

Vignoud L, Pin I, Boudier A, Pison C, Nadif R, Le Moual N, Slama R, Nguile Makao M, Kauffmann F, Siroux V

**Tabagisme et asthme : comprendre leurs influences réciproques par une approche longitudinale**

CONTEXTE. L'association entre le tabagisme et l'asthme reste controversée et a été essentiellement explorée par des études transversales incluant d'éventuels biais de sélection (l'effet du "fumeur sain "). BUTS. En utilisant une approche longitudinale, les objectifs étaient d'étudier 1) si l'asthme de l'enfance modifiait l'initiation tabagique, 2) si le tabagisme actif influençait l'incidence de l'asthme chez l'adulte, 3) si le tabagisme actif des sujets asthmatiques modifiait la persistance de la maladie ainsi que l'évolution sur 12 ans de la fonction pulmonaire, chez les enfants et les adultes.

METHODES. Les sujets (513 enfants et 1190 adultes) ont été recrutés puis suivis pendant 12 ans dans le cadre de l'étude EGEA (Etude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme). RESULTATS. L'asthme de l'enfant n'était pas associé à une probabilité plus faible de démarrer un tabagisme actif (Hazard Ratio, HR=0.96; 95% Confidence Interval (CI): 0.72, 1.27). Le tabagisme à l'inclusion était associé à un risque plus élevé d'incidence de l'asthme chez l'adulte (HR=1.95, 95% CI: 1.00, 3.77). Parmi les sujets avec de l'asthme, le tabagisme n'était pas lié à l'évolution de la fonction pulmonaire ; cependant parmi les enfants avec un asthme à l'inclusion modéré ou sévère, le tabagisme tendait à ralentir la croissance pulmonaire (P=0.04).

CONCLUSION. Ces analyses étayaient l'hypothèse que l'asthme de l'enfant n'empêche pas l'initiation tabagique et confirme que le tabagisme actif a un effet délétère sur l'asthme. De manière générale cette étude souligne l'importance du tabagisme actif comme problème de santé publique particulièrement pour les femmes et les enfants.

Respiratory Medicine 2011

Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, Le Moual N, Bousquet J, Gormand F, Just J, Nadif R, Pison C, Scheinmann P, Vervloet D, Künzli N, Siroux V.

**Pollution atmosphérique et contrôle de l'asthme dans l'Etude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie**

Contexte : Les associations entre la pollution atmosphérique et le contrôle de l'asthme ne sont pas bien connues. L'objectif est d'évaluer les associations de l'exposition au long terme au NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> et PM<sub>10</sub> avec le contrôle de l'asthme dans l'étude (2003-2007).

Méthodes: Des estimations modélisées de NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> et PM<sub>10</sub> ont été mises en relation avec les adresses résidentielles des participants. Ces estimations proviennent d'une carte développée par l'Institut Français de l'Environnement et est composée de grilles de 4 km<sup>2</sup> qui décrit la concentration de ces polluants pour l'année 2004. Le contrôle de l'asthme a été évalué sur 481 sujets avec de l'asthme actif, en utilisant une approche multidimensionnelle proposée par les recommandations GINA 2006-2009. Des régressions logistiques ordinales et multinomiales ont été faites en ajustant sur le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle, l'éducation, le tabac et l'utilisation de corticoïdes inhalés. Les associations entre la pollution atmosphérique et les trois différents domaines du contrôle (symptômes, exacerbations et fonction ventilatoire) ont également été testées. Les associations sont présentées sous la forme de odds ratio (OR) pour un changement d'un intervalle interquartile (IQR).

Résultats: Les concentrations médianes (en µg.m<sup>-3</sup>) étaient de 32(IQR 25-38) pour le NO<sub>2</sub> (n=465), de 46(41-52) pour l'O<sub>3</sub> et de 21(18-21) pour les PM<sub>10</sub> (n=481). Sur l'ensemble de nos sujets, 44%, 29% et 27% présentaient un asthme contrôlé, partiellement contrôlé and non contrôlé. Les ORs ordinaux pour l'O<sub>3</sub> et les PM<sub>10</sub> avec le contrôle de l'asthme étaient de 1.69(95%CI 1.22-2.34) et de 1.35(95%CI 1.13-1.64) respectivement. En incluant les deux polluants dans le même modèle, les associations persistaient. Les associations n'étaient pas modifiées par le sexe, le statut tabagique, l'utilisation de corticoïdes inhalés, l'atopie, la saison de l'examen ni l'indice de masse corporelle. Les deux polluants étaient associés avec les trois domaines du contrôle.

Conclusions: Les résultats suggèrent que l'exposition au long terme aux PM<sub>10</sub> et à l'O<sub>3</sub> est associée à un asthme mal contrôlé chez les adultes, le contrôle étant défini par les symptômes, les exacerbations et la fonction ventilatoire.

J Epidemiol Community Health 2011

Smit LAM, Bouzigon E, Bousquet J, Le Moual N, Nadif R, Pin I, Lathrop M, Demenais F, Kauffmann F, Siroux V on behalf of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma

### **Sensibilisation aux moisissures dans l'asthme de l'adulte selon les polymorphismes d'*ITGB3* et du genotype *TLR2/+596* genotype**

CONTEXTE: Les gènes Intégrine β<sub>3</sub> (ITGB<sub>3</sub>) et le récepteur Toll-like 2 (TLR<sub>2</sub>) sont des gènes candidats pour l'asthme et la sensibilisation aux moisissures. L'intégrine β<sub>3</sub> forme un complexe avec TLR<sub>2</sub> et cette interaction biologique est requise pour la réponse des monocytes aux agonistes de TLR<sub>2</sub> comme les glucanes fongiques.

OBJECTIF : Etudier si l'interaction génétique entre des polymorphismes mono nucléotidiques (SNPs) des gènes codant le complexe TLR<sub>2</sub>-ITGB<sub>3</sub> augmente la susceptibilité à la sensibilisation aux moisissures.

METHODES : Une étude d'association a été menée chez 1243 adultes (524 asthmatiques) qui ont participé au suivi de l'étude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme. La sensibilisation allergique aux allergènes de moisissures a été déterminée par des tests allergiques cutanés. L'association de la sensibilisation avec 14 SNPs d'ITGB<sub>3</sub> a été testée selon un modèle

génétique additif. L'interaction des SNP d'ITGB3 et de TLR2/+596, qui avait été préalablement montrée associée avec l'asthme, a été étudiée.

**RESULTATS** : Un test allergique cutané positif aux moisissures a été observé chez 115 asthmatiques (22%) et chez 61 non asthmatiques (8.5%). L'allèle rs205631 d'ITGB3 était associé à la sensibilisation aux moisissures chez les asthmatiques avec un odds ratio (IC 95%) de 0.60 (0.43-0.83);  $p=0.01$ ). Dix autres SNPs d'ITGB3 étaient significativement associés à la sensibilisation aux moisissures chez les asthmatiques porteurs de l'allèle TLR2/+596TT ( $P=0/03-0.002$ ), alors que des associations beaucoup plus faibles étaient observées chez les porteurs de l'allèle TLR2/+596 C ( $P=0.60-0.04$ ). L'interaction entre TLR2/+596 et ces SNPs d'ITGB3 était statistiquement significative ( $P$  interaction = 0.05 - 0.001). **CONCLUSION** : Le génotype TLR2/+596 pourrait influencer l'association entre les SNPs d'ITGB3 et la sensibilisation aux moisissures chez les adultes asthmatiques.

J Allergy Clin Immunol 2011

Donnay C, Denis MA, Magis R, Fevotte J, Massin N, Dumas O, Pin I, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N.

### **Sous-estimation de l'exposition professionnelle déclarée par questionnaire chez les personnels hospitaliers**

**Objectifs** : Le but de cette étude était de déterminer si l'exposition professionnelle, aux désinfectants et produits de nettoyage en milieu hospitalier, déclarée des sujets est suffisamment précise, en comparaison à une estimation par experts considérée comme la référence.

**Méthodes** : Dans l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA), les participants ont été interrogés sur leurs métiers par un questionnaire spécifique, pour les personnels hospitaliers, informant sur les tâches et les produits de nettoyage/désinfection utilisés. Deux estimateurs de l'exposition ont été définis : (1) la déclaration des sujets, (2) l'estimation de l'exposition par des experts. L'évaluation de l'exposition par des experts a été effectuée, pour chaque métier, par une procédure standardisée pour estimer l'intensité, la fréquence, et la probabilité d'être exposé. L'analyse a porté sur 8 expositions spécifiques : formaldéhyde, glutaraldéhyde, eau de javel/chlore, alcool, composés d'ammonium quaternaire, ammoniac, sprays, gants en latex. L'accord et les différences entre les deux estimateurs de l'exposition, la déclaration des sujets et l'évaluation par les experts, ont été étudiés par les coefficients Kappa et Phi et le test de McNemar, respectivement.

**Résultats** : Parmi les 1571 adultes de l'étude EGEA, les 176 adultes ayant travaillé durant leur vie en milieu hospitalier (total : 327 métiers), et avec des données d'exposition aux désinfectants ou produits de nettoyage disponibles pour les deux estimateurs (déclaration des sujets, experts) ont été étudiés. Une sous-estimation de l'exposition par la déclaration des sujets a été observée notamment pour le formaldéhyde (26,5% vs 32,7%,  $p=0.01$ ), l'ammoniac (7,4% vs 18,8%,  $p<0.0001$ ), l'alcool (64,9% vs 93,0%,  $p<0.0001$ ), les composés d'ammonium quaternaires (16,6% vs 70,9%,  $p<0.0001$ ), comparé à l'estimation des experts. Les associations persistent quand les analyses sont stratifiées sur le niveau socio-économique, l'asthme, le niveau d'exposition. Il y avait moins de valeurs manquantes pour l'exposition déclarée chez les asthmatiques que chez les non asthmatiques.

**Conclusions** : L'exposition professionnelle aux désinfectants ou aux produits de nettoyage est très courante et élevée en milieu hospitalier. Une forte sous-estimation de l'exposition par la déclaration des

sujets et une mauvaise connaissance des composés des produits utilisés ont été observés. Nos résultats montrent la pertinence de l'estimation par experts dans les études épidémiologiques pour limiter les biais de mesures. Ce travail souligne la nécessité d'une meilleure formation des personnels hospitaliers pour améliorer leurs connaissances concernant les expositions professionnelles et de développer des programmes de prévention sur les risques professionnels de ces types de produits.

Occ Environ Med 2011

Zerimech F, Huyvaert H, Matran R, Nadif R

### **Utilité d'un nouveau dispositif de dialyse adapté à un faible volume de globules rouges et son intérêt en épidémiologie**

Objectifs: Nous avons vérifié l'efficacité d'un nouveau dispositif de dialyse adapté aux petits volumes pour éliminer le glycérol dans les globules rouges cryopréservés.

Matériel et méthodes: la dialyse a été réalisée sur D-Tube96™ mini appareil dialyseur. Nous avons d'abord mesuré la concentration en glycérol résiduel avant, et 2, 4 et 24 heures après dialyse. Les concentrations en glycérol et en hémoglobine et les activités enzymatiques antioxydantes ont été mesurées dans trois échantillons avec ou sans procédure de glycérolisation/déglycérolisation. La technique de mini dialyse a ensuite été appliquée à 96 échantillons de l'étude épidémiologique française sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme.

Résultats: Quatre vingt-douze pour cent du glycérol a été éliminé après 24 heures de dialyse. La concentration en hémoglobine et les activités de la superoxyde dismutase, de la catalase, de la glutathion peroxydase et de la glutathion réductase ont été retrouvées. Aucune perte significative de volume n'a été observée. Les résultats obtenus pour les 96 échantillons correspondaient parfaitement aux valeurs de référence de notre laboratoire.

Conclusion: Cette nouvelle méthode de dialyse semble être particulièrement adaptée pour traiter un grand nombre d'échantillons de globules rouges cryoconservés dans de petits volumes dans les études épidémiologiques

Clin Biochim 2011

Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vésin A, Slama R, Jarvis D, Antó JM, Kauffmann F, Sunyer J

### **Identification de phénotypes d'asthme de l'adulte par une approche de classification.**

L'objectif était d'identifier des phénotypes d'asthme distincts en appliquant l'analyse en classes latentes (LCA), une méthode de classification par modélisation (ou "model-based"), à 2 larges études épidémiologiques.

Les asthmatiques adultes ayant participé au suivi de l'Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA2, n=641) et l'Etude Européenne sur la santé respiratoire

(ECRHSII, n=1895) étaient inclus dans l'étude. Le model LCA incluait 19 variables permettant de couvrir des caractéristiques personnelles, des symptômes d'asthme, les exacerbations et traitements, l'âge de début de l'asthme, des caractéristiques allergiques, la fonction ventilatoire et l'hyperréactivité bronchique.

Quatre phénotypes d'asthme étaient identifiés par le modèle LCA dans chaque échantillon. Deux phénotypes étaient similaires dans EGEA2 et ECRHSII : "l'asthme à début dans l'enfance, allergique, actif et traité" et "l'asthme à début dans la vie adulte, actif et traité". Les deux autres phénotypes étaient constitués de sujets avec un asthme non traité non actif / léger, qui se différenciaient selon le statut atopique et l'âge de début de la maladie (enfant/adulte). Les phénotypes discriminaient clairement les populations en termes de qualité de vie et du nombre d'éosinophiles et de neutrophiles. Les analyses en classes latentes ont révélé 4 phénotypes d'asthme distincts dans chaque échantillon. Considérer dans les études futures ces phénotypes plus homogènes pourrait permettre de mieux identifier les facteurs de risque de l'asthme.

**Eur Respir J 2011**