au chat chez des adultes asthmatiques**

Contexte. Chez les adultes, il y a peu d'information concernant la tolérance au chat, qui peut être reflétée par un taux élevé d'IgG4 sans sensibilisation IgE. Une exposition précoce au chat peut jouer un rôle critique

Objectif. Le but était d'évaluer chez les adultes l'association des IgG4 et des IgE à Fel d 1, de la réponse aux tests cutanés au chat et des symptômes liés aux expositions aux animaux domestiques en fonction de l'exposition au chat, en considérant la période d'exposition.

Méthodes. La réponse aux tests allergiques cutanés au chat, les IgE et IgG4 spécifiques à Fel d 1 ont été évaluées chez 167 asthmatiques recrutés dans des services de pneumologie (âgés de 40 ans en moyenne) de l'étude épidémiologique française sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA). L'exposition dans l'enfance et/ou actuelle au chat ont été évaluées de façon retrospective.

Résultats. Les taux d'IgG4 étaient augmentés en relation avec l'exposition actuelle au chat (0.53 vs 0.09 ng/ml;  $p < 0.001$ ) et plus élevés chez les femmes que chez les hommes. La période d'exposition au chat était significativement associée au taux d'IgE à Fel d 1, au profil de IgE/IgG4 et à la taille de la papule au chat. Les valeurs les plus basses d'IgE à Fel d 1, de papule au chat, des symptômes nasaux ou respiratoires liés aux animaux étaient observées chez ceux avec à la fois une exposition dans l'enfance et actuelle, de même que le plus fort pourcentage de sujets IgE-/IgG4+ observé chez 1.4%, 4.0%, 38.1% et 12.5% chez ceux avec des expositions respectivement dans l'enfance/actuelle -/-, +/-, ++ et -/+.

Conclusions. Les adultes asthmatiques exposés au chat depuis l'enfance présentaient un profil immunologique avec des taux élevés d'IgG4 et bas d'IgE. Une exposition continue peut maintenir un état de tolérance immunologique au chat

Clin Experim Allergy 2009

**Smit LAM, Siroux V, Bouzigon E, Oryszczyn MP, Lathrop M, Demenais F, Kauffmann F au nom du groupe coopératif EGEA**

### **Polymorphismes des gènes CD14 et récepteurs de type toll, vie à la campagne et asthme chez les adultes.**

Justification. Il a été montré que la vie à la campagne protège de l'asthme, ce qui peut être expliqué par des expositions à des agents microbiens.

Objectifs : Etudier si les polymorphismes mono nucléotidiques (SNPS) dans les gènes de CD14 et des récepteurs Toll-like (TLR) 2, TLR4 et TLR9 sont associés avec l'asthme chez l'adulte, et si ces SNPS modifiaient les associations entre la vie à la campagne et l'asthme.

Méthodes : Vingt-cinq SNPS dans les gènes CD14, TLR2, TLR4 et TLR9 ont été génotypés chez les sujets adultes de l'étude épidémiologique française sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperreactivité bronchique et l'atopie (EGEA). Nous avons conduit une analyse cas-témoins chez des sujets non apparentés (239 avec asthme et 596 sans asthme) et une étude d'association familiale (FBAT) dans 192 familles recensées par un proposant asthmatique.

Mesures et résultats principaux : L'allele TLR2/+596 C était associé à un risque augmenté d'asthme tant dans l'étude cas témoins que dans les analyses familiales (sous un modèle dominant, avec un odds ratio (OR) de 1.91 et un intervalle de confiance à 95 % (IC) 1.34-2.72,  $P = 0.0003$ ; statistique Z de FBAT = 2.48,  $p = 0.01$ ). Chez les sujets avec des tests allergiques cutanés positifs, l'allele CD14/-260C était lié négativement à l'asthme (modèle additif, OR=0.66; IC 0.48-0.91). Des interactions gene environnement significatives entre la variation dans les gènes CD14 et TLR avec la vie à la campagne dans l'enfance ont été trouvées pour dix SNPs. Chez les sujets avec tests allergiques cutanés positifs porteurs de CD14/-260CC, la vie la campagne protégeaient de l'asthme (OR, 0.32; 95% IC 0.12-0.85), alors que la vie à la campagne n'était pas associée avec l'asthme chez les sujets qui étaient atopiques et portaient CD14/-260 T (OR 1.11; 95% IC 0.65-1.90) (interaction gene environnement  $P < 0.05$ )

Conclusions : Des SNPS de TLR2 et CD14 étaient associés avec l'asthme et l'asthme atopique respectivement. De plus, des SNPS de CD14, TLR2, TLR4 et TLR9 modifiaient les associations entre la vie à la campagne et l'asthme.

AJRCCM 2009

Nadif R, Siroux V, Oryszczyn MP, Ravault C, Pison C, Pin I, Kauffmann F au nom de l'étude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA).

### **Hétérogénéité de l'asthme selon les typologies sanguines inflammatoires.**

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%, 1,44-18,8) indépendamment 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.

Thorax 2009

Rage E, Jacquemin, Nadif R, Oryszczyn MP, Siroux V, Aguilera I, Kauffmann F, Künzli N au nom de l'étude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA).

### **Les IgE totales sériques sont associées aux concentrations d'ozone ambiant chez les adultes asthmatiques**

Contexte : Les effets de l'exposition à la pollution atmosphérique sur la réponse des IgE chez les asthmatiques a été peu étudiée. L'objectif est d'examiner les relations entre les concentrations de pollution atmosphérique et les taux d'IgE totales parmi les adultes asthmatiques.

Méthodes : L'étude porte sur les 369 adultes asthmatiques de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA), ayant à la fois une mesure des IgE totales sériques

et une estimation des concentrations de pollution. Des modèles géostatistiques ont été réalisés avec une résolution de 4km sur 4km pour estimer l'exposition individuelle à la pollution atmosphérique. Les concentrations annuelles d'ozone (O<sub>3</sub>), de dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), de dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) et de particules de diamètre inférieur ou égal à 10 µm (PM<sub>10</sub>), ainsi que les concentrations estivales d'ozone ont été attribuées à l'adresse résidentielle des sujets.

Résultats : La moyenne géométrique des IgE totales était de 161 UI.mL<sup>-1</sup> et les concentrations moyennes d'ozone étaient de 44.9 ± 9.5 µg.m<sup>-3</sup>. Les concentrations d'ozone étaient positivement associées aux IgE totales et une augmentation de 10 µg.m<sup>-3</sup> d'ozone entraînait une augmentation de 20,4% (IC 95% = 3,0-40,7) du taux d'IgE totales. L'ajustement sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et le fait d'avoir vécu au moins un an à la campagne ne modifiait pas les résultats, et une augmentation de 19,1% (2,4-38,6) du taux d'IgE totales était alors observée. L'association négative observée entre les niveaux de NO<sub>2</sub> et d'IgE totales disparaissait après avoir inclus l'ozone dans les modèles. Ni le SO<sub>2</sub> ni les PM<sub>10</sub> n'étaient associés aux IgE totales.

Conclusion : Les résultats suggèrent que l'ozone ou d'autres polluants associés pourraient augmenter les taux d'IgE chez les adultes asthmatiques.

Allergy 2009