

1.

**Smit LAM, Strachan DP, Vermeulen R, de Bakker PIW, Demenais F, Dumas O, Carsin AE, Cullinan P, Curjoric I, Ghosh RE, Heederik D, Imboden M, Deborah Jarvis D, Lathrop M, Le Moual N, Mehta A, Miedinger D, Sigsgaard T, Siroux V, Vernez D, Zock JP, Kauffmann F, Probst-Hensch N, Kogevinas M, and Bouzigon E**

**Variant HLA-II et asthme débutant à l'âge adulte: l'exposition professionnelle aux allergènes joue-t'elle un rôle?**

Récemment, un locus centré sur rs9273349 dans la région HLA-DQ a été mis en évidence par des études d'association pan-génomique de l'asthme débutant à l'âge adulte. Nous avons cherché à mieux comprendre le rôle de HLA-II dans l'asthme de l'adulte, et une possible interaction avec les expositions professionnelles.

Nous avons imputé les allèles classiques HLA-II à partir de 7579 variants dinucléotidiques chez 6025 sujets (1202 avec de l'asthme débutant à l'âge adulte) de cohortes européennes : ECRHS, SAPALDIA, EGEA et B58C, et d'études chez des boulangers et des travailleurs agricoles. A partir d'une matrice emploi-exposition spécifique pour l'asthme, 2629 sujets ont été classés comme exposés à des allergènes de haut poids moléculaire (HMW). Nous avons recherché les associations entre 23 allèles communs HLA-II et l'asthme débutant à l'âge adulte, et testé les interactions gène-environnement avec l'exposition professionnelle aux allergènes HMW. L'interaction avec le rs9273349 a également été testée.

Les associations marginales entre les allèles classiques HLA-II et l'asthme débutant à l'âge adulte n'étaient pas statistiquement significatives. Une interaction entre l'allèle DPB1\*03:01 et l'exposition professionnelle aux allergènes HMW a été détectée ( $p=0,009$ ), en particuliers pour l'exposition au latex ( $p=0,01$ ). Dans le groupe non-exposé, l'allèle DPB1\*03:01 était associé à l'asthme débutant à l'âge adulte (OR = 0.67, IC à 95% : 0.53-0.86). L'exposition aux allergènes HMW ne modifiait pas l'association entre le rs9273349 et l'asthme débutant à l'âge adulte.

Les allèles classiques communs HLA-II n'étaient pas associés à l'asthme débutant à l'âge adulte. L'association entre exposition au latex et l'asthme débutant à l'âge adulte semble être modifiée par l'allèle DPB1\*03:01.

**Eur Respir J 2014**

## 2.

**Le Moual N, Rava M, Siroux V, Matran R, Nadif R, on behalf of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma**

**Produits de nettoyage à domicile, fraction exhalé du monoxyde d'azote et fonction ventilatoire chez les femmes**

Cette correspondance montre, chez les femmes adultes d'EGEA exposées aux sprays lors du ménage à domicile, des résultats cohérents avec ceux observés par Casas et al (ERJ 2013 42: 1415–1418) chez les enfants exposés passivement aux sprays à domicile. Nous confirmons que l'exposition aux produits de nettoyage sous forme de sprays (qui facilite l'inhalation de produits) est associée à une augmentation du niveau de FeNO, marqueur d'inflammation des voies aériennes.

D'autre part, nous avons observé un VEMS plus bas associé à l'exposition aux sprays notamment les désodorisants, chez les femmes avec et sans asthme avec la même tendance que Casas et al.

**Eur Respir J 2014**

## 3.

**Jeebhay MF, Ngajilo D, Le Moual N**

**Facteurs de risque de l'asthme de l'adulte non lié au travail et de l'asthme professionnel: une revue comparative**

L'objectif est d'identifier les ressemblances et les différences entre l'asthme de l'adulte non lié au travail et l'asthme professionnel à partir de la littérature récente, en épidémiologie, sur le plan phénotypique et pour les facteurs de risque de la maladie.

L'incidence de l'asthme de l'adulte est évaluée de l'ordre 3.6/ 1000 personnes-années chez les hommes et 4.6/1000 personnes-années chez les femmes. Chez les adultes avec un asthme débutant, l'asthme professionnel est un phénotype courant.

Les facteurs liés au travail seraient impliqués dans environ 25 % des cas d'asthme de l'adulte avec environ 16 % d'asthme professionnel. L'asthme de l'adulte non au lié au travail est un phénotype hétérogène où les facteurs environnementaux semblent avoir un rôle moins important que dans l'asthme professionnel.

En résumé, de larges études en population générale sont nécessaires pour identifier les différences entre l'asthme de l'adulte non lié au travail et l'asthme professionnel, qui pourraient permettre une meilleure compréhension de ces phénotypes.

**Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014**

#### 4.

**Nadif R, Rava M, Decoster B, Huyvaert H, Le Moual N, Bousquet J, Siroux V, Varraso R, Pin I, Zerimech F, Matran R**

#### **Fraction exhalée du NO, niveaux de nitrite/nitrate, allergie, rhinite et asthme dans l'étude EGEA.**

Contexte: Bien que l'intérêt pour les marqueurs biologiques de la voie nitrate-nitrite-oxyde nitrique (NO) ait récemment augmenté, les associations entre nitrite (NO<sub>2</sub>-), nitrate (NO<sub>3</sub>-) et l'asthme, la rhinite allergique et la sensibilisation restent peu évidentes. Objectif: L'étude visait à évaluer les associations entre les niveaux de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-, la fraction exhalée du NO (FeNO) et l'asthme, la sensibilisation allergique et la rhinite. Méthodes: Les niveaux de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- dans le plasma et le condensat de l'air expiré, et la FENO ont été mesurés chez 523 adultes de l'étude épidémiologique française des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme. La sensibilisation allergique a été définie par un test cutané positif à au moins un aéroallergène. Les sujets ont été classés comme non- sensibilisés, sensibilisés, et comme ayant une rhinite allergique.

Résultats: Le niveau de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- plasmatique n'était lié à aucun phénotype. Le niveau de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- dans le condensat n'était pas lié à des phénotypes d'asthme. Les niveaux de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- dans le condensat et la FeNO étaient corrélés chez les sujets sensibilisés uniquement ( $r=0,21 \pm 0,10$ ,  $p=0,01$ ). Les niveaux de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- dans le condensat et la FeNO étaient plus élevés chez les sujets sensibilisés que chez les sujets non sensibilisés (Moyennes géométriques ajustées et intervalles de confiance à 95%) : 2,36 (1,96 ; 2,84) versus 1,72 (1,38 ; 2,14) pmol / mg protéines,  $p=0,008$ , et 18,3 (16,7 ; 20,0) versus 14,8 (13,3 , 16,5 ) ppb,  $p=0,0006$  respectivement), avec des relations graduelles entre les sujets sensibilisés et ceux ayant une rhinite allergique ( $p<0,0001$ ).

Conclusion : Les résultats suggèrent que les niveaux de NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>- dans le condensat et la FeNO peuvent être considérés comme des marqueurs biologiques de l'intensité de la sensibilisation allergique et de la rhinite.

**Eur Respir J 2014**

## 5.

**Dumas O, Siroux V, Luu F, Nadif R, Zock JP, Kauffmann F, Le Moual N.**

### **Exposition aux produits de nettoyage et caractéristiques de l'asthme chez les femmes**

Introduction : L'objectif était d'estimer les associations entre les expositions professionnelles aux produits de nettoyage et les caractéristiques de l'asthme en considérant des aspects cliniques, immunologiques et inflammatoires.

Méthodes : Les analyses ont été conduites chez 391 femmes (73 avec un asthme ayant débuté à l'âge adulte) ayant participé au suivi de l'étude Epidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA). L'exposition professionnelle aux produits de nettoyage était estimée par une matrice emploi-exposition spécifique pour l'asthme (44 femmes étaient exposées).

Résultats : Les expositions professionnelles étaient associées à un asthme plus symptomatique (odds ratio (95% CI): 2.8(1.2-6.4)) et à un asthme sévère (5.1(1.7-15.3)). Des associations étaient observées pour l'asthme sans test allergique cutané positif (3.0(1.1-8.3)), avec un faible niveau d'IgE (2.8(1.2-6.2)) et avec un faible niveau d'éosinophiles (3.2(1.5-7.1)).

Conclusion : Les résultats soulignent l'effet délétère des expositions aux produits de nettoyage dans l'asthme et sont cohérents avec l'hypothèse d'un rôle de mécanismes non-allergiques pour l'effet des produits de nettoyage dans le cadre professionnel.

**Am J Ind Med. 2014**

## 6.

**Siroux V, González JR, Bouzigon E, Curjuric I, Boudier A, Imboden M, Anto JM, Gut I, Jarvis D, Lathrop M, Omenaas ER, Pin I, Wjst M, Demenais F, Probst-Hensch N, Kogevinas M, Kauffmann F.**

### **Hétérogénéité génétique de phénotypes d'asthme identifiés par une approche de classification.**

L'objectif était d'identifier des variants génétiques associés à des phénotypes d'asthme spécifiques définis sur la base de multiples caractéristiques de la maladie. L'analyse en classes latentes (LCA) a été appliquée à 3001 adultes asthmatiques recrutés dans le cadre de trois études épidémiologiques (ECRHS, SAPALDIA, EGEEA). Quatorze caractéristiques personnelles et phénotypiques recueillies par questionnaire et examen clinique ont été utilisées. Une étude d'association à l'échelle du génome entier (GWAS) a été réalisée pour chaque phénotype d'asthme dérivé de la LCA, par rapport aux sujets non-asthmatiques (n = 3474).

Quatre phénotypes d'asthme de l'adulte, caractérisés principalement par l'activité de la maladie, l'âge d'apparition de l'asthme et l'atopie ont été identifiés par LCA. Des associations significatives à l'échelle du génome ( $<1.25 \times 10^{-7}$ ) ont été observées entre « l'asthme actif non allergique à début adulte » et rs9851461 proche du gène *CD200* (3q13.2) et entre « l'asthme inactif/modéré non allergique » et rs2579931 proche du gène *GRIK2* (6q16.3). Des associations proches du seuil de la signification ( $2.5 \times 10^{-7} < p < 8.2 \times 10^{-7}$ ) ont été observées entre trois SNPs de la région *ALCAM* (3q13.11) et "l'asthme actif non allergique à début adulte". Ces résultats étaient homogènes entre les études. Quinze SNPs identifiés par des précédents GWAS de l'asthme ont été répliqués avec au moins un phénotype de l'asthme, la plupart d'entre eux avec le phénotype « asthme actif allergique ».

Nos résultats montrent qu'une meilleure compréhension de l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme peut permettre d'élucider l'hétérogénéité génétique de l'asthme.

**Eur Respir J. 2014**

## 7.

**Dizier MH, Margaritte-Jeannin P, Madore AM, Moffatt M, Brossard M, Lavielle N, Sarnowski C, Just J, Cookson W, Lathrop M, Laprise C, Bouzigon E, Demenais F**

### **Le gène NFIA est associé au phénotype combiné d'asthme plus rhinite**

#### **Contexte**

Un premier criblage de liaison sur le génome entier dans 295 familles de l'étude française EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma) avait montré une forte évidence de liaison génétique de la région 1p31 avec le phénotype combiné de l'asthme associé à la rhinite (AR).

#### **Objectifs**

Notre but était de conduire une étude plus fine dans cette région de liaison 1p31 pour identifier les variants génétiques associés au phénotype "asthme plus rhinite".

#### **Méthodes**

Les analyses d'association de l'asthme plus la rhinite ont été conduites en premier dans l'échantillon de familles EGEA par une méthode d'analyse de type familiale (FBAT) et par régression logistique. Un test d'homogénéité d'association entre le phénotype d'asthme plus AR vs. le phénotype d'asthme ou de AR seulement a été aussi appliqué. La réplication des résultats obtenus dans EGEA a ensuite été recherchée dans deux autres échantillons, un de familles québécoises et l'autre de familles anglaises.

#### **Résultats**

Nous avons trouvé une association significative entre le phénotype d'asthme plus AR et un variant génétique dans la région 1p31ant ( $P=2 \times 10^{-5}$  pour rs12122228, atteignant le seuil de significativité après correction pour les tests multiples) dans EGEA avec la méthode FBAT. Une hétérogénéité d'association entre le phénotype d'asthme plus AR vs. le phénotype d'asthme ou de AR seulement a pu être aussi montré ( $P=0.03$ ). La méta-analyse des résultats obtenus par FBAT dans EGEA et les familles québécoises a permis de renforcer l'évidence à la fois d'association et d'hétérogénéité ( $P=5 \times 10^{-6}$  and  $P=0.008$  respectivement) tandis que la méta-analyse des résultats obtenus dans EGEA, les familles québécoises et les familles anglaises par régression logistique permettaient de renforcer faiblement la détection d'hétérogénéité.

#### **Conclusion**

Le SNP spécifiquement associé au phénotype d'asthme plus rhinite est localisé dans une région flanquant la partie 5'UTR du gène NFIA gène, un très bon gène candidat pour l'asthme et la rhinite.

*J Allergy Clin Immunol 2014*

## 8.

**González JR, Cáceres A, Esko T, Cuscó I, Puig M, Esnaola M, Reina J, Siroux V, Bouzigon E, Nadif R, Reinmaa E, Milani L, Bustamante M, Jarvis D, Antó JM, Sunyer J, Demenais F, Kogevinas M, Metspalu A, Cáceres M, Pérez-Jurado LA**

### **Une inversion fréquente dans la région 16p11.2 sous-tend la susceptibilité commune à l'asthme et l'obésité**

La prévalence de l'asthme et de l'obésité est en augmentation au niveau mondial et l'obésité est un facteur de risque bien connu de l'asthme. Les mécanismes sous-jacents de cette association et les tendances temporelles parallèles restent en grande partie inconnues, mais des facteurs génétiques peuvent être impliqués. Ici, nous présentons une inversion génomique ~ 0.45Mb sur 16p11.2 qui peut être précisément génotypé à partir des données délivrées par les puces de génotypage. Nous montrons que l'inversion allélique protège contre l'apparition conjointe de l'asthme et de l'obésité dans cinq grandes études indépendantes (taille de l'échantillon combiné de 317 cas et 543 témoins établis sur un échantillon total de 5809, OR combinés = 0,48,  $p = 5.5 \times 10^{-6}$ ). Les fréquences alléliques montrent d'importante stratification de population, variant de 10% en Afrique de l'Est à 49 % en Europe du Nord, en accord avec les dérives génétiques discordantes et extrêmes ou des sélections adaptatives après les migrations humaines de l'Afrique. Les inversions alléliques sont fortement corrélées avec les niveaux d'expression des gènes voisins, en particulier TUFM ( $p = 3.0 \times 10^{-40}$ ) qui code pour une protéine mitochondriale régulatrice de l'équilibre énergétique et l'inhibiteur interféron de type 1 et d'autres candidats pour l'asthme (IL27) et l'obésité (APOB48R & SH2B1). Au total, en affectant l'expression des gènes, l'inversion 16p11.2 ~ 0.45Mb fournit une base génétique de la susceptibilité commune à l'asthme et l'obésité, avec un risque attribuable à la population de 39,7%. Sa répartition inégale dans les différentes populations à travers le monde reflète soit une importante dérive génétique, soit une sélection adaptative.

**Am J Hum genet 2014**

9.

**Van der Valk RJP, Duijts L, Timpson NJ, Salam MT, Standl M, Curtin JA, Genuneit J, Kerhof M, Kreiner-Møller E, Cáceres A, Gref A, Liang LL, H Rob Taal, Bouzigon E, Demenais F, Nadif R, Ober C, Thompson EE, Estrada K, Hofman A, Uitterlinden AG, van Duijn C, Rivadeneira F, Li X, Eckel SP, Berhane K, Gauderman WJ, Granell R, Evans DM, St Pourcain B, McArdle W, Kemp JP, Davey Smith G, Carla MT Tiesler CMT, Flexeder C, Simpson A, Murray CS, Fuchs O, Postma DS, Bønnelykke K, Torrent M, Andersson M, Sleiman P, Hakonarson H, Cookson WO, Moffatt MF, Paternoster L, Melén E, Sunyer J, Bisgaard H, Koppelman GH, Ege M, Custovic A, Heinrich J, Gilliland FD, Henderson AJ, Jaddoe VVW, de Jongste JC for the EARly Genetics & Lifecourse Epidemiology (EAGLE) Consortium.**

**Fractional exhaled nitric oxide in childhood is associated with 17q11.2-q12 and 17q12-q21 variants.**

**CONTEXTE :** La fraction expirée d'oxyde nitrique (FeNO) est un biomarqueur de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes et est associée à l'asthme chez l'enfant. L'identification des variants génétiques communs associés aux valeurs de FeNO chez l'enfant peut aider à définir les mécanismes biologiques associés à des phénotypes spécifiques d'asthme.

**OBJECTIF :** Nous avons cherché à identifier les variants génétiques associés au FeNO chez l'enfant et leur relation avec l'asthme.

**MÉTHODES :** Les valeurs de FeNO ont été mesurées chez des enfants âgés de 5 à 15 ans. Dans 14 études d'association pangénomique (N = 8858), nous avons examiné les associations entre environ 2,5 millions de polymorphismes di-nucléotidiques (SNP) et les valeurs de FeNO. Puis, nous avons évalué si les SNPs les significatifs étaient des loci de caractères quantitatifs (QTL) d'expression (eQTL) dans des données d'expression génome-entier de lignées de cellules lymphoblastoïdes (n = 1830) et étaient associés à l'asthme dans une étude d'association pangénomique de l'asthme déjà publiée (Cas : n = 10 365 ; Témoins : n = 16 110).

**RÉSULTATS :** Nous avons identifié trois SNPs associés aux valeurs de FeNo : rs3751972 dans LYR motif containing 9 (LYRM9 ; P =  $1,97 \times 10^{-10}$ ) et rs944722 dans inducible nitric oxide synthase 2 (NOS2, p =  $1,28 \times 10^{-9}$ ), tous deux situés dans la région 17q11.2-q12, et rs8069176 situé près de gasdermin B (GSDMB ; P =  $1,88 \times 10^{-8}$ ) en 17q12-q21. Nous avons trouvé un eQTL en cis pour le transcrite soluble galactoside-binding lectin 9 (LGALS9) qui est en déséquilibre de liaison avec rs944722. Rs8069176 était associé à l'expression de GSDMB et ORM1-like 3 (ORMDL3). Rs8069176 en 17q12-q21, mais pas rs3751972 et rs944722 en 17q11.2-q12, étaient associés au diagnostic d'asthme.

**CONCLUSION :** Cette étude a identifié trois variants associés aux valeurs de FeNo, expliquant 0,95 % de la variance de ce phénotype. L'identification de SNPs et des haplotypes fonctionnels dans ces régions pourrait fournir un nouvel éclairage sur la régulation des valeurs de FeNO. Cette étude montre qu'à la fois des facteurs génétiques partagés et distincts influencent les valeurs de FeNO et l'asthme de l'enfant.

**J Allergy Clin Immunol 2014**