

Babron MC, Guilloud-Bataille M, Sahbatou M, Demenais F, Génin E, Dizier MH

Puissance comparative de stratégies d'analyse d'association familiale pour détecter des variants causaux de maladie sous des modèles génétiques à deux loci.

Dans les analyses d'association, le non prise en compte d'une interaction peut diminuer la puissance de détection des variants génétiques impliqués. Nous avons étudié par simulation la puissance de différents plans d'analyse pour détecter par des tests d'association familiale sous des modèles à deux loci, l'effet de variants causaux de la maladie parmi plusieurs centaines de marqueurs génétiques. Ce cadre reflète des situations réalistes dans l'exploration de régions de liaison ou de processus biologiques. Nous avons défini quatre stratégies : (S1) analyse simple-marqueur de tous les polymorphismes di-nucléotidiques (SNP), (S2) analyse de toutes les paires possibles de SNPs, (S3) présélection peu stricte de SNPs suivie d'une analyse de toutes les paires de SNPs sélectionnés, (S4) présélection stricte de SNPs qui sont ensuite testés 2 à 2 par une analyse deux marqueurs avec tous les autres SNPs. La stratégie S2 n'est jamais la meilleure, sauf dans le cas d'une inversion de l'effet du gène (modèle flip-flop). La stratégie des tests simple-marqueur (S1) est la plus puissante lorsque les deux gènes ont un effet multiplicatif. Les stratégies S3 et S4 sont les plus puissantes pour les modèles non-multiplicatifs. Leurs puissances respectives dépendent du niveau de symétrie du modèle génétique. Toutefois, le vrai modèle génétique étant inconnu, nous ne pouvons pas conclure qu'une stratégie est meilleure que l'autre. L'approche optimale serait la stratégie en deux étapes (S3 ou S4) car c'est souvent la plus puissante, ou la meilleure deuxième.

Gen Epidemiol 2012

Varraso R, Garcia-Aymerich J, Monier F, Le Moual N, De Battle J, Miranda G, Pison C, Romieu I, Kauffmann F, Maccario J

Estimation de typologies alimentaires en épidémiologie nutritionnelle : l'analyse en composantes principales et l'analyse factorielle confirmatoire.

Introduction : En épidémiologie nutritionnelle, la méthode classiquement utilisée pour estimer des typologies alimentaires est l'analyse en composantes principales (ACP), mais son interprétation dans le cadre d'échantillons de plus petite taille peut se révéler difficile. Les auteurs ont proposé l'utilisation d'analyse factorielle confirmatoire (AFC) pour définir ces typologies alimentaires.

Objectif : L'objectif était de comparer la pertinence et la stabilité de typologies alimentaires établies par des analyses en composantes principales (ACP) et des analyses factorielles confirmatoires (AFC).

Méthodes : Les ACP et AFC ont été appliquées dans deux études différentes : l'étude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme 2-France (EGEA2-France ; n=1236), et

l'étude " Phenotype And Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Espagne " (PAC-COPD-Espagne ; n=274). Afin d'étudier la stabilité de ces méthodes, elles ont également été appliquées à deux sous échantillons de l'étude EGEA2 (n=618 et 309). Les propriétés statistiques ont été évaluées par 1000 tirages bootstrapés de ces quatre jeux de données. Pour chaque tirage au sort, la distribution des coordonnées factorielles de chaque typologie a été obtenue et représentée à l'aide de box-plots. Afin d'étudier la pertinence, les corrélations partielles entre différents nutriments et les différentes typologies alimentaires obtenues soit par AFC soit par ACP ont été calculées.

Résultats : A l'aide des AFC, 2 typologies alimentaires ont été dérivées pour chacun des 4 échantillons (les typologies Prudente et Occidentale), alors que les typologies alimentaires dérivées à l'aide des ACP étaient moins facilement interprétables (valeur médiane des coordonnées factorielles plus faibles, dispersions plus grandes), particulièrement pour les plus petits échantillons. Pour la consommation de fibres totales, de vitamines, de minéraux, et de lipides totaux, une plus grande corrélation était mise en évidence avec les typologies obtenues à partir des AFC et les nutriments, qu'entre les typologies obtenues à partir des ACP et les nutriments.

Conclusion : Cette étude montre que les AFC peuvent être une alternative intéressante aux ACP dans les études épidémiologiques, particulièrement dans les petites populations

Am J Clin Nut 2012

Dumas O, Donnay C, Heederik D, Hery M, Choudat D, Kauffmann F, Le Moual N Expositions professionnelles aux produits de nettoyage et asthme chez des personnels hospitaliers

Objectifs: Les produits de nettoyage peuvent causer de l'asthme au travail, mais les expositions spécifiques impliquées dans cette relation sont mal connues. Notre but était d'étudier les associations entre l'asthme actuel et les expositions professionnelles aux produits de nettoyage chez des personnels hospitaliers.

Méthodes: Des analyses ont été conduites chez 179 (136 femmes) employés d'hôpitaux et une population de référence de 545 sujets (18-79 ans) de l'étude française cas-témoin et familiale EGEA (étude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, 2003-2007). Les expositions aux produits de nettoyage étaient estimées par 3 méthodes : déclaration des sujets, expertise, et une matrice emploi-exposition spécifique pour l'asthme (MEE). Les associations entre les produits de nettoyage et l'asthme actuel étaient évaluées par des régressions logistiques, stratifiées sur le sexe et ajustées sur l'âge et le tabagisme.

Résultats: Selon l'expertise, 55% des hommes et 81% des femmes employés d'hôpitaux étaient exposés aux tâches de nettoyage/désinfection au moins une fois par semaine ($p < 0.001$). Aucune association n'était observée entre les tâches de nettoyage/désinfection et l'asthme actuel chez les hommes ni chez les femmes quelle que soit la méthode d'estimation des expositions. Chez les femmes, l'exposition aux produits détartrants (expertise) était associée à l'asthme actuel (Odds-ratio (intervalle de confiance 95%) : 2.38 (1.06-5.33)). Chez les employées d'hôpitaux classées comme exposées selon à la fois l'expertise et la MEE, des associations étaient observées en plus pour l'ammoniac (3.05 (1.19-7.82)) et les produits sous forme de sprays avec une intensité modérée à forte (2.87 (1.02-8.11)).

Conclusion: Les femmes employées dans des hôpitaux sont souvent exposées à de nombreux produits de nettoyage, dont certains étaient nettement associés avec l'asthme actuel. Les effectifs faibles ne permettaient pas de conclure chez les hommes. Des estimations objectives et plus précises des expositions professionnelles aux produits de nettoyage sont nécessaires pour mieux comprendre les effets délétères de ces produits.

Occ Environ Med 2012

Dizier MH, Margaritte-Jeannin P, Madore AM, Esparza-Gordillo J, Moffatt M, Corda E, Monier F, Guilloud-Bataille M, Franke A, Weidinger S, Annesi-Maesano I, Just J, Pin I, Kauffmann F, Cookson W, Lee YA, Laprise C, Lathrop M, Bouzigon E, Demenais F

Le locus ANO3/MUC15 est associé avec l'eczéma dans des familles recensées à partir d'asthme

Contexte :

Un criblage du génome par analyse de liaison dans les 295 familles de l'Etude française d'Epidémiologie des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA) avait précédemment reporté une forte évidence de liaison génétique de la région 11p14 avec l'eczéma. Objectif : Notre but est de conduire une étude à échelle fine de cartographie de la région 11p14 pour identifier le variant génétique associé à l'eczéma.

Méthodes : Les analyses d'association ont été conduites tout d'abord dans l'échantillon de familles de l'étude EGEA, utilisant deux méthodes : la "Family-Based Association method" (FBAT) et la régression logistique. Une réplification des résultats obtenus dans les familles EGEA ont ensuite été recherchée dans des échantillons de familles canadiennes d'origine française et de familles anglaises qui comme dans l'étude EGEA, ont été recensées à partir de sujets asthmatiques. Nous avons aussi testé l'association dans deux échantillons allemands recensés à partir d'eczéma.

Résultats : Nous avons trouvé une association significative de l'eczéma avec des polymorphismes génétiques de la région 11p14 à proximité du pic de liaison observé dans les familles d'EGEA ($P=10^{-4}$ pour rs10501053 avec FBAT, atteignant le seuil de significativité après correction pour les tests multiples de 10^{-4} ; $P=0.003$ avec la régression logistique). L'analyse poolée sur les trois échantillons recensés à partir d'asthme montre une forte augmentation de l'évidence d'association ($P=6.10^{-6}$ pour rs293974, $P=3.10^{-5}$ pour rs10501053, $P=8.10^{-5}$ pour rs15783). Aucune association n'était observée dans les échantillons recensés à partir d'eczéma.

Conclusion : Les SNPs significatifs sont localisés dans deux gènes se chevauchant, ANO3 et MUC15. Plusieurs études suggèrent que MUC15 est un très bon gène candidat pour l'eczéma. De futures investigations seront nécessaires pour confirmer nos résultats et pour mieux comprendre le rôle du locus ANO3/MUC15 dans l'eczéma et de sa relation avec l'asthme.

J Allergy Clin Immunol 2012

Rava M, Varraso R, Huyvaert H, Decoster B, Le Moual N, Jacquemin B, Künzli N, Kauffmann F, Zerimech F, Matran R, Nadif R

Niveau total de nitrates/nitrites dans le plasma et le condensat de l'air expiré en association avec des expositions environnementales parmi les adultes dans EGEA

Cette étude a évalué les associations entre des marqueurs biologiques de la voie métabolique du monoxyde d'azote (NO) et quatre expositions environnementales parmi les sujets examinés à la deuxième enquête (2003-2007) de l'étude française épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA). Le niveau total de nitrates/nitrites (NO₂-/ NO₃-) a été mesuré dans le plasma et dans le condensat de l'air expiré (EBC) chez 949 adultes. Le tabac, l'alimentation et l'exposition professionnelle aux agents de nettoyage ont été évalués grâce à des questionnaires standardisés. L'exposition aux polluants atmosphériques a été estimée avec des modèles géostatistiques. Toutes les estimations ont été obtenues avec des équations d'estimations généralisées pour les modèles de régression linéaire. Les niveaux médians de NO₂-/ NO₃- étaient de 36,3µM (1er - 3ème quartile: 25,7 à 51,1) dans le plasma et de 2,0 mol / mg de protéines (1er - 3ème quartile 0,9 à 3,9) dans l'EBC. Après ajustement sur l'asthme, l'âge, le sexe et la ménopause, le niveau total du NO₂-/ NO₃- dans le plasma augmentait avec la consommation de légumes à feuilles (au dessous vs. sous le niveau médian = 0,04 (95%IC: 0,001 à 0,07)) et diminuait chez les fumeurs (par rapport aux non / ex fumeurs = -0,08 (95%IC: -0,11 à -0,04)). Le niveau total de NO₂-/ NO₃- dans l'EBC diminuait chez les fumeurs (-0,08 (95%IC: -0,16 à -0,001)) et avec l'exposition environnementale à l'ozone (O₃) (au dessous vs. sous le niveau médian = -0,10 (95%IC: -0,17 à -0,03)). Les produits de salaisons, l'exposition aux produits chlorés, et les concentrations en PM₁₀ et de NO₂ n'étaient pas associés aux niveaux de NO₂-/ NO₃-. Les résultats obtenus suggèrent que des facteurs de risque environnementaux et comportementaux peuvent modifier les niveaux de NO₂-/ NO₃- dans le plasma et EBC en fonction de la voie d'exposition.

Nitric oxide 2012

Bouzigon E, Monier F, Boussaha M, Le Moual N, Huyvaert H, Matran R, Letort S, Bousquet J, Pin I, Lathrop M, Kauffmann F, Demenais F, Nadif R, on behalf of the EGEA Cooperative Group

Associations entre les gènes de l'oxyde nitrique synthase et les phénotypes liés au NO exhalé en fonction du statut asthmatique

Contexte : La voie de l'oxyde nitrique (NO) est impliquée dans l'asthme, et les éosinophiles participent à la régulation de la réserve de NO dans les tissus pulmonaires. Nous avons étudié les associations entre des polymorphismes (SNPs) des gènes de la NO synthase (NOS) et des phénotypes biologiques liés au NO, mesurés dans deux compartiments (condensat de l'air expiré et plasma) et les éosinophiles sanguins.

Méthodes : 121 SNPs appartenant aux gènes *NOS1*, *NOS2* et *NOS3* ont été génotypés chez 1277 adultes de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA). Des analyses d'association ont été réalisées séparément chez les asthmatiques et les non-asthmatiques avec quatre phénotypes quantitatifs: la fraction de NO exhalé (FeNO), les niveaux de nitrite-nitrate (NO₂-NO₃) dans le plasma et le condensat de l'air expiré (EBC) et les éosinophiles sanguins. Une

hétérogénéité génétique de l'effet des SNPs sur ces phénotypes en fonction du statut asthmatique a également été recherchée.

Résultats : Chez les non-asthmatiques, après correction pour les comparaisons multiples, nous avons trouvé des associations significatives des niveaux de FeNO avec trois SNPs de *NOS3* et *NOS2* ($P \leq 0,002$), et du niveau de NO₂-NO₃ dans le condensat avec *NOS2* ($P = 0,002$). Chez les asthmatiques, une seule association significative a été détectée entre les niveaux de FeNO et un SNP de *NOS3* ($P = 0,004$). En outre, il existait une hétérogénéité significative de l'effet des SNPs de *NOS3* sur le FeNO entre les asthmatiques et les non-asthmatiques ($P = 0,0002$ à $0,005$). Aucune association significative n'a été trouvée entre les SNPs étudiés et les concentrations plasmatiques de NO₂-NO₃ ou les éosinophiles sanguins.

Conclusions : Chez les adultes, des polymorphismes des gènes de la NO synthase influencent les niveaux de FeNO et de NO₂-NO₃ dans l'EBC. Ces déterminants génétiques diffèrent selon le statut d'asthme. Des associations significatives ont seulement été détectées pour les phénotypes expirés, mettant en évidence l'intérêt d'avoir accès à des phénotypes spécifiques mesurés dans le liquide biologique concerné.

[Plos One 2012](#)

Le Moual N, Varraso R, Siroux V, Dumas O, Nadif R, Pin I, Zock JP, Kauffmann F, on behalf of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma.

Sprays pour le ménage à domicile et activité de l'asthme chez les femmes

L'objectif était d'étudier les associations entre l'utilisation de sprays pour le ménage à domicile et les symptômes d'asthme et le contrôle de l'asthme, chez les femmes de l'étude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA).

Les données étaient disponibles pour 683 femmes (44 ans, 55 % non-fumeurs vie, 439 sans asthme et 244 avec un asthme actuel). Les expositions domestiques et les phénotypes d'asthme (score de symptômes d'asthme, asthme actuel, asthme mal contrôlé (56 %)) ont été évalués comme décrit dans l'enquête européenne sur la santé respiratoire. Les associations entre l'utilisation de sprays et les phénotypes d'asthme ont été évaluées par des régressions logistiques et nominales, après ajustement sur l'âge, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle et les expositions professionnelles. Des associations significatives ont été observées entre l'utilisation hebdomadaire d'au moins 2 types de sprays et un score élevé de symptômes d'asthme (odds ratio (OR) [intervalle de confiance à 95 %] 2.50 [1.54-4.03]) comparé à un score nul. Des résultats cohérents ont été observés pour l'asthme actuel (1.67 [1.08-2.56]) et l'asthme mal contrôlé (2.05 [1.25-3.35]) comparé aux femmes non asthmatiques. Pour l'asthme actuel, l'association était plus élevée chez les femmes qui déclaraient ne pas éviter les lieux pollués (2.12 [1.27-3.54]) que chez celles qui déclaraient les éviter (0.99 [0.53-1.85]).

[European Respiratory Journal 2012](#)

Smit LA, Kogevinas M, Antó JM, Bouzigon E, González JR, Le Moual N, Kromhout H, Carsin AE, Pin I, Jarvis D, Vermeulen R, Janson C, Heinrich J, Gut I, Lathrop M, Valverde MA, Demenais D, Kauffmann F.

Gènes de la famille des canaux ioniques TRP (Transient Receptor Potential), tabagisme, expositions professionnelles et toux chez des adultes

CONTEXTE - Les canaux cationiques récepteurs des substances vanilloïdes (TRPV) et avec de nombreux motifs ankyrine (TRPA) peuvent être activés par divers produits chimiques et peuvent jouer un rôle important dans la physiopathologie de la toux. Le but était d'étudier l'influence de polymorphismes mononucléotidique (SNPs) dans les gènes *TRP* et d'expositions irritantes sur la toux.

METHODES. Les toux nocturne, usuelle et chronique, le tabagisme et l'histoire professionnelle ont été recueillies par questionnaire chez 844 asthmatiques et 2046 non asthmatiques de l'étude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'athme (EGEA) et de l'étude européenne sur la santé respiratoire (ECRHS). Les expositions professionnelles aux poussières, gaz ou vapeurs chimiques ont été estimées à l'aide d'une matrice emploi exposition. 58 SNPS dans les gènes *TRPV1*, *TRPV4* et *TRPA1* ont été testés selon un modèle additif.

RESULTATS. Des associations significatives pour 6 SNPs de *TRPV1* avec les symptômes de toux ont été observées chez les non asthmatiques après correction pour les comparaisons multiples. Les résultats étaient cohérents pour les 8 pays étudiés. Une analyse d'associations basée sur les haplotypes a confirmé l'analyse des SNPs considérés individuellement (haplotype avec 7 SNP p global 4.8×10^{-6}) pour la toux nocturne et (haplotype 9 SNP p global 4.5×10^{-6}) pour la toux usuelle. Les symptômes de toux étaient associés avec l'exposition aux irritants comme la fumée de cigarette et les expositions professionnelles ($p < 0.5$). Quatre polymorphismes dans *TRPV1* augmentaient encore le risque de toux lié aux expositions irritations chez les asthmatiques et les non asthmatiques ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS Les SNPS de *TRPV1* étaient associés avec la toux chez les sujets sans asthme dans 2 études indépendantes conduites dans 8 pays européens. Les polyphormphismes de *TRPV1* pourraient augmenter la sensibilité a la toux des fumeurs et des sujets avec une exposition professionnelle. [Respiratory Research 2012](#)

Imboden M, Bouzigon E, Curjuric I, Ramasamy A, Kumar A, Hancock DB, Wilk JB, Vonk J, Thun GA, Siroux V, Nadif R, Monier F, Gonzalez JR, Wjst M, Heinrich J, Loehr L, Franceschini N, North KE, Koppelman GH, Guerra S, Kronenberg F, Lathrop, Moffatt MF, O'Connor GT, Strachan DP, Postma D, London SJ, Schindler C, Kogevinas M, Kauffmann F, Jarvis DL, Demenais F, Probst-Hensch

Etude d'association pan-génomique du déclin de la fonction ventilatoire chez des sujets adultes asthmatiques ou non-asthmatiques.

Contexte : Les études d'association pan-génomique (GWAS) ont identifié des déterminants génétiques de la bronchopneumopathie chronique obstructive, de l'asthme et du niveau de la fonction ventilatoire, mais aucune n'a concerné le déclin de la fonction ventilatoire.

Objectif : Nous avons réalisé le premier GWAS du déclin lié à l'âge du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et de son rapport à la capacité vitale forcée (CVF) stratifié a priori sur le statut asthmatique. Méthodes : Les cohortes de découverte incluaient des adultes d'origine européenne (1441 asthmatiques, 2677 non-asthmatiques; Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA); Etude suisse de cohorte sur la pollution atmosphérique et les maladies pulmonaires et cardiaques chez les adultes (SAPALDIA); Enquête européenne sur la santé respiratoire (ECRHS)). Les associations du déclin du VEMS et du VEMS/CVF avec 2,5 millions de polymorphismes di-nucléotidiques (SNP) ont été étudiées. Trente loci ont été répliqués in silico (1160 asthmatiques, 10858 non-asthmatiques: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), Framingham Heart Study (FHS); British 1958 Birth Cohort (B58C); une étude sur l'asthme néerlandaise).

Résultats : Les principaux signaux identifiés différaient entre les asthmatiques et les non-asthmatiques. Aucun des SNPs n'atteignait le seuil de signification génome-entier. L'association entre le gène *DLEU7* lié à la taille et le déclin du VEMS, suggéré chez les non-asthmatiques dans la phase de découverte, a été répliquée (Découverte : $P = 4.81 \times 10^{-6}$; Réplication : $P = 0,026$) et des analyses de sensibilité indique un rapport avec la croissance. Notre meilleur signal, *TUSC3*, associé au déclin du VEMS/CVF chez les asthmatiques ($P = 5.27 \times 10^{-8}$) n'a pas été répliqué. Les SNPs précédemment trouvés associés à la fonction ventilatoire transversale n'étaient pas associés de manière évidente au déclin.

Conclusions : L'hétérogénéité génétique de la fonction ventilatoire peut être considérable. Nos résultats suggèrent que les déterminants génétiques de la fonction ventilatoire transversale et longitudinale diffèrent, et varient selon le statut d'asthme.

J Allergy Clin Immunol 2012

Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Vignoud L, Gormand F, Just J, Le Moual N, Leynaert B, Nadif R, Pison C, Scheinmann P, Vervloet D, Antó JM, Kauffmann F, Pin I

Contrôle de l'asthme évalué dans l'étude épidémiologique EGEA et qualité de vie.

CONTEXTE Les objectifs étaient d'évaluer 1) la relation entre le contrôle de l'asthme, évaluée en combinant des questions d'enquête épidémiologique et la fonction ventilatoire, et la qualité de vie et 2) si les individus présentant un asthme contrôlé atteignent un niveau de qualité de vie similaire à celui des individus non asthmatiques.

METHODES L'analyse comprenait 584 personnes non asthmatiques et 498 asthmatiques qui ont participé au suivi de l'étude épidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA). Le contrôle de l'asthme a été évalué à partir de questions de l'enquête et de la fonction ventilatoire, en suivant au plus près les recommandations cliniques internationales GINA de 2006-2009. Un questionnaire de qualité de vie spécifique de l'asthme (AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire) (étendue des score:1-7) et un questionnaire générique (SF-36) (étendue des scores: 0-100) ont été utilisés.

RESULTATS Le score total moyen ajusté de l'AQLQ diminuait de 0,5 point entre chacun des niveaux de contrôle d'asthme (6,4, 5,9 et 5,4 pour l'asthme contrôlé, partiellement contrôlé et non contrôlé,

respectivement, $p < 0,0001$). Les différences des scores de SF-36 entre les individus présentant un asthme contrôlé et ceux sans asthme étaient mineures et non significatives pour le score résumant les composantes physiques (PCS) (-1, $p = 0,09$), à la limite de la signification pour le score résumant les composantes psychologiques (MCS) (-1,6, $p = 0,05$) et faibles pour chacun des 8 domaines (< 5.1), bien que statistiquement significatives pour 4 domaines.

CONCLUSION Ces résultats confirment les propriétés discriminantes du système de classification du contrôle de l'asthme proposé et son utilisation en épidémiologie.

Respiratory Medicine 2012