

Kauffmann F, Varraso R

### **Epidémiologie de la toux**

La toux est un symptôme commun qui touche une grande proportion de la population générale, mais qui a été quelque peu négligé dans la littérature épidémiologique des dernières années. Différents types de toux sont décrits, à partir d'études épidémiologiques portant sur la vie entière. Utilisant des données publiées et non publiées de trois études épidémiologiques (l'Etude européenne sur la santé respiratoire, l'étude épidémiologique française sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA) et l'étude française E3N, des aspects spécifiques sont discutés en détail. L'hétérogénéité phénotypique selon la chronicité, la nature productive de la toux ou son caractère diurne ou nocturne sont discutés. Les associations de la toux avec l'asthme et le genre sont décrites, ainsi que son évolution au cours d'un suivi de 12 ans. Le potentiel des études génétiques sur la toux est discuté.

Pulm Pharmacol Ther 2010

Dumas O, Smit LAM, Kromhout H, Siroux V, Nadif R, Vermeulen R, Heederik D, Hery M, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N, on behalf of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma

### **Les jeunes adultes avec un asthme dans l'enfance évitent-ils les expositions professionnelles à la première embauche ?**

Le biais du travailleur sain à l'embauche ("healthy worker hire effect ") a été peu étudié dans l'asthme. Notre objectif était d'évaluer dans quelle mesure les caractéristiques liées à l'asthme dans l'enfance (avant l'embauche) influent sur l'exposition professionnelle à la première embauche. Les analyses ont été conduites chez 298 enfants examinés à la première enquête de l'Etude épidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (1991-95), ayant exercé au moins un stage ou un métier lors de l'enquête de suivi en 2003-07 (âgés de 17 à 29 ans, 53% d'hommes). L'exposition probable aux poussières, gaz et/ou vapeurs à la première activité professionnelle a été estimée par la matrice emploi-exposition ALOHA. L'asthme avant la première activité professionnelle et deux classifications de l'asthme pour la sévérité (recommandations GINA 2002) et les symptômes ont été définis par questionnaire. Au premier stage/métier, 47% des sujets étaient exposés. Après ajustement (âge, genre, diplôme), les sujets avec un asthme avant l'embauche (59%) étaient non-significativement moins souvent exposés (OR[IC 95%] : 0.67[0.41-1.11]). Les associations étaient plus fortes pour ceux ayant un asthme sévère ou un score de symptôme élevé dans l'enfance (0.27[0.11-0.63], 0.49[0.25-0.99]). L'association était observée chez ceux ayant un niveau de diplôme universitaire (0.55[0.29-1.04]) mais pas chez les autres (0.98[0.44-2.22]), avec des résultats similaires pour tous les caractéristiques de l'asthme. Les résultats suggèrent un biais du travailleur sain à l'embauche chez les sujets avec un asthme

plus sévère ou plus symptomatique dans l'enfance. Le niveau de diplôme pourrait moduler l'auto-sélection.

Eur Respir J 2010

**Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, von Mutius E, Farrall M, Lathrop M, Cookson WOCM, for the GABRIEL Consortium\*. Etude à grande échelle d'association pan-génomique de l'asthme basée sur un consortium**

\*Members of the GABRIEL consortium. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, Kumar A, Burney P, Jarvis D, Wjst M, Kogevinas M, Jogi R, Janson C, Franklin K, Omenaas E, Leynaert B, Pin I, Heinrich J, Kuenzli N, Probst-Hensch NM, Anto JM, Sunyer J, Maldonado JA, Martinez-Moratalla J, Urritia I, Payo F, Kauffmann F, Dizier MH, Siroux V, Boznanski A, Braun-Fahrlander C, Genuneit J, Glas J, Horak E, Kabesch M, Pillai SG, Helms PJ, Carlsen K, Carlsen KH, Gerritsen J, Silverman M, Sly S, Tsanakas J, Von Berg A, Whyte M, Blumenthal M, Imboden M, Rochat T, Thun GA, Gerbase MW, Curjuric I, Gaspoz JM, Liu LJ, Wouters IM, Sigsgaard T, Heederik D, Basinas I, Schlunssen V, Omland O, Cullinan P, Vermeulen R, Henderson J, Granell R, McArdle WL, Davey Smith G, James AL, Hui J, Palmer LJ, Beilby J, Musk AW, Laprise C, Hudson TJ, Lemire M, Daley D, Becker A, Chan-Yeung M, Sandford A, Kozyrskyj AL, Paré P, Ferguson A, Dimich-Ward H, Watson WT, Freidin MB, Bragina EL, Deev IA, Deeva EV, Kobayakova OS, Puzyrev VP, Ogorodova LM, Khusnutdinova EK, Karunas S, Fedorova YY, Hall IP, Sayers I, Tobin MD, Wan YI, Heaney LG, Al-Momani BAH, Mansur AH, Manney S, Thomson NC, Chaudhuri R, Brightling CE, Bafadhel M, Singapuri A, Niven R, Simpson A, Holloway JW, Howarth PH, Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA, Melén E, Pershagen G, Bergström A, Kull I, Nyberg F, Wickman M, Söderhäll C, Kere J, Postma DS, Kerkhof M, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC, Wijga A, Aalberse RC, Hoekstra MO, Koppelman GH, Binia A, Chung KF, Bhavsar P, Chow F, Macedo P, Menzies-Gow A, Stiphout N, Bush A, Lee YA, Esparza-Gordillo J, Nickel R, Wahn U, Lau S, Marenholz I, Haahtela T, von Hertzen L, Jousilahti P, Laatikainen T, Mäkelä MJ, Vartiainen E, Laitinen T, Balding DJ, Peden JF, Corda E, Lechner D, Besse C, Zelenika C, Boland A, Bacq D, Demonchy S, Blanche H, Kamatani Y, von Mutius E, Farrall M, Lathrop M, Cookson WOCM.

#### Contexte

La susceptibilité à l'asthme dépend de facteurs génétiques et environnementaux; les gènes impliqués peuvent indiquer des voies d'intervention thérapeutique. Les facteurs génétiques de risque peuvent permettre d'identifier des sous-entités d'asthme et de déterminer si des phénotypes intermédiaires, telles que l'augmentation du taux d'IgE sériques totales, sont des facteurs causaux de la maladie.

#### Méthodes

Nous avons effectué une étude d'association pan-génomique de l'asthme diagnostiqué par un médecin, incluant 10 365 sujets asthmatiques et 16 110 témoins, tous les sujets étant appariés selon leur origine ethnique. Nous avons réalisé une analyse poolée à effets aléatoires pour tester les associations dans la population globale de l'étude et dans des sous-groupes d'asthme : asthme débutant dans l'enfance (défini comme le développement d'un asthme avant l'âge de 16 ans), asthme d'apparition plus tardive, asthme sévère, et asthme professionnel.

#### Résultats

Des associations significatives au seuil génome entier ont été détectées entre l'asthme et les variants génétiques (SNPs) suivants: rs3771166 sur le chromosome 2, impliquant le cluster IL1RL1/IL18R1 ( $P = 3 \times 10^{-9}$ ); rs9273349 sur le chromosome 6, impliquant HLA-DQ ( $P = 7 \times 10^{-14}$ ); rs1342326 sur le

chromosome 9, proche de l'IL33 ( $P = 9 \times 10^{-10}$ ); rs744910 sur le chromosome 15 dans SMAD3 ( $P = 4 \times 10^{-9}$ ), et rs2284033 sur le chromosome 22 dans l'IL2RB ( $P = 1,1 \times 10^{-8}$ ). Les associations avec le locus ORMDL3/GSDMB sur le chromosome 17q21 étaient spécifiques de l'asthme débutant dans l'enfance (rs2305480,  $P = 6 \times 10^{-23}$ ). Seuls les polymorphismes du gène HLA-DR étaient associés significativement au seuil génome entier avec le taux d'IgE sériques totales, et les loci fortement associés au taux d'IgE n'étaient pas associés à l'asthme.

#### Conclusions

L'asthme est une maladie hétérogène sur le plan génétique. Peu d'allèles communs sont associés à un risque de maladie quelque soit son âge d'apparition. Les gènes identifiés par cette étude suggèrent une voie de communication de l'existence de lésions de l'épithélium au système immunitaire adaptatif et l'activation de l'inflammation bronchique. Les variants du locus ORMDL3/GSDMB sont uniquement associés à un asthme débutant dans l'enfance. L'augmentation du taux d'IgE sériques totales a un rôle mineur dans le développement de l'asthme.

N Engl J Med 2010

Nadif R, Matran R, Maccario J, Bechet M, Le Moual N, Scheinmann P, Bousquet J, Kauffmann F, Pin I, on behalf of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA).

#### **Tabagisme passif et actif et mesure de la fraction d'oxyde nitrique dans l'air expiré selon l'atopie et le statut asthmatique chez des adultes**

Etat de l'art - Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilité de FENO pour guider la thérapeutique chez les asthmatiques fumeurs. Identifier l'effet du tabagisme dans de larges échantillons est nécessaire. Objectif - Etudier l'association entre le tabagisme et le niveau de FENO selon l'asthme actuel et l'atopie parmi les adultes de l'étude épidémiologique française des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme.

Méthodes - Les mesures de FENO ont été réalisées à 50mL/s chez 654 adultes (268 asthmatiques). Le tabagisme actif, l'exposition au tabagisme passif (ETS) au domicile, au travail et durant les activités de loisir ont été recueillis. Les sujets ont été classés en sans exposition à l'ETS (ETS-), exposition modérée (ETS <2 heures/jour) ou exposition notable (ETS ≥2 heures/jour). Des analyses multivariées avec ajustement sur l'âge, le sexe, la taille et le centre ont été réalisées.

Résultats - Les valeurs ajustées de FENO augmentaient avec l'asthme (15.1 vs 19.5 ppb,  $P < 0.0001$ ), l'atopie (14.2 vs 18.9 ppb,  $P < 0.0001$ ), et l'éosinophilie (15.8 vs 24.8 ppb,  $P < 0.0001$ ). Les niveaux de FENO diminuaient avec le tabagisme actif (18.4, 17.5 and 14.5 ppb chez les non-, ex- et fumeurs actuels,  $P$  de tendance = 0.0001). L'association avec le tabagisme actif était observée chez les non-asthmatiques et chez les asthmatiques, plus particulièrement chez les asthmatiques atopiques. Les analyses multivariées montraient que ETS ≥2 heures/jour et le tabagisme actif étaient négativement et significativement associés aux niveaux de FENO indépendamment de l'âge, du sexe, de la taille et du centre, chez les non-asthmatiques (-0.13 +/- 0.03,  $P = 0.03$  et -0.10 +/- 0.03,  $P = 0.0003$ ) et chez les asthmatiques (-0.18 +/- 0.07,  $P = 0.01$  et -0.14 +/- 0.04,  $P = 0.015$ ).

Conclusions - Le tabagisme actif et le tabagisme passif diminuaient les niveaux de FENO chez les adultes. Il est nécessaire de prendre en considération l'asthme, l'atopie, le tabagisme actif et le tabagisme passif avant d'interpréter des valeurs de FENO.

Ann Allergy Asthma Immunol 2010

Bouzigon E, Forabosco P, Koppelman GH, Cookson WOCM, Dizier MH, Duffy DL, Evans DM, Ferreira MAR, Kere J, Laitinen T, Malerba G, Meyers DA, Moffatt M, Martin NG, Ng MY, Pignatti PF, Wjst M, Kauffmann F, Demenais F, Lewis CM.

### **De nouvelles régions de susceptibilité à l'asthme et l'atopie identifiées par la méta-analyse de 20 criblages du génome**

L'asthme est une maladie complexe résultant de la combinaison de multiples facteurs génétiques et environnementaux. Dans le cadre du réseau d'Excellence Européen GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network), nous avons réalisé des méta-analyses de la quasi-totalité des criblages du génome effectués à ce jour pour l'asthme, l'asthme atopique, l'hyperréactivité bronchique et cinq phénotypes associés à l'atopie (IgE totales, réponse positive cutanée positive (SPT) à au moins un allergène ou aux acariens, un score quantitatif de SPT (SPTQ) et les éosinophiles (EOS)). Ces analyses ont été effectuées dans 20 populations indépendantes et de différentes origines ethniques ( $\geq 3024$  familles avec  $\geq 10\ 027$  sujets). Nous avons utilisé la méthode GSMA pour évaluer à travers le génome l'évidence de liaison la plus forte pour des bins de largeur traditionnellement de 30cM. Afin d'évaluer la sensibilité des résultats à la longueur des bins, différentes définitions de bins ont été utilisées. Les analyses ont été effectuées dans l'ensemble des populations puis restreintes aux familles d'origine européenne. Deux régions ont été détectées avec un niveau de significativité génome-entier pour l'asthme (2p21-p14 et 6p21) dans les familles européennes recensées par deux germains asthmatiques. Pour les phénotypes liés à l'atopie, quatre régions atteignaient le niveau de significativité génome-entier: 3p25.3-q24 pour SPT dans toutes les familles et trois autres régions dans les familles européennes (2q32-q34 pour EOS, 5q23-q33 pour SPTQ et 17q12-q24 pour SPT). Les tests d'hétérogénéité ont montré une homogénéité de détection de la région 3p11-3q21 avec SPTQ, alors qu'une hétérogénéité entre études était détectée pour l'asthme dans les régions 2p22-p13 et 6p21, et pour l'asthme atopique dans la région 1q23-q25. Cette méta-analyse, à grande échelle, constitue une importante source d'information qui pourra être utilisée afin de guider les futures études d'associations en sélectionnant les régions du génome à explorer préférentiellement et pourra également être intégrée à des études d'associations sur l'ensemble du génome afin d'en augmenter la puissance mais aussi de mieux interpréter les résultats.

Eur J Hum Gen 2010

Smit LAM, Bouzigon E, Pin I, Siroux V, Monier F, Aschard H, Bousquet J, Gormand F, Just J, Le Moual N, Nadif R, Scheinmann P, Vervloet D, Lathrop M, Demenais F, Kauffmann F, groupe coopératif EGEA

### **Des variants situés sur le chromosome 17q21 modifient l'association des infections respiratoires précoces avec l'asthme**

Des polymorphismes mononucléotidiques (SNPs) situés sur le chromosome 17q21 entraînent une augmentation du risque d'asthme précoce. L'objectif était d'étudier si les SNPs situés en 17q21 modifient l'association des infections respiratoires précoces avec l'asthme. L'étude d'association a été conduite chez 499 enfants (268 asthmatiques, âge médian 11 ans) de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA). Les données de suivi à 12 ans ont été utilisées pour estimer la persistance ou la rémission de l'asthme au début de la vie adulte. Les infections respiratoires avant l'âge de 2 ans ont été estimées de façon rétrospective. Pour les 12 SNPs 17q21 étudiés, les odds ratios (OR) de l'association de l'infection avec un asthme précoce (âge de début  $\leq$  4 ans) étaient plus élevés chez les porteurs de génotypes à risque (OR entre 3.42 et 6.36) que chez les non porteurs (OR entre 1.84 et 2.44; p interaction = 0.02-0.04 pour 5 SNPs). Les génotypes à risque augmentaient aussi l'association de l'infection avec l'asthme en rémission dans la vie adulte (OR 4.84-7.16 chez les porteurs et 1.74-2.25 chez les non porteurs, p interaction 0.008- 0.05 pour 10 SNPs). Chez les enfants avec des génotypes 17q21 à risque et une exposition précoce au tabagisme environnemental, les associations entre l'infection et l'asthme étaient encore plus fortes. Les variants génétiques situés en 17q21 et l'exposition précoce au tabagisme passif augmentent l'association des infections respiratoires précoces avec l'asthme à début précoce et avec l'asthme avec un début dans l'enfance qui est en rémission dans la vie adulte

Eur Respir J 2010