
Résumés en Français des publications de 2016

Page 1 à 6

2.

Matulonga B, Rava M, Siroux V, Bernard A, Dumas O, Pin I, Zock JP, Nadif R, Leynaert B, Le Moual N.

Les femmes qui utilisent l'eau de Javel pour le ménage à domicile ont un risque accru pour l'asthme non-allergique.

Contexte : L'eau de Javel est l'un des produits de nettoyage le plus répandu dans le monde et son usage en milieu professionnel a été reconnu comme un facteur de risque de l'asthme. Mais on ne sait pas si l'utilisation de ce produit pour le ménage à domicile est également associée à un risque d'asthme.

L'objectif de cette analyse était d'étudier l'association entre l'utilisation de l'eau de Javel pour le ménage à domicile et l'asthme et d'autres symptômes respiratoires au près des femmes de L'Etude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA).

Méthodes : le questionnaire sur les symptômes respiratoires, l'utilisation des produits de nettoyage et les données de test d'allergie cutanées (skin prick test), l'épreuve d'hyperréactivité bronchique (HRB) et le dosage sanguin des globules blancs ont été analysés chez 607 femmes participantes au premier suivi de EGEA (EGEA II). L'utilisation d'eau de Javel a été catégorisée en trois classes (<1 jour/semaine, 1 à 3 jours par semaine, 4 à 7 jours par semaine (définie comme utilisation fréquente)).

Résultats : l'usage hebdomadaire (au moins 1x /semaine) de Javel a été rapporté par 37% des femmes. Les femmes utilisant fréquemment la Javel (11%) avaient plus fréquemment l'asthme actuel comparées aux femmes qui n'en utilisaient jamais (Odds-Ratio ajusté ORa=1.7 ; intervalle de confiance à 95% (IC95%)=1.0-3.0). Chez les femmes asthmatiques, l'usage fréquent de Javel était significativement associé à un taux élevé de neutrophiles sanguins. L'usage fréquente de Javel était significativement associé avec l'asthme non-allergique (ORa 3.3 ; IC95% : 1.5-7.1), particulièrement avec l'asthme non-allergique débutant à l'âge adulte (ORa :4.9 ; IC95% :2.0-11.6). De façon cohérente, chez les femmes sans aucune sensibilisation allergique une association significative a été trouvée entre l'usage de Javel et l'hyperréactivité bronchique, le score des symptômes respiratoires et la toux chronique. Il n'y avait d'association avec l'asthme allergique.

Conclusion : l'utilisation fréquente de Javel pour le nettoyage à domicile est associée à l'asthme non-allergique débutant à l'âge adulte, à taux élevé de neutrophile et aux symptômes respiratoires chez la femme.

Respiratory Medicine 2016

3.

Nadif R, Siroux V, Boudier A, Le Moual N, Just J, Gormand F, Pison C, Matran R, Pin I Les profils sanguins granulocytaires comme prédicteurs de phénotypes d'asthme chez les adultes de l'étude EGEA

Les associations entre les profils sanguins granulocytaires et le contrôle de l'asthme restent peu étudiées chez l'adulte. Les analyses ont été menées chez 474 asthmatiques adultes au premier suivi de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA2), parmi lesquels 242 étaient déjà asthmatiques adultes une décennie plus tôt (EGEA1). A EGEA2, le contrôle de l'asthme a été défini selon GINA 2015, et les exacerbations de l'asthme par les visites aux urgences, l'hospitalisation ou la prise de corticostéroïdes oraux au cours de l'année passée. Les niveaux d'éosinophiles et de neutrophiles sanguins ont été définis comme suit : EOSlo/EOShi pour $</ \geq 250$ éosinophiles/mm³, et NEUlo/NEUhi pour $</ \geq 5000$ neutrophiles/mm³. Les estimateurs ont été ajustés sur l'âge, le sexe et le tabagisme. Granulocyte patterns were differently associated with asthma outcomes, suggesting specific roles for each one that could be tested as predictive signatures.

A EGEA2, NEUhi était associé aux exacerbations de l'asthme et à un mauvais contrôle de l'asthme (OR > 2.10). EOShi était associée à plus d'hyperréactivité bronchique (HRB, OR [IC 95%] = 2,21 [1,24 à 3,97]), une fonction pulmonaire basse (P = 0,02), et à un niveau plus élevé des IgE totales (P = 0,002). Près de 50% des asthmatiques avaient un profil persistant entre les deux enquêtes. Le profil persistant NEUhi était associé à un mauvais contrôle de l'asthme à EGEA2 (3,09 [1,18 à 7,05]). EOShi à EGEA1 et EOShi persistant étaient associés à plus d'BHR (2,36 [1,10 à 5,07] et 3,85 [1,11 à 13,34]), une fonction pulmonaire basse (P < 0,06) et un niveau plus élevé d'IgE (P < 10⁻⁴) à EGEA2.

Les profils de granulocytes sanguins étaient différemment associés à l'asthme, suggérant des rôles spécifiques pour chacun d'eux qui pourraient être testés comme des signatures prédictives.

ERJ 2016

4.

Sarnowski C, Sugier PE, Granell R, Jarvis D, Dizier MH, Ege M, Imboden M, Laprise C, Khusnutdinova EK, Freidin MB, Cookson WOC, Moffatt M, Lathrop M, Siroux V, Ogorodova LM, Karunas AS, James A, Probst-Hensch NM, von Mutius E, Pin I, Kogevinas M, Henderson AJ, Demenais F, Bouzigon E

Identification d'un nouveau locus en 16q12 associé au délai de survenue de l'asthme

RESUME

Contexte : L'asthme est une maladie hétérogène dans laquelle l'âge de début de la maladie joue un rôle important.

Objectif : Nous avons cherché à identifier les variants génétiques associés au délai de survenue de l'asthme.

Méthodes : Nous avons conduit une large méta-analyse de neuf études d'association pangénomiques du délai de survenue de l'asthme (totalisant 5 462 asthmatiques avec un large spectre d'âge de début de l'asthme et 8 424 non asthmatiques, tous d'origine européenne) en utilisant des techniques d'analyse de survie.

Résultats : Nous avons détecté cinq régions associées au délai de survenue de l'asthme au seuil génome entier ($P < 5 \times 10^{-8}$). Nous avons mis en évidence un nouveau locus dans la région 16q12 (proche du gène cylindromatosis turban tumor syndrome (CYLD)) et nous avons confirmé quatre régions à risque pour l'asthme : 2q12 (IL1RL1), 6p21 (HLA-DQA1), 9p24 (IL33) et 17q12-q21 (ZPBP2-GSDMA). Des analyses conditionnelles ont identifié deux signaux distincts en 9p24 (tous deux en amont du gène IL33) et en 17q12-q21 (proche du gène ZPBP2 ou dans GSDMA). Ces sept locus distincts expliquaient conjointement 6% de la variance du délai de survenue de l'asthme. De plus, nous avons montré que les variants génétiques en 9p24 et 17q12-q21 étaient fortement associés à une apparition plus précoce de l'asthme de l'enfant ($P \leq 0.002$) alors que le SNP en 16q12 était associé à une apparition plus tardive de l'asthme ($P = 0.04$). Le port d'un nombre important d'allèles à risque à ces locus était associé à une apparition plus précoce de l'asthme (4 ans versus 9-12 ans, $P = 10^{-4}$).

Conclusion : La nouvelle région de susceptibilité au délai de survenue de l'asthme en 16q12 présente des variants qui corrélerent avec l'expression de CYLD et NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2), deux bons gènes candidats pour l'asthme. Cette étude démontre que l'intégration de la variabilité de l'âge de début de l'asthme dans la modélisation de la maladie est une approche utile dans la recherche de gènes de susceptibilité à l'asthme.

JACI 2016

5.

Sarnowski C, Laprise C, Malerba G, Moffatt MF, Dizier MH, Morin A, Vincent QB, Rohde K, Esparza-Gordillo J, Margaritte-Jeannin P, Liang L, Lee YA, Bousquet J, Siroux V, Pignatti PF, Cookson WO, Lathrop M, Pastinen T, Demenais F, Bouzigon E.

Effet d'un variant génétique hérité du père sur la comorbidité asthme et rhinite allergique par l'intermédiaire d'une méthylation de l'ADN dans le gène MTNR1A.

Contexte : L'asthme (A) et la rhinite allergique (RA) sont des comorbidités allergiques fréquentes avec une forte composante génétique et dans lesquelles des mécanismes épigénétiques peuvent être impliqués.

Objectif : Le but de cette étude était d'identifier de nouveaux locus de susceptibilité à l'asthme et à la rhinite allergique en prenant en compte un effet de l'origine parentale.

Méthodes : Nous avons effectué une série d'analyses génétiques en prenant en compte un effet de l'origine parentale dans des familles recensées par des asthmatiques : 1) criblage du génome par analyse de liaison pour l'asthme et la rhinite allergique dans 615 familles européennes, 2) analyse d'association avec 1233 SNPs couvrant la région de liaison significative dans 162 familles françaises EGEA avec une réplication dans 154 familles canadiennes SLSJ et 3) analyse d'association de la maladie et des SNPs significatifs avec la méthylation de l'ADN à des sites CpG dans 40 familles SLSJ.

Résultats : Nous avons détecté une liaison paternelle significative de la région 4q35 avec la comorbidité asthme et rhinite allergique (ARA) ($P=7,2 \times 10^{-5}$). L'analyse d'association dans cette région était fortement en faveur d'un effet de l'allèle G du SNP rs10009104 quand hérité du père sur la comorbidité ARA ($P=1,1 \times 10^{-5}$, atteignant le seuil de correction pour les tests multiples). Cet allèle hérité du père était aussi significativement associé aux niveaux de méthylation de l'ADN au site CpG cg02303933 ($P=1,7 \times 10^{-4}$). L'association SNP-ARA identifiée se fait par l'intermédiaire d'une méthylation différentielle de l'ADN à ce site.

Conclusion: L'intégration de données génétiques et épigénétiques nous a permis d'identifier que l'effet d'un variant génétique hérité du père sur la comorbidité asthme et rhinite allergique se fait par l'intermédiaire d'un site CpG méthylé de manière différentielle au sein du gène Melatonin receptor 1A (MTNR1A). Cette étude permet de mieux appréhender le rôle des mécanismes épigénétiques dans les maladies allergiques respiratoires.

JACI 2016

7.

Dizier MH, Nadif* R, Margaritte-Jeannin* P, Barton SJ, Sarnowski C, Gagné-Ouellet V, Brossard M, Lavielle N, Just J, Lathrop M, Holloway JW, Laprise C, Bouzigon** E, Demenais F.**

Interaction between DNAH9 gene and early smoke exposure on bronchial hyper-responsiveness

Un précédent criblage du génome par analyse de liaison de l'hyperréactivité bronchique (HRB), conduit dans les familles EGEA et tenant compte d'une interaction G (Gène) x exposition au tabac (ET) pendant la petite enfance, a montré une interaction la plus forte dans la région 17p11 où la liaison n'était détectée que chez les frères et sœurs non exposés.

Notre but était ensuite d'effectuer une analyse plus fine de cette région pour identifier des polymorphismes génétiques (single nucleotide polymorphism ou SNP) interagissant avec ET pour influencer l'HRB. Les analyses ont été conduites dans 388 familles françaises de l'étude EGEA en utilisant une stratégie en 2 étapes : 1) sélection de SNPs montrant avec FBAT family-based association test) un signal d'association ($P \leq 0.01$) avec BHR chez les frères et sœurs non exposés; 2) test d'homogénéité avec FBAT chez les frères et sœurs entre les non exposés et les exposés et ensuite un autre test d'interaction plus robuste par modèle log-linéaire. Un seul SNP a atteint le seuil ($P \leq 3.10^{-3}$) pour une interaction significative avec l'ET en utilisant les 2 tests d'interaction, et en tenant compte des tests multiples.

Ces résultats étaient répliqués dans 253 familles québécoises, mais non dans 341 familles britanniques, probablement en raison de différences phénotypiques entre les différents échantillons.

Le SNP montrant une interaction significative avec l'ET, est situé dans le gène DNAH9, un gène potentiellement candidat car impliqué dans la mobilité des cils bronchiques et associé à la Dyskinésie ciliaire primaire, une maladie associée à des anomalies de la fonction pulmonaire.

Eur Respir J 2016

8.

Siroux V, Boudier A, Dolgoploff M, Chanoine S, Bousquet J, Gormand F, Just J, LeMoual N, Nadif R, Pison C, Varraso R, Matran R, Pin I

Le DEM25-75 est associé avec la persistance à long terme de l'asthme et au contrôle de l'asthme.

Contexte

Le rôle de l'obstruction des petites voies aériennes dans l'évolution à long terme de l'asthme est peu documenté.

Objectifs

Notre objectif était d'évaluer si, au-delà du VEMS, le niveau de DEM25-75 est associé à la persistance de l'asthme actif et au risque ultérieur d'asthme non contrôlé.

Méthodes

Nous avons étudié 337 participants (142 enfants et 225 adultes) présentant un asthme actif (crises d'asthme ou traitements pour asthme dans les 12 derniers mois), recrutés dans l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA1) et revus 12 ans (EGEA2) et 20 ans (EGEA3) plus tard. L'asthme actif persistant a été défini par un asthme actif rapporté à chaque enquête. Un test de la fonction ventilatoire et un test de provocation à la méthacholine ont été effectués à EGEA1 et 2. Les Odds Ratio (OR) ont été estimés pour une diminution du niveau de DEM25-75 prédit de 10%.

Résultats

Un niveau abaissé du DEM25-75 à EGEA1 augmentait le risque de persistance de l'asthme actif (OR ajusté, 1,14; IC 95%: 1,00 à 1,29). Chez les enfants, l'association restait significative après ajustement supplémentaire sur le VEMS ainsi que chez les asthmatiques ayant un VEMS > 80% du prédit. Un niveau abaissé du DEM25-75 à EGEA1 était significativement associé à une hyperréactivité bronchique plus sévère ($p < 0,0001$) et avec un asthme actif 10 ans plus tard, avec une association qui tendait à être plus forte chez ceux avec une exacerbation d'asthme dans les 12 derniers mois (OR ajusté, 1,44; IC 95%: 1,14 à 1,81) par rapport à ceux sans exacerbation (OR-ajusté, 1,21; IC 95%: 1,05 à 1,41).

Conclusion

Notre analyse est la première à suggérer que l'obstruction des petites voies aériennes, évaluée par DEM25-75, pourrait contribuer à la persistance à long terme de l'asthme actif et au risque ultérieur d'asthme non contrôlé.

JACI 2016