



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



SYNTHÈSE

# Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA



*Genetic and environmental factors of asthma and allergy: Results of the EGEA study*

E. Bouzigon<sup>a,b,\*</sup>, R. Nadif<sup>c,d</sup>, N. Le Moual<sup>c,d</sup>,  
M.-H. Dizier<sup>a,b</sup>, H. Aschard<sup>a,b</sup>, A. Boudier<sup>e,f,g</sup>,  
J. Bousquet<sup>c,d,h</sup>, S. Chanoine<sup>e,f,g,i,q</sup>, C. Donnay<sup>j</sup>,  
O. Dumas<sup>c,d</sup>, F. Gormand<sup>k</sup>, B. Jacquemin<sup>c,d,l</sup>, J. Just<sup>m</sup>,  
P. Margaritte-Jeannin<sup>a,b</sup>, R. Matran<sup>n,o</sup>, C. Pison<sup>p,q,r</sup>,  
E. Rage<sup>c,d,s</sup>, M. Rava<sup>c,d</sup>, C. Sarnowski<sup>a,b</sup>, L.A.M. Smit<sup>t</sup>,  
S. Temam<sup>c,d</sup>, R. Varraso<sup>c,d</sup>, L. Vignoud<sup>e,f,g</sup>,  
M. Lathrop<sup>u</sup>, I. Pin<sup>e,f,g</sup>, F. Demenais<sup>a,b</sup>,  
F. Kauffmann<sup>c,d</sup>, V. Siroux<sup>e,f,g</sup>

<sup>a</sup> Inserm, UMR946, 75010 Paris, France

<sup>b</sup> Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, institut universitaire d'hématologie, 75007 Paris, France

<sup>c</sup> Inserm, centre for research in epidemiology and population health (CESP), U1018, respiratory and environmental epidemiology team, 94807 Villejuif, France

<sup>d</sup> Université Paris-Sud, UMRS 1018, 94807 Villejuif, France

<sup>e</sup> Université Grenoble Alpes, IAB, team of environmental epidemiology applied to reproduction and respiratory health, 38000 Grenoble, France

<sup>f</sup> Inserm, IAB, team of environmental epidemiology applied to reproduction and respiratory health, 38000 Grenoble, France

<sup>g</sup> CHU de Grenoble, IAB, team of environmental epidemiology applied to reproduction and respiratory health, 38000 Grenoble, France

<sup>h</sup> CHU Arnaud-de-Villeneuve, 34000 Montpellier, France

<sup>i</sup> Pôle de pharmacie, CHU de Grenoble, 38000 Grenoble, France

\* Auteur correspondant. Inserm, UMR946, université Paris Diderot, bâtiment institut de génétique moléculaire, 27, rue Juliette-Dodu, 75010 Paris, France.

Adresse e-mail : [emmanuelle.bouzigon@inserm.fr](mailto:emmanuelle.bouzigon@inserm.fr) (E. Bouzigon).

<sup>j</sup> AP–HP, université Paris Descartes, Sorbonne Paris-Cité, 75005 Paris, France

<sup>k</sup> CHU, 69000 Lyon, France

<sup>l</sup> CREAL, centre for research in environmental epidemiology, Barcelone, Espagne

<sup>m</sup> Centre de l'asthme et des allergies, hôpital Trousseau, AP–HP, UMPC Paris 6, 75012 Paris, France

<sup>n</sup> Université Lille Nord de France, 59000 Lille, France

<sup>o</sup> CHU, 59000 Lille, France

<sup>p</sup> Clinique universitaire de pneumologie, pôle de cancérologie, médecine aiguë et communautaire, CHU de Grenoble, 38000 Grenoble, France

<sup>q</sup> Inserm, U1055, 38000 Grenoble, France

<sup>r</sup> Université Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France

<sup>s</sup> PRP-HOM, SRBE, LEPID, institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), 92260 Fontenay-aux-Roses, France

<sup>t</sup> Division of environmental epidemiology, institute for risk assessment sciences (IRAS), Utrecht, Pays-Bas

<sup>u</sup> McGill university and génome Québec innovation centre, Montréal, Canada

Reçu le 31 juillet 2014 ; accepté le 12 décembre 2014

Disponible sur Internet le 18 mars 2015

## MOTS CLÉS

Asthme ;  
Allergie ;  
Environnement ;  
Génétique ;  
Hétérogénéité

## Résumé

*Introduction et méthode.* – L'étude française EGEA (étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperactivité bronchique et l'atopie) combine une étude cas-témoins et une étude familiale de cas ( $n=2120$ ) avec trois enquêtes sur 20 ans. Cet article de synthèse présente les travaux réalisés depuis 2007 (42 articles) sur la caractérisation phénotypique et l'étude de facteurs environnementaux et génétiques de l'asthme et des phénotypes associés.

*Résultats.* – Les résultats épidémiologiques et génétiques confirment le caractère hétérogène de l'asthme. L'âge de début, le statut allergique et le niveau d'activité de la maladie jouent un rôle prépondérant dans l'identification des différents phénotypes et des facteurs génétiques sous-jacents. Le rôle néfaste du tabagisme, des expositions à la pollution atmosphérique, aux asthmogènes professionnels et aux produits de nettoyage sur la prévalence et/ou l'activité de l'asthme est étayé. La prise en compte d'interactions gène–environnement a permis d'identifier de nouveaux facteurs génétiques de susceptibilité et de préciser leur mode d'action.

*Conclusion.* – L'étude EGEA participe aux avancées de la recherche en pneumologie au niveau international. Les nouvelles données phénotypiques, environnementales et biologiques permettront de caractériser l'évolution à long terme de l'asthme et les facteurs associés à cette évolution.

© 2015 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Asthma;  
Allergy;  
Environment;  
Genetics;  
Heterogeneity

## Summary

*Introduction and methods.* – The EGEA study (epidemiological study on the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy), which combines a case-control and a family-based study of asthma case ( $n=2120$  subjects) with three surveys over 20 years, aims to identify environmental and genetic factors associated with asthma and asthma-related phenotypes. We summarize the results of the phenotypic characterization and the investigation of environmental and genetic factors of asthma and asthma-related phenotypes obtained since 2007 in the EGEA study (42 articles).

*Results.* – Both epidemiological and genetic results confirm the heterogeneity of asthma. These results strengthen the role of the age of disease onset, the allergic status and the level of disease activity in the identification of the different phenotypes of asthma. The deleterious role of active smoking, exposure to air pollution, occupational asthmagenic agents and cleaning products on the prevalence and/or activity of asthma has been confirmed. Accounting for gene–environment interactions allowed the identification of new genetic factors underlying asthma and asthma-related traits and better understanding of their mode of action.

*Conclusion.* – The EGEA study is contributing to the advances in respiratory research at the international level. The new phenotypic, environmental and biological data available in EGEA study will help characterizing the long-term evolution of asthma and the factors associated to this evolution.

© 2015 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

L'asthme représente un problème majeur de santé publique compte tenu de sa prévalence élevée, de l'ordre de 7% en France [1] et des coûts économiques et sociétaux qui lui sont imputables [2]. Il s'agit de la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants. Sur le plan clinique, l'asthme est caractérisé par une forte hétérogénéité ; il n'existe pas un asthme mais des asthmes, avec potentiellement des différences au niveau de l'étiologie, de l'histoire naturelle et de la réponse aux traitements pour chacune de ces formes d'asthme. C'est une maladie d'expression variable au cours du temps. Apparaissant souvent dans l'enfance, mais pas seulement, l'asthme peut rester stable tout au long de la vie, disparaître pendant plusieurs années, réapparaître et s'aggraver à tout âge. Identifier les causes de cette maladie multifactorielle complexe, qui résulte des effets et interactions de multiples facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux, reste un réel défi pour la recherche.

L'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA) a été initiée au début des années 1990 avec les objectifs suivants :

- clarifier l'hétérogénéité clinique et étiologique de l'asthme ;
- rechercher les facteurs génétiques de l'asthme et de phénotypes associés à l'asthme (immunoglobulines E [IgE], atopie, hyperréactivité bronchique) ;
- rechercher les facteurs de risque environnementaux et les interactions entre facteurs génétiques et environnementaux.

Au total, 2048 sujets de 388 familles d'enfants ou d'adultes asthmatiques et des témoins de la population générale ont été recrutés entre 1991 et 1995. En moyenne 11,5 ans plus tard, l'ensemble de ces individus, ainsi que les nouveaux membres des familles d'asthmatiques, ont été invités à participer à la deuxième phase du programme, EGEA2 (2003–2007). Puis, sept ans plus tard, un auto-questionnaire détaillé a été envoyé aux sujets, EGEA3 (2011–2013).

L'étude EGEA fait partie de réseaux sur le plan international notamment grâce à son inclusion dans des programmes européens, tant sur des aspects environnementaux (FP7-ESCAPE sur la pollution atmosphérique) que génétiques (FP6-GABRIEL et son extension à un programme international, projet TAGC). De fortes collaborations scientifiques internationales existent, notamment avec les études European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) et Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults (SAPALDIA) qui partagent un protocole d'étude semblable.

Les résultats scientifiques obtenus sur l'étude EGEA ont fait l'objet de deux articles de synthèses, le premier publié

en 2002 [3] et le second centré sur les facteurs environnementaux de l'asthme sévère et de l'allergie en 2007 [4]. Cet article présente une synthèse des résultats scientifiques obtenus depuis 2007 sur les aspects phénotypiques, environnementaux et génétiques.

- L'asthme est une maladie hétérogène, d'évolution variable, de causes diverses et dont la réponse aux traitements est variable.
- Il s'agit de la plus fréquente des maladies chroniques de l'enfant et représente un problème majeur de santé publique.
- Cette maladie multifactorielle fait intervenir de multiples facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux.
- L'étude multicentrique française EGEA a été initiée au début des années 1990 et avait pour objectifs de clarifier l'hétérogénéité clinique et étiologique de l'asthme, de rechercher les facteurs génétiques de l'asthme et de phénotypes associés à l'asthme et de rechercher les facteurs de risque environnementaux et les interactions entre facteurs génétiques et environnementaux. Cette cohorte tient une place importante au niveau de la recherche pneumologique internationale.

## Méthodes

L'étude épidémiologique EGEA a permis de constituer une cohorte sur 20 ans, incluant initialement 2120 sujets, particulièrement bien caractérisés sur le plan phénotypique, biologique et environnemental. L'étude comprend trois enquêtes dont les questionnaires sont accessibles sur le site Internet EGEA (<https://egeanet.vjf.inserm.fr>) :

- EGEA1 (1991–1995): les proposants (asthmatiques et témoins) âgés de 7 à 70 ans ont été recrutés dans cinq villes de France (Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier et Paris Cochin-Necker-Trousseau). Les cas asthmatiques ont été recrutés dans des consultations de services de pneumologie de différents hôpitaux. Les témoins ont été recrutés dans la population générale à partir des listes électorales, dans des services de consultation de chirurgie, et dans un centre de check-up de la Sécurité sociale. Les apparentés du premier degré des cas asthmatiques ont été invités à participer à l'étude. La population de l'enquête comprend 348 familles de cas asthmatiques (enfants ou adultes), 415 témoins et un échantillon supplémentaire de 40 familles recrutées par deux germains (frères et/ou sœurs) asthmatiques. Le nombre total de

sujets examinés (cas, parents ou germains ou conjoints des cas et témoins) était de 2048 [5] ;

- EGEA2 (2003–2007): en moyenne 11,5 ans après leur première participation à l'étude, les sujets ont été de nouveau contactés pour participer à la seconde phase de l'étude [6]. Le taux de participation était très élevé : 92 % des sujets en vie ont répondu à un bref auto-questionnaire et 77 % ont répondu à un questionnaire détaillé. Le nombre total de sujets réexaminés à EGEA2 était de 1601 sujets (1543 sujets revus et 58 nouveaux membres des familles d'asthmatiques) ;
- EGEA3 (2011–2013): un nouveau suivi par questionnaire de la population EGEA a été récemment conduit. Parmi les 1966 sujets invités à répondre au questionnaire, 1557 sujets ont rempli l'auto-questionnaire permettant ainsi d'atteindre un taux de suivi à plus de 20 ans de 79,2%. Les résultats sur ce nouveau suivi, préliminaires à ce stade, ne sont pas présentés dans cette synthèse.

Aux trois phases de l'étude, les sujets ont répondu à un questionnaire détaillé sur les symptômes respiratoires et allergiques, les facteurs environnementaux personnels, familiaux et professionnels durant l'enfance et la vie adulte. Afin de tenir compte des évolutions de la recherche en santé respiratoire, des questionnaires détaillés sur les traitements à visée respiratoire, sur l'alimentation et sur la qualité de vie (générique, SF-36 et spécifique de l'asthme, Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ]) ont été ajoutés à EGEA2. La troisième enquête (EGEA3) inclut des questionnaires sur le contrôle de l'asthme (Asthma Control Test [ACT]), l'histoire résidentielle, l'activité physique et le sommeil.

Différents examens ont été réalisés à EGEA1 et EGEA2 :

- une exploration fonctionnelle respiratoire avec épreuve d'hyperréactivité bronchique à la métacholine si le niveau de la fonction ventilatoire le permettait ou un test de bronchodilatation ;
- des tests cutanés allergologiques à 11 pneumallergènes (12 à EGEA2) ;
- une prise de sang pour le dosage des IgE totales, un multiRAST et une numération formule sanguine.

La collection biologique comprend de l'ADN, de l'ARN, des lignées cellulaires, une sérothèque et une plasmathèque. Le génotypage de 1904 sujets a été effectué (CNG, Evry, France) selon une approche pangénomique (puce Illumina 610Quad, Illumina, San Diego, États-Unis) dans le cadre du projet GABRIEL [7]. Grâce à l'imputation de données génotypiques à partir des panels de référence HapMap 2, 2,5 millions de marqueurs dinucléotidiques (SNP) sont disponibles.

Le recueil des données cliniques et biologiques de l'étude EGEA est certifié ISO 9001–2008. Le management de la qualité concerne la gestion des données, de la collection biologique et des programmes scientifiques mis en place dans le cadre de l'étude. Un consentement écrit a été obtenu pour chacun des participants aux deux premières phases de l'étude. L'étude a obtenu les autorisations réglementaires auprès des comités de protection des personnes (hôpital Cochin Port-Royal, Paris, pour EGEA1 ; Necker-Enfants malades, Paris, pour EGEA2), ainsi que de l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé

(ANSM) et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

- L'étude EGEA s'est déroulée en trois phases et a recruté 2120 sujets soigneusement caractérisés sur les plans phénotypique, biologique et environnemental. Le taux de suivi à 20 ans atteint 79,2% en 2013.
- Aux phases 1 et 2 de l'étude (EGEA1 et EGEA2), différents examens ont été effectués : exploration fonctionnelle respiratoire (épreuve d'hyperréactivité bronchique à la métacholine ou test de bronchodilatation, des tests cutanés allergologiques, dosage des IgE totales, multiRAST et numération formule sanguine, collection biologique de l'ADN, de l'ARN, des lignées cellulaires, sérothèque et plasmathèque et génotypage de 1904 sujets).

## Résultats et commentaires

Les résultats obtenus depuis 2007 ont fait l'objet de 42 publications, dont 15 dans le cadre de collaborations internationales. Les résultats portent sur les quatre principaux thèmes de recherche de l'étude : hétérogénéité phénotypique de l'asthme, rôle des facteurs environnementaux, génétiques et interactions gènes-environnement dans l'asthme et les maladies/phénotypes associés à l'asthme (allergie, fonction ventilatoire, hyperréactivité bronchique et marqueurs biologiques de l'inflammation et du stress oxydant) (Tableau 1).

### Hétérogénéité phénotypique

Démêler l'hétérogénéité de l'asthme par l'identification de phénotypes précis peut permettre une meilleure compréhension des facteurs de risques et des mécanismes biologiques impliqués dans le développement et l'évolution de la maladie et ainsi une meilleure prise en charge de l'asthme. Les travaux de recherche visant à mieux caractériser l'asthme ont été conduits selon deux approches complémentaires : l'approche dite « clinique » basée sur des caractéristiques cliniques de l'asthme, et l'approche « statistique » ou « non supervisée » basée sur l'utilisation de méthodes de classification.

### Approche « clinique »

Depuis 2006, les recommandations du Global Initiative for Asthma (GINA) pour le suivi des patients asthmatiques insistent sur le niveau de contrôle de l'asthme, qui se réfère aux manifestations cliniques de la maladie sur une courte période, aux dépens du niveau de sévérité, faisant référence à l'intensité intrinsèque de la maladie [8]. Peu de données épidémiologiques étaient alors disponibles sur le contrôle de l'asthme. La bonne caractérisation phénotypique des sujets asthmatiques dans l'étude EGEA2 a permis de montrer que le niveau de contrôle optimal de l'asthme restait non atteint pour la majorité des asthmatiques, et en particulier chez les patients sous corticoïdes inhalés (27,6%, 35,0%, et 37,4%

avaient respectivement un asthme contrôlé, partiellement contrôlé et non contrôlé) comparativement aux autres asthmatiques non traités par corticoïdes inhalés (60,0%, 23,9%, et 16,1%, respectivement) [6]. Cette observation résulte du biais d'indication, bien connu des études observationnelles et récemment discuté dans une étude sur les effets à long terme des corticoïdes inhalés dans l'asthme [9]. Comme observé précédemment dans l'étude ECRHS [10], les facteurs associés au non-contrôle de l'asthme étaient différents chez les utilisateurs de corticoïdes inhalés (toux

chronique/crachats, sexe féminin) et les non-utilisateurs de corticoïdes inhalés (IgE totales, sensibilisation aux moisissures) suggérant des mécanismes impliqués dans le contrôle de l'asthme possiblement différents dans ces deux groupes [6]. Dans EGEA2, le manque de contrôle de l'asthme était fortement associé à une qualité de vie diminuée. De plus, il a été montré pour la première fois que la diminution de la qualité de vie associée à l'asthme était minimale chez les sujets avec un asthme contrôlé [11]. Ces résultats confirment les propriétés discriminantes du système de classification du

**Tableau 1** Résultats obtenus sur l'étude EGEA depuis 2007, sur les quatre principales thématiques de recherche de l'étude : aspects phénotypiques, rôle de facteurs environnementaux, rôle de facteurs génétiques<sup>b</sup> et interactions gènes-environnement dans l'asthme et les phénotypes associés à l'asthme.

	Asthme et symptômes d'asthme	Allergie	Fonction ventilatoire/HRB	Marqueurs biologiques
<i>Phénotypes</i>	Rage E. et al. <i>Eur Respir J</i> 2009 [62] Nadif R. et al. <i>Thorax</i> 2009 [12] Siroux V. et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2009 [6] Kauffmann F., Varraso R. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> 2011 [63] Siroux V. et al. <i>Eur Respir J</i> 2011 [14] Siroux V. et al. <i>Respir Med</i> 2012 [11] Boudier A. et al. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2013 <sup>a</sup> [15] Chanoine et al. <i>Pharmacoepidemiol and drug safety</i> 2014 [9]			Rava M. et al. <i>Nitric oxide</i> 2012 [64] Nadif R. et al. <i>Eur Respir J</i> 2014 [13]
<i>Environnement</i>				
Pollution atmosphérique	Rage E. et al. <i>Occup Environ Med</i> 2009 [21] Jacquemin et al. <i>J Epidemiol Community Health</i> 2012 [22]	Rage E. et al. <i>Allergy</i> 2009 [65]	Jacquemin B. et al. <i>Environ Health Perspect</i> 2013 <sup>a</sup> [23]	
Chat		Oryszczyn M.P. et al. <i>Clin Exp Allergy</i> 2009 [66]		
Tabac	Vignoud L. et al. <i>Respir Med</i> 2011 [20]			Nadif et al. <i>An Allergy Asthma Immunol</i> 2010 [67]
Expositions professionnelles	Dumas O. et al. <i>Eur Respir J</i> 2011 [28] Donnay C. et al. <i>Occup Environ Med</i> 2011 [32] Dumas O. et al. <i>Occup Environ Med</i> 2012 [33] Dumas O. et al. <i>Occup Environ Med</i> 2013 [29]			
Produits de nettoyage	Le Moual N. et al. <i>Eur Respir J</i> 2012 [34] Dumas O. et al. <i>Am J Ind Med</i> 2014 [31]			

Tableau 1 (Suite)

	Asthme et symptômes d'asthme	Allergie	Fonction ventilatoire/HRB	Marqueurs biologiques
<i>Génétique</i>	Bouzigon E. et al. <i>Hum Mol Genet</i> 2004 [38] Bouzigon E. et al. <i>Eur Respir J</i> 2007 [36] Bouzigon E et al. <i>Hum Genet</i> 2007 [37] Dizier M.H. et al. <i>Hum Hered</i> 2007 [43] Bouzigon E. et al. <i>Eur J Hum Genet</i> 2010 <sup>a</sup> [39] Moffatt M. et al. <i>N Eng J Med</i> 2010 <sup>a</sup> [7] Melen E et al. <i>Clin Experim Allergy</i> 2012 <sup>a</sup> [46] Siroux V. et al. <i>Eur Respir J</i> 2014 <sup>a</sup> [47] Gonzales J.R. et al. <i>Am J Hum Genet</i> 2014 <sup>a</sup> [68]	Bouzigon E. et al. <i>Eur J Hum Genet</i> 2004 [69] Bouzigon E. et al. <i>Hum Mol Genet</i> 2004 [38] Dizier M.H. et al. <i>Genes Immun</i> 2005 [42] Guilloud-Bataille M. et al. <i>Hum Genet</i> 2008 [40] Aschard H. et al. <i>Genes Immun</i> 2009 [70] Bouzigon E. et al. <i>Eur J Hum Genet</i> 2010 <sup>a</sup> [39] Smit L. et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2011 <sup>a</sup> [71] Dizier M.H. et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2012 <sup>a</sup> [41] Dizier M.H. et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2014 <sup>a</sup> [44]	Bouzigon E. et al. <i>Eur J Hum Genet</i> 2004 [69] Bouzigon E. et al. <i>Hum Mol Genet</i> 2004 [38] Aschard H. et al. <i>Genes Immun</i> 2009 [70] Imboden M. et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2012 <sup>a</sup> [45]	Van der Valk et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2014 <sup>a</sup> [48] Bouzigon et al. <i>Clin Exp Allergy</i> 2014 <sup>a</sup> [49]
<i>Interactions gènes–environnement</i>				
Gènes–tabac	Dizier M.H. et al. <i>Eur J Hum Genet</i> 2007 [72] Bouzigon E. et al. <i>N Eng J Med</i> 2008 [53] Sholtens S. et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2014 <sup>a</sup> [59]		Dizier M.H. et al. <i>Eur J Hum Genet</i> 2007 [72]	Bouzigon E. et al. <i>Plos One</i> 2012 [51]
Gènes–ferme	Smit L. et al. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2009 [60]			
Gènes–infection	Smit L. et al. <i>Eur Respir J</i> 2010 [54]			
Gènes–expositions professionnelles	Smit et al. <i>Resp Research</i> 2012 <sup>a</sup> [73] Smit et al. <i>Eur Respir J</i> 2014 <sup>a</sup> [61]			
<sup>a</sup> Articles basés sur les données de l'étude EGEA en collaboration avec d'autres études épidémiologiques. <sup>b</sup> Pour mémoire, les articles sur les aspects génétiques publiés entre 2004 et 2007 sont également inclus.				

contrôle de l'asthme proposé et confortent son utilisation en épidémiologie.

Bien qu'il existe un intérêt croissant concernant l'hétérogénéité de l'asthme en relation avec les profils inflammatoires, peu d'études avaient considéré simultanément l'inflammation éosinophilique et neutrophilique systémique dans la caractérisation de l'asthme. L'étude des profils inflammatoires sanguins chez des asthmatiques adultes, définis sur la base du nombre d'éosinophiles (> 250

cellules/mm<sup>3</sup>) et de neutrophiles (> 5000 cellules/mm<sup>3</sup>) mesurés sur une numération formule sanguine a mis en évidence des caractéristiques cliniques de l'asthme différentes selon ces profils [12]. Ainsi, l'inflammation neutrophilique était inversement associée à une réponse positive aux tests cutanés (*odds ratio* [OR]=0,44; intervalle de confiance à 95% [IC 95% : 0,20–0,96]) chez les asthmatiques ne présentant pas d'inflammation éosinophilique, et était positivement associée à un asthme nocturne chez ceux pré-

sentant une inflammation éosinophilique (OR = 5,21 [IC 95 % : 1,44–18,8]).

Malgré un intérêt récent pour le rôle, dans l'asthme, de marqueurs biologiques impliqués dans le métabolisme du monoxyde d'azote (NO), peu d'études ont porté sur le niveau total de nitrites/nitrates dans le plasma ou dans le condensat de l'air expiré et la fraction expirée de monoxyde d'azote (FeNO). Les résultats obtenus dans EGEA ne suggéraient pas de relation entre le niveau total de nitrites/nitrates dans le plasma et les phénotypes cliniques d'asthme [13]. Par contre, le niveau total de nitrites/nitrates dans le condensat de l'air expiré était :

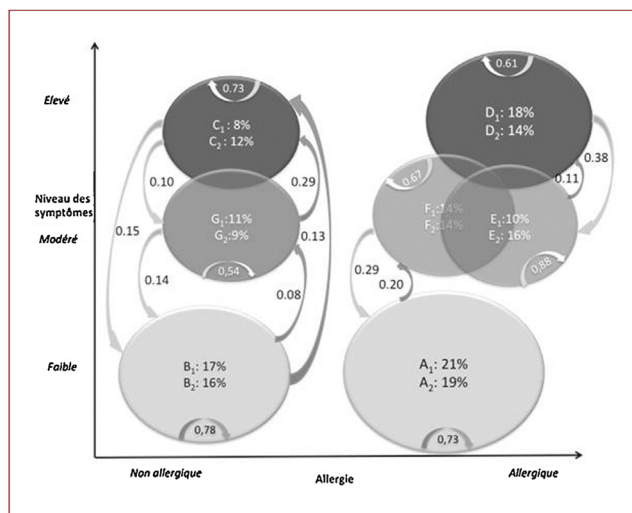
- lié à la sensibilisation allergique ;
- corrélé avec le niveau de FeNO chez les sujets sensibilisés.

Les niveaux de nitrites/nitrates et de FeNO étaient augmentés avec la sensibilisation allergique et la rhinite allergique. Ces résultats suggèrent que les niveaux de nitrites/nitrates et de FeNO dans le condensat peuvent être considérés comme des marqueurs biologiques de l'intensité de la sensibilisation allergique et de la rhinite.

- Sur le plan clinique, l'étude a montré que le niveau de contrôle optimal de l'asthme restait non atteint pour la majorité des asthmatiques, avec des facteurs de non-contrôle différents chez les utilisateurs de corticoïdes inhalés (toux chronique/crachats, sexe féminin) et les non-utilisateurs de corticoïdes inhalés (IgE totales, sensibilisation aux moisissures).
- Dans EGEA2, on a constaté que le manque de contrôle de l'asthme était fortement associé à une baisse de la qualité de vie, et que la baisse de la qualité de vie était minimale chez les sujets ayant un asthme contrôlé.
- Les profils inflammatoires étaient différents en fonction des caractéristiques cliniques de l'asthme : l'inflammation neutrophilique était inversement associée à une réponse positive aux tests cutanés chez les asthmatiques ne présentant pas d'inflammation éosinophilique, et positivement associée à un asthme nocturne en cas d'inflammation éosinophilique.
- L'étude n'a pas retrouvé de relation entre le niveau total de nitrites/nitrates dans le plasma et les phénotypes cliniques d'asthme.
- En revanche, les niveaux de nitrites/nitrates et de FeNO dans le condensat de l'air expiré, qui augmentent en cas de sensibilisation allergique et de rhinite allergique, pourraient être considérés comme des marqueurs biologiques de l'intensité de ces deux manifestations allergiques.

### Approche « statistique » ou « non supervisée »

Contrairement à l'approche « clinique » qui repose sur des critères choisis a priori pour définir des sous-phénotypes, l'approche « statistique » ou « non supervisée » consiste à appliquer des méthodes statistiques de classification visant à identifier objectivement des sous-groupes homogènes de sujets en prenant simultanément en compte de multiples caractéristiques de la maladie. L'analyse en classes latentes



**Figure 1.** Représentation schématique des phénotypes d'asthme identifiés à l'aide du modèle d'analyse à transition latente (LTA) à 7-classes. Les phénotypes sont représentés en fonction des caractéristiques jouant un rôle majeur dans la classification. Les prévalences de phénotypes aux temps 1 et 2 sont représentées au centre des cercles. Les probabilités de transition entre les phénotypes au cours du temps sont représentées par les flèches (quand supérieur à 5%). Les transitions au fil du temps indiquant une rémission ou une amélioration des symptômes de l'asthme sont indiquées par des flèches descendantes, celles indiquant un asthme incident ou une aggravation de l'asthme sont indiquées par des flèches ascendantes. Reproduit avec la permission de l'American Thoracic Society. Copyright © 2014 American Thoracic Society [14].

(LCA), méthode de classification basée sur un modèle probabiliste, a été appliquée à deux populations d'adultes asthmatiques recrutées dans le cadre des études ECRHSII et EGEA2, en considérant un grand nombre de caractéristiques phénotypiques et individuelles (14 variables). Dans chacune des études, quatre phénotypes d'asthme, principalement caractérisés par le niveau de symptômes et de traitement, et la sensibilisation allergique et l'âge de début d'asthme, ont été identifiés.

Ces phénotypes d'asthme discriminaient les niveaux de qualité de vie (score total de l'AQLQ) de façon significative et plus efficacement que des phénotypes cliniques d'asthme classiquement utilisés. Ils étaient également significativement associés au nombre d'éosinophiles et neutrophiles sanguins [14]. La stabilité au cours du temps des phénotypes d'asthme a été évaluée pour la première fois, à partir des données des études EGEA, ECRHS et SAPALDIA, en appliquant une méthode dérivée de la LCA pour les études longitudinales, l'analyse des transitions latentes (LTA). Sur la base de neuf variables représentant des caractéristiques individuelles et cliniques mesurées à deux reprises à 10 ans d'intervalle, la LTA identifiait sept phénotypes d'asthme (prévalences de 8,4% à 20,8%) principalement caractérisés par le niveau de symptômes d'asthme (faible, modéré ou élevé), la fonction ventilatoire et le statut allergique (Fig. 1). Les phénotypes observés à 10 ans d'intervalle étaient très similaires suggérant une forte stabilité dans le temps de la structure des phénotypes d'asthme chez l'adulte. La probabilité d'appartenir au même phénotype

d'asthme à 10 ans d'intervalle variait selon les phénotypes de 54 % à 88 %. Les transitions au cours du temps entre les phénotypes variaient. Des transitions vers une augmentation des symptômes d'asthme étaient plus fréquemment observées pour les phénotypes non allergiques comparativement aux phénotypes allergiques. Par ailleurs, les résultats montraient une forte stabilité du statut allergique au fil du temps [15].

- Sur le plan statistique, une analyse en classes latentes a permis de distinguer quatre phénotypes d'asthme en se fondant d'une part, sur le niveau de symptômes et de traitement, d'autre part, sur la sensibilisation allergique et l'âge de début d'asthme.
- Ces phénotypes d'asthme ont permis de discriminer les niveaux de qualité de vie, et étaient significativement associés au nombre d'éosinophiles et neutrophiles sanguins.
- La stabilité au cours du temps des phénotypes d'asthme a été évaluée pour la première fois, par analyse des transitions latentes et a permis d'identifier sept phénotypes d'asthme principalement caractérisés par le niveau de symptômes d'asthme, la fonction ventilatoire et le statut allergique.
- Les phénotypes observés à 10 ans d'intervalle étaient très similaires, suggérant une forte stabilité dans le temps de la structure des phénotypes d'asthme chez l'adulte. En termes de transition individuelle, on retrouvait une augmentation des symptômes d'asthme surtout dans les phénotypes non allergiques. Le statut allergique restait très stable au fil du temps.

En résumé, les différentes approches suivies pour affiner la caractérisation de l'asthme confirment le caractère hétérogène de cette maladie. Les résultats observés sont cohérents avec ceux de la littérature et soulignent le rôle prépondérant de l'âge de début de l'asthme, du statut allergique et du niveau d'activité de la maladie dans l'identification des différents phénotypes [16].

## Facteurs de risques environnementaux

Dans le cadre de l'étude EGEA, les recherches ont porté sur des facteurs environnementaux évitables dont la prévalence est élevée en population et pour lesquels des mesures de prévention pourraient être prises : le tabagisme actif, la pollution atmosphérique, l'exposition aux produits de nettoyage et les expositions professionnelles.

Tandis que la majorité des études antérieures aux années 2000, y compris l'étude EGEA1 [17], indiquait que le tabagisme actif n'était pas lié à l'incidence de la maladie, les études plus récentes suggèrent au contraire un rôle néfaste du tabagisme sur l'apparition de l'asthme [18,19]. L'étude de la relation entre le tabagisme actif et l'asthme sur les données longitudinales EGEA1–2, indique que :

- un asthme ayant débuté dans l'enfance ne dissuadait pas de commencer à fumer (HR=0,96 [IC 95 % : 0,72–1,27]) ;
- dans une population constituée principalement d'apparentés à des cas asthmatiques (une population

peut être plus encline à développer de l'asthme suite aux effets nocifs du tabac), le tabagisme actif à l'inclusion était associé à un risque plus élevé d'incidence de l'asthme chez l'adulte (HR=1,95 [IC 95 % : 1,00–3,77]), en particulier chez les femmes ;

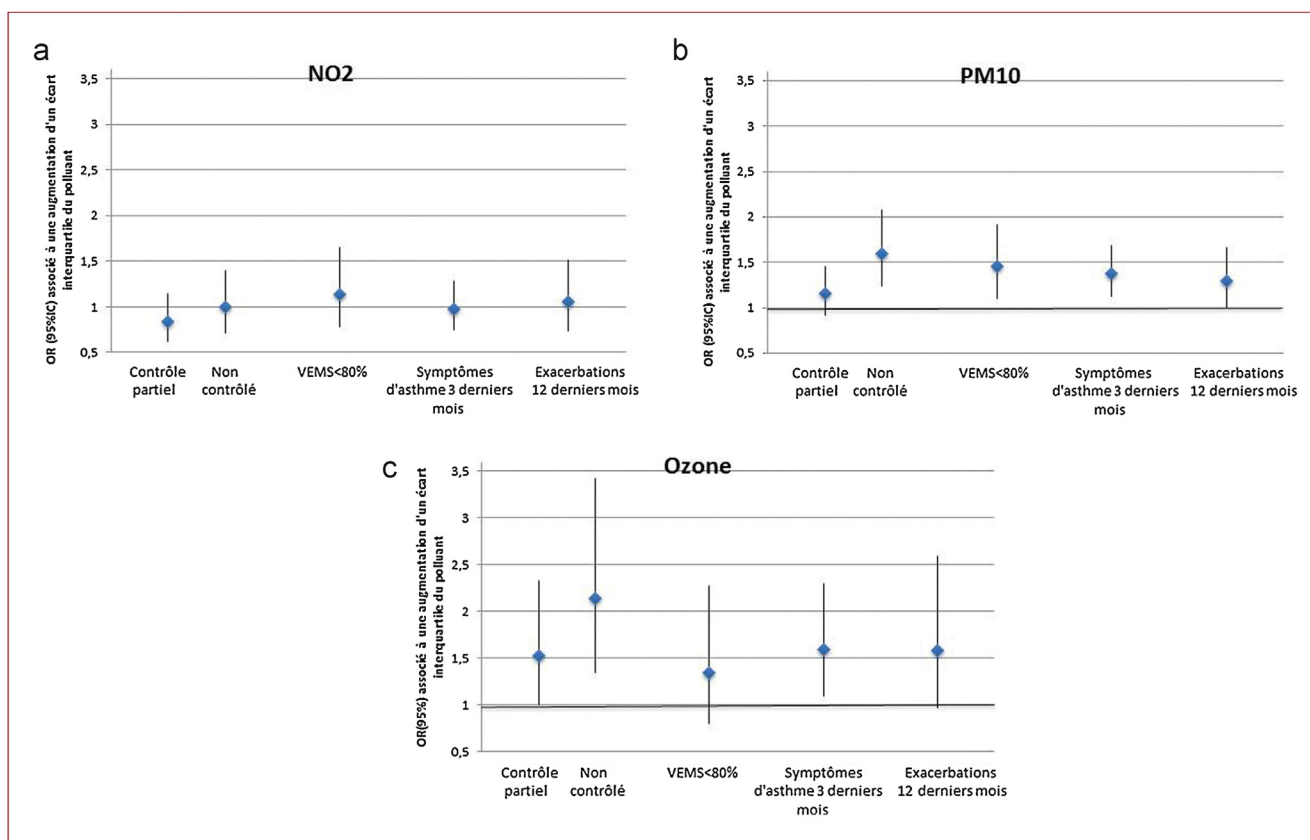
- parmi les enfants avec un asthme modéré à sévère à l'inclusion, le tabagisme actif tendait à ralentir la croissance pulmonaire [20].

Cette étude souligne donc l'importance du tabagisme actif comme problème de santé publique chez les asthmatiques, particulièrement chez les femmes et chez ceux dont l'asthme a débuté dans l'enfance.

Bien qu'il y ait de plus en plus d'arguments en faveur des effets à court terme de la pollution atmosphérique sur l'asthme, les effets à long terme de la pollution restent plus discutés. Une première étude sur 328 adultes à EGEA1 a été réalisée. Un score de sévérité d'asthme plus élevé était significativement associé à la concentration estivale moyenne d'ozone (O<sub>3</sub>) d'avril à septembre (O<sub>3</sub>-8hr) et au nombre de jours (O<sub>3</sub>-jours) où la moyenne des 8 heures dépassait le seuil de 110 µg/m<sup>3</sup> d'ozone [21]. L'amélioration de la caractérisation de l'asthme à EGEA2 et l'estimation de l'exposition à la pollution atmosphérique par de nouveaux modèles ont permis de montrer que le risque de non-contrôle de l'asthme (évalué selon les recommandations GINA) était augmenté chez les sujets plus fortement exposés au long cours à l'ozone et aux particules inférieures à 10 µm (PM<sub>10</sub>) [22]. Ces deux polluants étaient associés avec chacun des trois domaines du contrôle (symptômes, exacerbations et fonction ventilatoire) (Fig. 2). Le rôle néfaste de l'exposition chronique aux PM<sub>10</sub> sur la fonction ventilatoire (volume expiratoire maximal seconde [VEMS] et capacité vitale forcée [CVF]) était de nouveau observé dans une étude réalisée sur 354 adultes vivant à Grenoble, dans le cadre de leur participation aux études EGEA2 ou ECRHSII, en utilisant un modèle urbain d'exposition aux PM<sub>10</sub> et NO<sub>2</sub> (dioxyde d'azote) à fine résolution spatiale (10 m × 10 m) [23]. Au total, les associations observées entre la pollution atmosphérique et la sévérité/contrôle de l'asthme et la fonction ventilatoire étayaient l'hypothèse que l'exposition au long cours à la pollution atmosphérique, même à des niveaux inférieurs aux recommandations de l'Union Européenne, augmente le risque d'une évolution défavorable de l'asthme.

L'asthme est actuellement la première maladie respiratoire professionnelle et la proportion d'asthme attribuable aux expositions professionnelles chez les adultes se situe autour de 15 % [24,25]. Le rôle des expositions professionnelles dans l'aggravation de l'asthme [26] pourrait influencer les choix professionnels des jeunes asthmatiques, et ainsi conduire au phénomène du biais du travailleur sain à l'embauche ou *healthy worker hire effect* qui jusqu'à récemment avait été peu étudié dans l'asthme [27]. Ainsi, une étude portant sur l'association entre l'asthme dans l'enfance et l'exposition aux poussières, gaz et/ou vapeurs d'exposition (estimée par matrice emploi-exposition) a été réalisée chez 298 enfants examinés à EGEA1 et ayant exercé au moins un stage ou un métier lors de l'enquête de suivi EGEA2. Les résultats observés confortent l'hypothèse du biais du travailleur sain à l'embauche chez les sujets asthmatiques et plus particulièrement chez ceux avec un

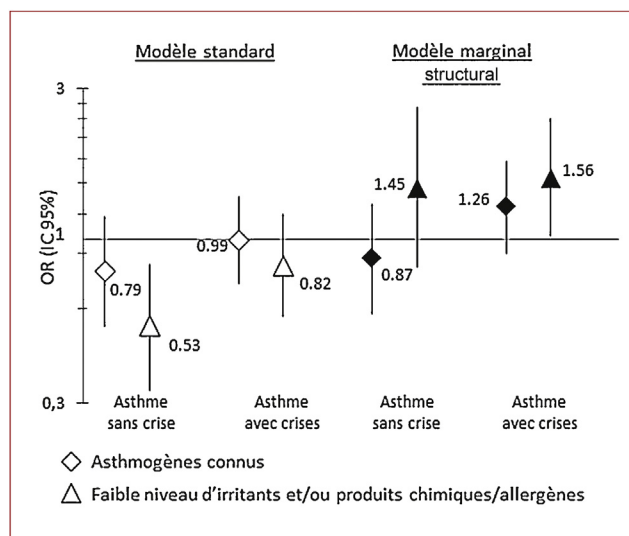




**Figure 2.** Pollution atmosphérique au long cours et contrôle de l'asthme. Les expositions quotidiennes moyennes aux polluants atmosphériques au domicile des sujets étaient estimées par un modèle géostatistique sur l'année 2004 pour le NO<sub>2</sub> (Partie a) et les PM<sub>10</sub> (Partie b), puis sur la période d'été (avril à septembre) de l'année 2004 pour l'ozone (Partie c). Les OR sont exprimés pour une augmentation d'un écart interquartile des concentrations (13 g/m<sup>3</sup>, 13 g/m<sup>3</sup> et 3 g/m<sup>3</sup> pour le NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>-été et PM<sub>10</sub>). Le contrôle de l'asthme était estimé en suivant au plus près les recommandations cliniques GINA 2004. Les symptômes d'asthme (> 1 symptôme diurne par semaine ou crise d'asthme ou présence de symptômes nocturnes) étaient rapportés sur les trois derniers mois. Les exacerbations étaient définies par la prise de corticoïdes oraux ou une hospitalisation ou une visite aux urgences pour asthme dans les 12 derniers mois.

asthme plus sévère qui étaient moins souvent exposés au moment de leur premier stage/métier (OR = 0,27 [IC 95 % : 0,11–0,63]) [28]. Ce biais a généralement pour conséquence une sous-estimation de l'association entre les expositions professionnelles et l'asthme. Pour la première fois, un modèle statistique permettant de contrôler le biais du travailleur sain (le modèle marginal structural) a été utilisé, et a permis de mettre en évidence des associations entre les crises d'asthme et l'exposition à des asthmogènes connus (OR = 1,26 [IC 95 % : 0,90–1,76]) ainsi qu'à des expositions faibles à modérées à des irritants ou asthmogènes (OR = 1,56 [IC 95 % : 1,02–2,40]), alors même que ces associations n'étaient pas observées avec les modèles statistiques classiques dans cette même population (Fig. 3). Cette étude souligne l'impact important du biais du travailleur sain à l'embauche dans l'estimation des risques professionnels dans l'asthme [29].

Parmi les différentes substances asthmogènes rencontrées dans le milieu professionnel, les désinfectants et produits de nettoyage, auxquels sont tout particulièrement exposées les femmes, semblent avoir un rôle important dans l'asthme. Une étude conduite sur la base des données de l'étude EGEA1 suggérait un impact de l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage



**Figure 3.** Effet de l'exposition professionnelle aux asthmogènes sur l'expression de l'asthme (crise d'asthme) estimé selon un modèle statistique classique (modèle multinomiale logistique) et un modèle marginal structural. Reproduit de [29] avec la permission de BMJ Publishing Group Ltd.

sur la sévérité de l'asthme [30]. Les données de l'étude EGEA2 confirment chez les femmes une association entre l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage au cours de la vie et l'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte (OR ajusté sur l'âge, le statut tabagique et l'asthme, et l'utilisation de sprays au domicile = 2,16 [IC 95% : 1,03–4,54]) en particulier avec l'asthme sévère (OR = 5,1 [IC 95% : 1,70–15,3]) [31]. Au regard des caractéristiques allergiques et inflammatoires, l'association était retrouvée chez les sujets avec des tests cutanés allergiques négatifs, un taux d'IgE totales bas et un faible niveau d'éosinophiles, suggérant donc le rôle de mécanismes non allergiques dans cette association. L'étude plus spécifique des 176 sujets EGEA ayant travaillé en milieu hospitalier a confirmé que l'exposition professionnelle aux désinfectants ou aux produits de nettoyage était très courante et élevée mais que cette exposition est sous-estimée et mal connue des personnels hospitaliers [32]. Le risque d'asthme associé à ces expositions chez les personnels hospitaliers a été mis en évidence avec des risques de 2,38 [1,06–5,33], 3,05 [1,19–7,82] et 2,87 [1,02–8,11] pour l'exposition aux produits détartrants, à l'ammoniac et aux produits sous forme de spray respectivement [33]. Au total, ces études soulignent la nécessité de formation auprès des personnels hospitaliers quant à leurs expositions professionnelles et le rôle néfaste sur l'asthme des produits de nettoyage utilisés par les personnels de ménage dans les hôpitaux.

Outre l'exposition professionnelle, l'exposition domestique aux produits de nettoyage, notamment sous forme de sprays, pourrait être associée à la santé respiratoire des femmes en particulier. Les résultats de l'étude EGEA confortent cette hypothèse [34]. L'utilisation hebdomadaire d'au moins deux types de produits de ménage sous forme de spray augmentait le risque de présenter des symptômes d'asthme (OR associé à au moins deux symptômes versus 0 symptôme [IC 95%] = 2,50 [1,54–4,03]), d'avoir un asthme actif (1,67 [1,08–2,56]) et un asthme partiellement ou non contrôlé (2,05 [1,25–3,35]).

En conclusion, les travaux menés sur l'étude EGEA montrent le rôle néfaste du tabagisme actif, des expositions au long terme à la pollution atmosphérique, aux asthmo-gènes professionnels et aux produits de nettoyage, notamment sous forme de spray, sur la prévalence et/ou l'activité de l'asthme.

- Dans l'étude EGEA, les recherches ont porté sur des facteurs environnementaux répandus, évitables et susceptibles d'être prévenus : le tabagisme actif, la pollution atmosphérique, l'exposition aux produits de nettoyage et les expositions professionnelles.
- Le tabagisme actif est nocif chez les asthmatiques, particulièrement chez les femmes et quand l'asthme a débuté dans l'enfance. Les effets à court terme de la pollution atmosphérique sur l'asthme sont bien établis, mais les effets à long terme de la pollution restent plus discutés. Dans EGEA1 et EGEA2, on a constaté que l'exposition au long cours à la pollution atmosphérique augmentait le

risque d'une évolution défavorable de l'asthme, tant sur sa sévérité que sur son contrôle. L'asthme est actuellement la première maladie respiratoire professionnelle. EGEA1 et EGEA2 ont mis en évidence l'existence d'un «biais du travailleur sain à l'embauche», dû à l'existence d'associations entre des antécédents asthmatiques et la survenue d'asthme lors de l'exposition à des asthmo-gènes connus, ce biais tendant à sous-estimer les associations entre les expositions professionnelles et l'asthme. EGEA2 confirme chez les femmes une association entre l'exposition professionnelle ou domestique aux produits de nettoyage (notamment sous forme de spray) au cours de la vie et l'asthme actuel ayant débuté à l'âge adulte, cet asthme ayant vraisemblablement une origine non allergique. Les répercussions de cette exposition sont sous-estimées et mal connues des personnels en milieu professionnel.

- Deux grands types d'études sont utilisés pour identifier les gènes impliqués dans une maladie complexe comme l'asthme : les analyses de liaison génétique (correspondance entre un phénotype donné et une transmission de portions du génome chez des apparentés présentant le phénotype) et les études d'association phénotype-marqueurs génétiques (qui identifient les potentiels polymorphismes génétiques [SNPs] de susceptibilité). Des criblages du génome ont été effectués pour différentes caractéristiques de cette pathologie dans le but de déterminer si ces différentes caractéristiques avaient des déterminants génétiques communs ou spécifiques.

## Facteurs génétiques

Deux grands types d'études sont utilisés pour identifier les gènes impliqués dans une maladie complexe comme l'asthme :

- les analyses de liaison génétique qui visent à rechercher si des sujets apparentés qui se ressemblent pour un phénotype donné (par exemple, la maladie) ont en commun une portion du génome hérité de leurs parents plus souvent que ne le voudrait le hasard, cette région du génome pouvant contenir un ou des gènes influençant le phénotype étudié ;
- les études d'association phénotype-marqueurs génétiques, afin d'identifier les polymorphismes génétiques (SNPs) de susceptibilité.

Ces études d'association peuvent être effectuées :

- avec des gènes candidats (gènes dont la fonction suggère qu'ils peuvent jouer un rôle dans le processus physiopathologique de la maladie) [35] ;
- dans des régions candidates identifiées par les analyses de liaison ;
- ou sur l'ensemble du génome sans hypothèse a priori (étude d'association pangénomique ou Genome-Wide Association Study [GWAS]).

**Tableau 2** Synthèse des résultats des études génétiques réalisées sur les données EGEA. Partie A : principales régions génomiques rapportées liées à l'asthme et aux phénotypes associés à l'asthme. Partie B : principaux gènes et interactions gène–environnement influençant l'asthme et ses phénotypes associés.

Chrom	Partie A : études de liaison génétique		Partie B : études d'association		
	Région	Phénotype	Région	Gènes	Phénotype
1	1p31	Rhinite allergique et asthme [38,42,43]	1p31	<i>NFIA</i>	Rhinite allergique et asthme [44]
	1q43-q44	HRB × tabagisme passif dans la petite enfance [72]	1q23	<i>FCER1A</i>	IgE totales [7]
2	2p23	Score de sévérité de l'asthme [36]	1q31	<i>DENND1B</i>	IMC enfants asthmatiques [46]
	2p22-q13	Asthme [39]	2q12	<i>IL1RL1/IL18R1</i>	Asthme [7]
3	2q32	Rhinite allergique [42]	3q13.2	<i>CD200</i>	Asthme actif non allergique débutant à l'âge adulte [47]
	3p24-p14	Rhinite allergique [42]			
	3p11-q21	Atopy [39]	3q13.11	<i>ALCAM</i>	Asthme actif non allergique débutant à l'âge adulte [47]
4	4q34	HRB et tabagisme passif dans la petite enfance [72]			
5	5p15	HRB et tabagisme passif dans la petite enfance [72]	5q31	<i>IL13</i>	IgE totales [7]
	5q13	Âge de début d'asthme et score clinique d'asthme [37]			
	5q31	VEMS et polysensibilisation chez les hommes [70]		<i>CD14</i>	Asthme et vie à la campagne dans l'enfance [60]
6	6p21	IgE totales [38,39]	6p21	<i>HLA-DQ</i> <i>HLA-DRB1</i> <i>HLA-DPB1</i>	Asthme [7]
			6q16	<i>GRIK2</i>	IgE totales [7]
			6q25.2-q27	<i>PARK2</i>	Asthme débutant à l'âge adulte et exposition professionnelle à des allergènes de haut poids moléculaire [61]
			7q36	<i>NOS3</i>	Asthme inactif/modéré non allergique [47]
7			8p22	<i>TUSC3</i>	Asthme avant 16 ans et exposition précoce tabac passif (< 16 ans) [59]
8					FeNO de l'adulte non asthmatique [51]
					VEMS/CV chez les asthmatiques [45]
11	11p14	Dermatite atopique [40]	9p24	<i>IL33</i>	Asthme [7]
	11q23	Polysensibilisation et IgE totales chez les femmes [70]	11p14	<i>MUC15</i>	Dermatite atopique [41]
12			12q13	<i>STAT6</i>	IgE totales [7]
13			13q14	<i>DLEU7</i>	Déclin du VEMS chez les non-asthmatiques [45]
14	14q32	Asthme et tabagisme passif dans la petite enfance [72]			
15			15q15-q21	<i>RAB27A</i>	FeNO de l'adulte [49]
			15q22	<i>SMAD3</i>	Asthme [7]
16			16p12-p11	<i>IL4R/IL21R</i>	IgE totales [7]
			16q12	<i>FTO</i>	IMC [46]

Tableau 2 (Suite)

Chrom	Partie A : études de liaison génétique		Partie B : études d'association		
	Région	Phénotype	Région	Gènes	Phénotype
17	17p11	HRB et tabagisme passif dans la petite enfance [72]			
	17p12-q24	Atopy [38,39]	17q11-q12	<i>LYRM9, NOS2</i> <i>NOS2</i>	FeNO de l'enfant [48] FeNO et nitrite-nitrate plasmatique de l'adulte non asthmatique [51]
	17q21	Asthme et tabagisme passif dans la petite enfance [72]	17q12-q21	<i>GSDMB/ORMDL3</i>	Asthme avec âge début précoce (< 4 ans) et tabagisme passif dans la petite enfance et infections respiratoires précoces [53,54] FeNO de l'enfant [48]
18	18p14	Score clinique d'asthme [36]	18p11	<i>EPB41L3</i>	Asthme avant 16 ans et exposition intra-utérine tabac passif [59]
22			22q13	<i>IL2RB</i>	Asthme [7]

Ces différentes approches ont été appliquées aux données EGEA afin de rechercher des gènes impliqués dans l'asthme et ses phénotypes associés (Tableau 2).

### Criblages du génome par analyse de liaison génétique et clonage positionnel

Pour mieux comprendre l'hétérogénéité de l'asthme, des criblages du génome ont été effectués pour différentes caractéristiques de cette pathologie (un score de sévérité de l'asthme défini à partir des données cliniques de l'enquête EGEA, un score clinique d'asthme représentant le spectre de la maladie (depuis les non-asthmatiques jusqu'aux asthmatiques) les plus sévères, le VEMS, l'âge de début de l'asthme permettant ainsi de rechercher si ces différentes caractéristiques résultent de déterminants génétiques communs ou spécifiques.

Ces études ont permis l'identification de trois nouvelles régions génétiques : 2p23 pour le score de sévérité, 18p14 pour le score d'asthme et 5q13 détectée par l'analyse conjointe de l'âge de début de l'asthme et du score clinique d'asthme, suggérant l'existence dans cette région d'un ou plusieurs facteurs génétiques pouvant influencer à la fois le début et l'expression de la maladie [36,37]. Ces régions n'avaient pas été détectées par les précédentes analyses de l'asthme en simple phénotype binaire (atteint/non atteint), soulignant l'intérêt de considérer une variabilité dans l'expression de la maladie. De plus, le VEMS, qui est considéré comme un marqueur de sévérité de l'asthme en pratique clinique, n'apparaissait pas partager de déterminants génétiques communs avec le score de sévérité.

Une méta-analyse des criblages du génome de l'asthme et des phénotypes associés à l'asthme effectuée au niveau mondial (3300 familles d'origine géographique et ethnique différentes, représentant 85% des familles étudiées à ce jour) et incluant les données EGEA [38] a été réalisée dans le cadre du réseau d'excellence européen Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) [39]. Cette étude avait pour objectif de confirmer les régions chromosomiques d'intérêt et d'identifier de nouvelles régions pouvant contenir des gènes dont les effets sont trop faibles pour

être détectés par une seule étude. Quatre régions d'intérêt dont deux non détectées par les analyses individuelles, ont été identifiées : 2p22-q13 pour l'asthme, 6p21 pour les IgE totales, 3p11-q21 et 17p12-q24 pour l'atopie [39]. Cette étude constitue une importante source d'information pouvant guider les études d'associations en sélectionnant les régions du génome à explorer préférentiellement.

Les déterminants génétiques communs et spécifiques de l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique, trois pathologies souvent associées et ayant en commun une composante allergique, restent non identifiés. Une première étude de criblage du génome réalisée dans les familles EGEA pour la dermatite atopique et le phénotype « maladie allergique » défini par la présence d'au moins une des trois pathologies a identifié une région (11p14) commune à la dermatite atopique et au phénotype « maladie allergique » [40]. L'étude par clonage positionnel de la région 11p14 a permis de mettre en évidence une association significative entre la dermatite atopique et des variants génétiques localisés au niveau du gène *MUC15* (*Mucin 15*) [41]. Le gène *MUC15* appartient à la famille des gènes de la mucine codant des glycoprotéines épithéliales, constituants majeurs du mucus recouvrant la surface des tissus épithéliaux, formant ainsi une barrière protectrice de l'épithélium sous-jacent. Ces associations spécifiques à la dermatite atopique étaient uniquement détectées dans les familles recensées à partir de sujets asthmatiques, suggérant l'implication de facteurs génétiques et/ou environnementaux présents dans ces familles et interagissant avec les variants génétiques de la région 11p14 [41]. Un second criblage du génome effectué dans les familles EGEA, pour la rhinite allergique, a identifié trois régions potentiellement communes à l'asthme et la rhinite allergique : 1p31, 2q32 et 3p24-p14 [42]. Une hétérogénéité génétique selon la présence simultanée des deux maladies chez le même sujet ou la présence d'une seule maladie a été démontrée pour la région 1p31, suggérant l'existence de facteurs génétiques déterminant spécifiquement la comorbidité « asthme-plus-rhinite » dans cette région [43]. L'exploration fine de la région 1p31 a permis l'identification d'un marqueur spécifiquement associé au phénotype « asthme-plus-rhinite » et situé dans la région

5' flanquant le gène du facteur nucléaire I/A (NFIA) [44]. Le gène *NFIA* joue le rôle de facteur de transcription cellulaire et de facteur de réplication pour l'ADN d'adénovirus, en particulier pour l'adénovirus de type 2, qui est impliqué dans les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures.

Ces différentes études ont montré, d'une part, que chaque phénotype est lié à plusieurs régions du génome suggérant l'implication de nombreux facteurs génétiques influençant chaque trait et, d'autre part, qu'une région du génome donnée est liée à des phénotypes différents, suggérant l'existence de déterminants génétiques communs à ces phénotypes (pléiotropie).

- Trois nouvelles régions génétiques ont ainsi pu être mises en évidence : 2p23 pour le score de sévérité, 18p14 pour le score d'asthme et 5q13 détectée par l'analyse conjointe de l'âge de début de l'asthme et du score clinique d'asthme.
- Le VEMS ne semblait pas partager de déterminants génétiques communs avec le score de sévérité.
- Une méta-analyse des criblages du génome de l'asthme et des phénotypes associés à l'asthme a révélé l'existence de quatre régions génétiques d'intérêts : 2p22-q13 pour l'asthme, 6p21 pour les IgE totales, 3p11-q21 et 17p12-q24 pour l'atopie.
- Au cours d'un premier criblage, on a pu détecter, dans des familles de sujets asthmatiques, une région commune à la dermatite atopique et au phénotype « maladie allergique » : 11p14, et il existe une association significative entre la dermatite atopique et des variants génétiques localisés au niveau du gène *MUC15*.
- Un second criblage du génome effectué dans les familles EGEEA, pour la rhinite allergique, a identifié trois régions potentiellement communes à l'asthme et la rhinite allergique : 1p31, 2q32 et 3p24-p14.
- Il existe, dans la région 1p31, des facteurs génétiques déterminant spécifiquement la comorbidité « asthme-plus-rhinite » et on a pu, dans cette région, mettre en évidence un marqueur spécifiquement associé au phénotype « asthme-plus-rhinite », situé dans la région 5' flanquant le gène du facteur nucléaire I/A (*NFIA*).

## Études d'association pangénomiques et de gènes candidats

Les données de l'étude EGEEA ont fait partie de plusieurs études internationales de méta-analyses de GWAS de l'asthme ou de phénotypes associés à l'asthme ayant permis l'identification de plusieurs gènes influençant ces phénotypes : paramètres de fonction ventilatoire (VEMS, CV et rapport VEMS/CV), indice de masse corporelle (IMC) et FeNO [7,45–49].

La première méta-analyse de GWAS de l'asthme a été réalisée dans le cadre du consortium européen Gabriel qui regroupait 22 études (cohortes, études cas-témoins et familiales dont l'étude EGEEA) incluant différents types d'asthme (asthme de l'enfant, asthme de l'adulte, asthme professionnel, asthme sévère) [7]. Cette étude réalisée chez

10 365 asthmatiques et 16 110 non-asthmatiques a permis de détecter six locus associés à l'asthme : *IL1RL1/IL18R1* (2q12), *HLA-DQ* (6p21), *IL33* (9p24), *SMAD3* (15q22), *GSDMB/ORMDL3* (17q12) et *IL2RB* (22q13). Elle a permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'asthme avec l'implication de gènes codant des protéines décrites pour initier une réponse inflammatoire de profil Th2 (comme les gènes codant l'IL-33 et son récepteur IL1R1L) en réponse à des dommages tissulaires de l'épithélium. Dans ces mêmes études, une méta-analyse des résultats obtenus pour les IgE totales a mis en évidence cinq locus : *FCER1A* (1q23), *IL13* (5q31), *HLA-DRB1* (6p21), *STAT6* (12q13) et *IL4R/IL21R* (16p12-p11). Seuls deux gènes étaient communs à l'asthme et aux IgE (*IL13* et région HLA).

Une LCA appliquée à 3001 adultes asthmatiques recrutés dans le cadre de trois études épidémiologiques (ECRHS, SAPALDIA, EGEEA) à partir de 14 caractéristiques personnelles et phénotypiques a permis l'identification de 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 [47], conformément à ce qui avait été observé indépendamment dans EGEEA et ECRHS [14]. Les études de GWAS de ces quatre phénotypes d'asthme ont permis l'identification de deux nouveaux loci associés à l'asthme avec une association entre un SNP proche du gène *CD200* (*CD200 molecule*, 3q13.2) et « l'asthme actif non allergique débutant à l'âge adulte » d'une part, et un SNP à proximité du gène *GRIK2* (*glutamate receptor, ionotropic, kainate 2*, 6q16) et « l'asthme inactif/modéré non allergique » d'autre part. Des associations proches du seuil de signification ont été observées entre des SNPs de la région du gène *ALCAM* (*activated leukocyte cell adhesion molecule*, 3q13.11) et « l'asthme actif non allergique débutant à l'âge adulte ». Ces résultats suggèrent qu'une meilleure compréhension de l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme peut permettre d'élucider l'hétérogénéité génétique de cette maladie.

Une méta-analyse de GWAS des mesures de la fonction ventilatoire et de leur déclin, réalisée dans trois études européennes d'adultes : EGEEA, ECRHS et SAPALDIA (1441 asthmatiques et 2677 témoins) avec des répliques dans quatre études internationales (1200 asthmatiques et 11 000 témoins) a permis l'identification d'un locus associé au déclin du VEMS (*DLEU7*, *deleted in lymphocytic leukemia*, 7; 13q14) chez les non-asthmatiques et a suggéré l'existence d'un second locus associé au rapport VEMS/CV (*TUSC3*, *tumor suppressor candidate 3*, 8p22) chez les asthmatiques [45]. Cette étude a également montré que l'hétérogénéité génétique de la fonction ventilatoire était considérable, et que les déterminants génétiques de la fonction ventilatoire analysée en transversal et en suivi longitudinal différent, et varient selon le statut d'asthme.

Les prévalences de l'asthme et de l'obésité sont en augmentation au niveau mondial et l'obésité est maintenant reconnue comme un facteur de risque de l'asthme. Il a été suggéré que des facteurs génétiques communs à l'asthme et à l'obésité puissent expliquer en partie la comorbidité de ces traits. Une méta-analyse incluant plus de 23 000 individus d'origine européenne a confirmé le rôle du gène *FTO* (*fat mass and obesity associated*, 16q12) dans l'IMC de l'adulte et de l'enfant, indépendamment du statut asthmatique

et a suggéré l'implication de variants du gène *DENND1B* (*DENN/MADD domain containing 1B*, 1q31) dans l'IMC des enfants asthmatiques, gène précédemment identifié comme un gène de susceptibilité à l'asthme [46,50].

La recherche de facteurs génétiques influençant les niveaux de FeNO, marqueur biologique de l'inflammation des voies aériennes, chez des enfants âgés de 5 à 15 ans a permis l'identification de deux variants situés dans la région 17q11.2-q12 dans les gènes *LYRM9* (*LYR motif containing 9*) et *NOS2* (*inducible nitric oxide synthase 2*) et d'un variant près du gène *GSDMB* (*gasdermin B*) en 17q12-q21 associé à l'expression de *GSDMB* et *ORMDL3* (*ORM1-like 3*) [48]. Seul ce dernier variant était également associé à l'asthme, suggérant qu'à la fois des facteurs génétiques partagés et distincts influencent les valeurs de FeNO et l'asthme de l'enfant. Les études de GWAS réalisées chez des adultes ont permis l'identification d'un variant situé dans le gène *RAB27A* (*member of RAS oncogene family*) [49]. Aucun des signaux identifiés chez les enfants n'était retrouvé chez les adultes et inversement, suggérant une hétérogénéité génétique du niveau de FeNO en fonction de l'âge. De plus, chez les sujets adultes de l'étude EGEA, il a été montré un effet différent, selon le statut asthmatique, de marqueurs génétiques des gènes candidats *NOS2* et *NOS3* (7q36) sur les taux de FeNO et de nitrite/nitrate mesurés dans le condensat de l'air expiré alors qu'aucun effet n'était détecté pour les marqueurs mesurés dans le sang ou le plasma. Ces résultats soulignent l'intérêt d'avoir accès à des « phénotypes » spécifiques mesurés dans le compartiment biologique du processus pathogénique [51].

- Une première méta-analyse d'association pangénomique de l'asthme, incluant 10 365 asthmatiques et 16 110 non-asthmatiques a permis de détecter six loci associés à l'asthme. Pour les IgE totales, une méta-analyse de ces mêmes études a mis en évidence cinq loci.
- À partir de quatre phénotypes d'asthme, des études de GWAS ont permis d'identifier différents loci associés à des phénotypes d'asthme différents, et mieux connaître l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme pourrait permettre d'élucider l'hétérogénéité génétique de cette maladie.
- Une méta-analyse d'études pangénomiques à partir des mesures de la fonction ventilatoire et de leur déclin, a permis d'identifier un locus associé au déclin du VEMS chez les non-asthmatiques et a suggéré l'existence d'un second locus associé au rapport VEMS/CV chez les asthmatiques.
- Des facteurs génétiques communs à l'asthme et à l'obésité pourraient expliquer en partie la comorbidité de ces traits.
- Pour ce qui concerne les niveaux de FeNO, on a identifié des variants différents chez l'enfant et chez l'adulte.
- Selon le statut asthmatique, il a été montré un effet différent des gènes *NOS2* et *NOS3* sur les taux de FeNO et de nitrite/nitrate mesurés dans le condensat de l'air expiré, sans effet sur les marqueurs sanguins ou plasmatiques.

## Interactions gène—environnement

De nombreux facteurs environnementaux peuvent influencer l'asthme en exerçant leurs effets à des périodes spécifiques de la vie et interagir avec les facteurs génétiques. Ainsi, un même polymorphisme génétique peut être un facteur de risque de maladie ou au contraire de protection selon la présence ou l'absence d'un environnement donné. Les facteurs environnementaux protecteurs ou à risque étudiés ont été :

- le tabagisme passif in utero et dans l'enfance ;
- les infections respiratoires précoces ;
- la vie à la campagne dans l'enfance ;
- les expositions professionnelles.

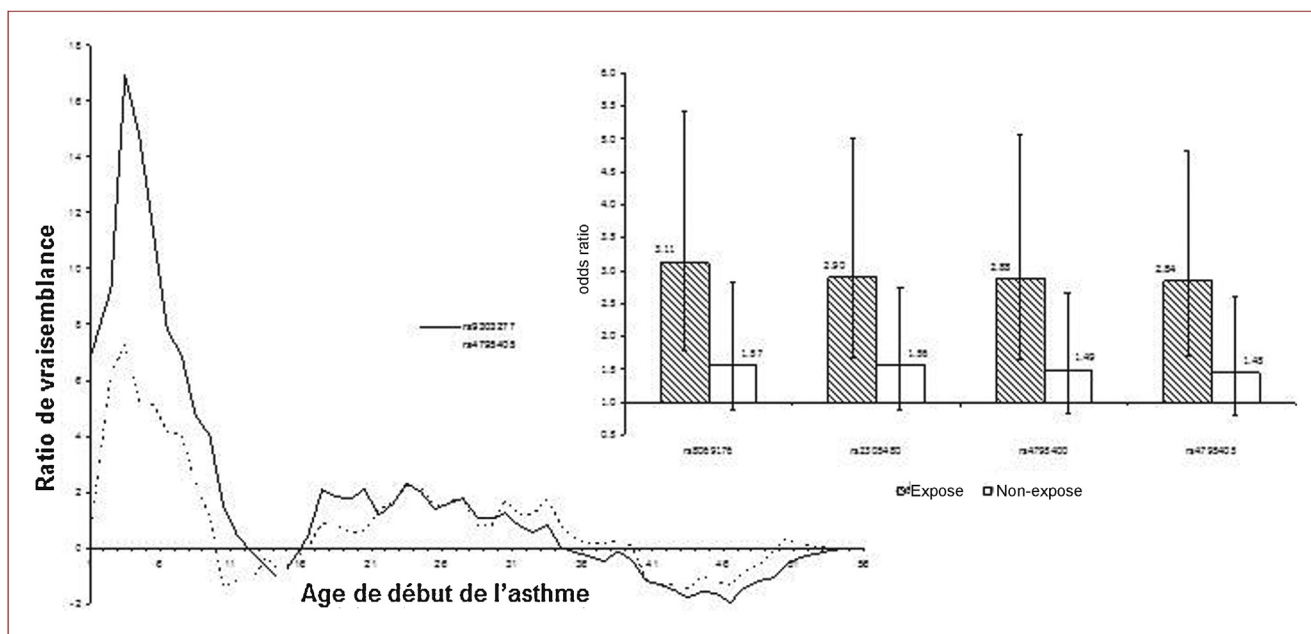
Faisant suite au premier GWAS de l'asthme [52] ayant identifié une nouvelle région du génome associée à l'asthme (région 17q21 incluant les gènes *ORMDL3* et *GSDMB*), nous avons démontré que l'effet des polymorphismes de la région 17q12-q21 était spécifique de l'asthme apparaissant à un âge précoce (avant l'âge de 4 ans dans l'étude EGEA), et que le risque d'asthme conféré par les variants génétiques de cette région était augmenté par l'exposition au tabagisme parental dans la très petite enfance (avant deux ans dans EGEA) (Fig. 4) [53]. Cette hétérogénéité génétique selon l'âge de début d'asthme a été par la suite confirmée dans l'analyse de l'ensemble des études du consortium Gabriel [7]. De plus, le risque conféré par les variants génétiques de la région 17q12-q21 et l'exposition précoce au tabagisme passif augmentaient l'association des infections respiratoires précoces avec :

- l'asthme à début précoce ;
- l'asthme ayant débuté dans l'enfance et en rémission dans la vie adulte (Fig. 5) [54].

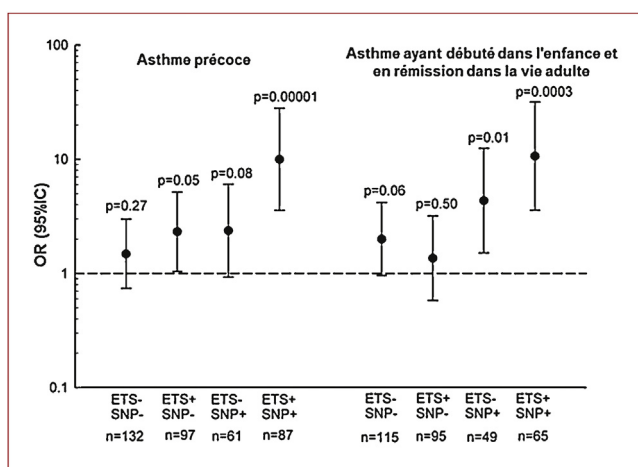
Au total, il a donc été montré que le risque d'asthme à début précoce conféré par les variants génétiques de la région 17q12-q21 était augmenté par l'exposition à deux facteurs environnementaux dans la petite enfance : le tabagisme passif et les infections respiratoires précoces ; ces deux résultats d'interaction ont été par la suite répliqués par plusieurs études indépendantes [55–58]. Enfin, une étude pangénomique d'interaction entre SNPs et exposition au tabagisme passif avant l'âge de 16 ans réalisée sur 3048 asthmatiques et 3509 non-asthmatiques suggère l'implication de deux nouveaux gènes de susceptibilité à l'asthme de l'enfant (âge de début < 16 ans) avec de possibles interactions entre :

- exposition intra-utérine au tabagisme passif et un SNP situé à proximité du gène *EPB41L3* (*erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3*, 18p11), gène impliqué dans les jonctions intercellulaires ;
- exposition au tabagisme passif dans l'enfance et un SNP localisé dans le gène *PACRG* (*PARK2 co-regulated*, 6q25.2-q27) qui a un rôle dans la morphogenèse et la mobilité ciliaire [59].

L'effet protecteur de la vie à la campagne dans l'enfance vis-à-vis de l'asthme peut s'expliquer par l'exposition précoce aux agents microbiens. Ainsi, les associations entre des polymorphismes de gènes impliqués dans l'immunité innée (*CD14* [5q31], *TLR2* [4q32], *TLR4* [9q33] et *TLR9* [3p21]) et l'asthme ont été étudiées chez des sujets adultes



**Figure 4.** Effet des variants génétiques de la région 17q21 et risque d'asthme à début précoce. Partie A: différence ( $\Delta$ -LRT) entre la statistique de test de rapport de vraisemblance (LRT) pour l'association de l'asthme avec un SNP obtenue dans chaque sous-groupe spécifique d'âge de début et le LRT de base obtenu dans l'ensemble de l'échantillon, ordonnée en fonction de l'âge d'apparition de l'asthme. Ceci est montré pour deux des 11 marqueurs significativement associés à l'asthme (rs9303277 et rs4795405) pour lesquels  $\Delta$ -LRTmax était respectivement le plus élevé et le plus bas. Partie B: rapports de côte (OR) de l'asthme à début précoce pour les SNP de la région 17q21 présentant des signes d'hétérogénéité ( $p \leq 0,01$ ) en fonction de l'exposition au tabagisme passif dans la petite enfance. Les OR chez les sujets exposés sont représentés par des rayures noires et les OR chez les sujets non exposés sont représentés en blanc. Les estimations des OR sont indiquées au-dessus des rectangles. Les barres indiquent les intervalles de confiance à 95 %.



**Figure 5.** Association de l'asthme (asthme à début précoce et asthme ayant débuté dans l'enfance et en rémission dans la vie adulte) et des infections virales respiratoires précoces, en fonction de l'exposition au tabagisme passif (ETS) dans la petite enfance (oui: ETS+, non: ETS-) et des génotypes au marqueur rs8069176 (SNP+ = GG, SNP- = AG+AA). Reproduit avec la permission de l'European Respiratory Society [54]. Copyright remains with European Respiratory Society©.

d'EGEA [60]. Le polymorphisme TLR2/ +596 C était associé à une augmentation du risque d'asthme (OR = 1,91 [IC 95 % : 1,34–2,72]), et inversement, le variant *CD14*/–260 C était négativement associé au risque d'asthme atopique

(OR = 0,62 [IC 95 % : 0,48–0,91]). Une modification par ces variants de l'association entre la vie à la campagne dans l'enfance et l'asthme a également été recherchée [60]. Ainsi, alors que chez les sujets atopiques porteurs de *CD14*/–260 CC, la vie à la campagne protégeait de l'asthme (OR = 0,32 [IC 95 % : 0,12–0,85]), cet effet n'était pas observé chez les sujets atopiques porteurs de l'autre variant *CD14*/–260 T (OR = 1,11 [IC 95 % : 0,65–1,90]).

Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité ou HLA (6p21) codent des protéines transmembranaires qui jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire. La région HLA a été très étudiée dans la réponse allergique. Récemment, un locus centré sur le marqueur rs9273349 situé dans la région HLA-DQ (6p21) a été trouvé associé à l'asthme débutant à l'âge adulte [7]. Le rôle des variants génétiques de la région HLA de classe II dans l'asthme de l'adulte, et leurs interactions avec les expositions professionnelles à des allergènes de haut poids moléculaire (HMW) ont été étudiés dans EGEA [61]. Les allèles communs HLA-II classiques n'étaient pas associés à l'asthme débutant à l'âge adulte mais une interaction était détectée entre l'allèle *DPB1*\*03:01 et l'exposition aux allergènes HMW, et plus particulièrement l'exposition au latex. Dans le groupe non exposé, l'allèle *DPB1*\*03:01 était associée à l'asthme débutant à l'âge adulte (OR = 0,67 [IC 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.

L'ensemble de ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte non seulement la variation des

manifestations de l'asthme au cours de la vie mais également l'influence des facteurs environnementaux sur la susceptibilité génétique individuelle.

- Dans un environnement donné, un même polymorphisme génétique peut être un facteur de risque de maladie ou au contraire de protection.
- Des polymorphismes de la région 17q12-q21 ont des effets spécifiques sur l'asthme apparaissant à un âge précoce, et le risque d'asthme conféré par les variants génétiques de cette région est augmenté par l'exposition au tabagisme parental dans la très petite enfance et par des infections respiratoires.
- Deux gènes de susceptibilité qui interviendraient dans l'asthme de l'enfant ont été identifiés, avec de possibles interactions entre une exposition intra-utérine au tabagisme passif et un variant génétique situé à proximité du gène *EPB41L3* (18p11), gène qui intervient dans les jonctions intercellulaires, et une exposition au tabagisme passif dans l'enfance et un marqueur génétique localisé dans le gène *PACRG* (6q25.2-q27) qui a un rôle dans la morphogenèse et la mobilité ciliaire.
- L'effet protecteur de la vie à la campagne dans l'enfance vis-à-vis de l'asthme s'expliquerait par une exposition précoce aux agents microbiens. Cette association entre vie à la campagne dans l'enfance et asthme varie en fonction des polymorphismes au niveau des variants génétiques en cause, en particulier chez les sujets atopiques.
- Un locus centré sur le marqueur rs9273349 situé dans la région HLA-DQ (6p21) a été associé à l'asthme débutant à l'âge adulte et des variants génétiques de la région HLA de classe II dans l'asthme de l'adulte, et leurs interactions avec les expositions professionnelles à des allergènes de haut poids moléculaire ont été étudiées dans EGEA.

## Conclusion et perspectives

L'étude EGEA a contribué, seule ou dans le cadre de collaborations internationales, à une meilleure compréhension de l'asthme avec des résultats importants dans chacun des trois domaines clés de l'étude (clinique, environnemental et génétique). Elle a contribué aux avancées récentes sur les phénotypes d'asthme, notamment en identifiant comme caractéristiques majeures pour dissocier les différents phénotypes d'asthme : l'âge de début de la maladie, le statut allergique et le niveau d'activité de la maladie. L'exposition à des facteurs de risque évitables comme les polluants atmosphériques, les asthmo-gènes professionnels, les produits de nettoyage et le tabagisme actif était associée à la prévalence et/ou l'activité de l'asthme. Les travaux d'épidémiologie génétique ont permis :

- de mieux caractériser les régions du génome pouvant contenir des gènes de susceptibilité à l'asthme et aux phénotypes et pathologies allergiques associés ;

- d'identifier les facteurs génétiques impliqués par des études d'association (pangénomiques ou dans des régions de liaison et/ou de gènes candidats) et de préciser leur mode d'action ;
- de rechercher les facteurs modulant l'expression de ces gènes, en particulier les interactions gène—environnement et gène—gène.

Les données de la troisième phase de l'étude EGEA, qui correspond à un suivi à 20 ans de la cohorte, vont permettre :

- de caractériser l'évolution à long terme de l'asthme et des phénotypes qui lui sont associés ;
- d'étudier les facteurs associés à ces évolutions ;
- valoriser au mieux la riche collection biologique ainsi que les données génétiques associées.

### Points essentiels

- L'étude EGEA a porté sur la caractérisation phénotypique et l'étude de facteurs environnementaux et génétiques de l'asthme et de ses différents phénotypes, et a contribué à améliorer la compréhension de l'asthme avec des résultats importants dans les domaines clinique, environnemental et génétique.
- Différents phénotypes d'asthme ont été identifiés en fonction de l'âge de début de la maladie, du statut allergique et du niveau d'activité de la maladie.
- Une relation a été établie entre l'exposition à des facteurs de risque évitables et la prévalence et/ou l'activité de l'asthme.
- Les travaux d'épidémiologie génétique ont permis de mieux caractériser les régions du génome en cause dans cette maladie, d'identifier et de préciser les modes d'action des facteurs génétiques impliqués par des études d'association et de rechercher les facteurs modulant l'expression de ces gènes.
- Cette étude entre dans une troisième phase qui permettra de caractériser l'évolution à long terme de l'asthme, d'étudier les facteurs intervenant dans ces évolutions et de valoriser les données biologiques et génétiques disponibles.
- Le caractère hétérogène de l'asthme a été confirmé, avec mise en évidence de l'existence de différents phénotypes et de l'intervention de facteurs génétiques et environnementaux multiples.

## Remerciements

Groupe coopératif EGEA:

- *Coordination* : V. Siroux (épidémiologie, PI depuis 2013) ; F. Demenais (génétique) ; I. Pin (clinique) ; R. Nadif (biologie) ; F. Kauffmann (PI 1992–2012).
- *Épidémiologie respiratoire* : Inserm U 700, Paris : M. Korobaef (EGEA1), F. Neukirch (EGEA1) ; Inserm U 707, Paris : I. Annesi-Maesano (EGEA1–2) ; Inserm CESP/U 1018, Villejuif : F. Kauffmann, N. Le Moual, R. Nadif, M.P. Orszyszyn (EGEA1–2), R. Varraso ; Inserm U 823, Grenoble : V. Siroux.



- *Génétique* : Inserm U 393, Paris : J. Feingold ; Inserm U 946, Paris : E. Bouzigon, F. Demenais, M.H. Dizier ; CNG, Evry : I. Gut (maintenant CNAG, Barcelone, Espagne), M. Lathrop (maintenant Univ McGill, Montreal, Canada).
- *Centres cliniques* : Grenoble : I. Pin, C. Pison ; Lyon : D. Ecochard (EGEA1), F. Gormand, Y. Pacheco ; Marseille : D. Charpin (EGEA1), D. Vervloet (EGEA1–2) ; Montpellier : J. Bousquet ; Paris Cochon : A. Lockhart (EGEA1), R. Matran (maintenant à Lille) ; Paris Necker : E. Paty (EGEA1–2), P. Scheinmann (EGEA1–2) ; Paris-Trousseau : A. Grimfeld (EGEA1–2), J. Just.
- *Management des données et de la qualité* : Inserm ex-U155 (EGEA1) : J. Hochez ; Inserm CESP/U 1018, Villejuif : N. Le Moual ; Inserm ex-U780 : C. Ravault (EGEA1–2) ; Inserm ex-U794 : N. Chateigner (EGEA1–2) ; Grenoble : J. Quentin-Ferran (EGEA1–2).

Les auteurs sont particulièrement reconnaissants à l'ensemble des participants de l'étude EGEA, sans qui cette étude n'aurait jamais pu être réalisée.

*Étude subventionnée par* : INSERM/Ministère de la Santé contrat « Cohortes et Collections » (4CH06G), Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (contrat AFSSETAPR-SE-2004), Agence nationale de la recherche (contrats ANR : ANR-05-SEST-020-02/05-9-97, ANR-06-CEBS, ANR-CES-2009, ANR-PRSP-2009 et ANR-11-BSV1-027-GWIS-AM), PHRC-Paris, PHRC-national, Merck Sharp et Dohme (MSD), Région Nord Pas-de-Calais, Conseil Régional Île-de-France, Inserm ITMO santé publique, Fonds de dotation « Recherche en santé respiratoire », Conseil scientifique AGIR à dom, GABRIEL (*a multidisciplinary study to identify the genetic and environmental causes of asthma in the European Community* [Commission européenne : contrat 018996]), et Ga2len (*Global Allergy and Asthma European Network* [Commission européenne : contrat n° FOOD-CT-2004-506378]).

## Déclaration d'intérêts

Au cours des cinq dernières années, Christophe Pison a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès médicaux de pneumologie ; des actions de formation médicales continues, comme intervenants dans des réunions locales, régionale et nationales françaises et des essais de médicaments anti-asthmatiques comme investigateurs au cours d'essais phase II, III, et IV de la part de GSK France, Novartis France, Astra Zeneca France, Boehringer Ingelheim France.

Au cours des cinq dernières années, Jean Bousquet a reçu des honoraires ou financement pour des participations à des conseils scientifiques et consultatifs, pour avoir donné des conférences, et des engagements de presse de la part des laboratoires : Actelion, Almirall, AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Meda, Merck, Merck Sharpe et Dohme, Novartis, oM Pharma, Sanofi-Aventis, Schering Plough, Stallergènes, Takeda, Teva and Uriach.

Au cours des cinq dernières années, Frédéric Gormand a reçu des honoraires de la part d'organisme de formation continue de médecins généralistes dans le cadre d'action de formation continue sur l'asthme.

Régis Matran a perçu des honoraires ou financements pour des participations à des congrès médicaux de pneumologie ; des actions de formation médicales continues, comme intervenants dans des réunions locales et régionales de la part de GSK France, Astra Zeneca France, Boehringer Ingelheim France.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, et al. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) ; 2011 [rapport N°549 (biblio N°1820)].
- [2] Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–223.
- [3] Kauffmann F, Dizier MH, Oryszczyn MP, et al. Étude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA). Premiers résultats d'une étude multidisciplinaire. *Rev Mal Respir* 2002;19:63–72.
- [4] Siroux V, Oryszczyn MP, Varraso R, et al. Facteurs environnementaux de l'asthme sévère et de l'allergie : résultats de l'étude EGEA. *Rev Mal Respir* 2007;24:599–608.
- [5] Kauffmann F, Dizier MH, Annesi-Maesano I, et al. Étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperreactivité bronchique et l'atopie (EGEA). Protocole et biais de sélection potentiels. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001;49:343–56.
- [6] Siroux V, Boudier A, Bousquet J, et al. Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:681–7.
- [7] Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211–21.
- [8] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health Publication 1995 (Update 2006) NIH publication no. 95-3659; 2006 [Disponible sur : <http://www.ginasthma.org>, accédé le 15 décembre 2009].
- [9] Chanoine S, Dumas O, Benmerad M, et al. Long-term benefits of inhaled corticosteroids in asthma: the propensity score method. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3639>.
- [10] Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1360–7.
- [11] Siroux V, Boudier A, Bousquet J, et al. Asthma control assessed in the EGEA epidemiological survey and health-related quality of life. *Respir Med* 2012;106:820–8.
- [12] Nadif R, Siroux V, Oryszczyn MP, et al. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns. *Thorax* 2009;64:374–80.
- [13] Nadif R, Rava M, Decoster B, et al. Exhaled nitric oxide, nitrite/nitrate levels, allergy, rhinitis and asthma in the EGEA study. *Eur Respir J* 2014;44:351–60.
- [14] Siroux V, Basagana X, Boudier A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J* 2011;38:310–7.
- [15] Boudier A, Curjuric I, Basagana X, et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled

- analysis of three cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:550–60.
- [16] Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716–25.
- [17] Siroux V, Pin I, Orszyszyn MP, et al. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Epidemiological study on the genetics and environment of asthma. Eur Respir J* 2000;15:470–7.
- [18] Gilliland FD, Islam T, Berhane K, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1094–100.
- [19] Hedman L, Bjerg A, Sundberg S, et al. Both environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers. *Thorax* 2011;66:20–5.
- [20] Vignoud L, Pin I, Boudier A, et al. Smoking and asthma: disentangling their mutual influences using a longitudinal approach. *Respir Med* 2011;105:1805–14.
- [21] Rage E, Siroux V, Kunzli N, et al. Air pollution and asthma severity in adults. *Occup Environ Med* 2009;66:182–8.
- [22] Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, et al. Air pollution and asthma control in the epidemiological study on the genetics and environment of Asthma. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:796–802.
- [23] Jacquemin B, Lepeule J, Boudier A, et al. Impact of geocoding methods on associations between long-term exposure to urban air pollution and lung function. *Environ Health Perspect* 2013;121:1054–60.
- [24] Le Moual N, Jacquemin B, Varraso R, et al. Environment and asthma in adults. *Presse Med* 2013;42:317–33.
- [25] Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med* 2014;370:640–9.
- [26] Le Moual N, Carsin AE, Siroux V, et al. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2014;43:374–86.
- [27] Le Moual N, Kauffmann F, Eisen EA, et al. The healthy worker effect in asthma: work may cause asthma, but asthma may also influence work. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:4–10.
- [28] Dumas O, Smit LA, Pin I, et al. Do young adults with childhood asthma avoid occupational exposures at first hire? *Eur Respir J* 2011;37:1043–9.
- [29] Dumas O, Le Moual N, Siroux V, et al. Work related asthma. A causal analysis controlling the healthy worker effect. *Occup Environ Med* 2013;70:603–10.
- [30] Le Moual N, Siroux V, Pin I, et al. Asthma severity and exposure to occupational asthrogens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:440–5.
- [31] Dumas O, Siroux V, Luu F, et al. Cleaning and asthma characteristics in women. *Am J Ind Med* 2014;57:303–11.
- [32] Donnay C, Denis MA, Magis R, et al. Under-estimation of self-reported occupational exposure by questionnaire in hospital workers. *Occup Environ Med* 2011;68:611–7.
- [33] Dumas O, Donnay C, Heederik DJ, et al. Occupational exposure to cleaning products and asthma in hospital workers. *Occup Environ Med* 2012;69:883–9.
- [34] Le Moual N, Varraso R, Siroux V, et al. Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur Respir J* 2012;40:1381–9.
- [35] Rava M, Ahmed I, Demenais F, et al. Selection of genes for gene–environment interaction studies: a candidate pathway-based strategy using asthma as an example. *Environ Health* 2013;12:56.
- [36] Bouzigon E, Siroux V, Dizier MH, et al. Scores of asthma and asthma severity reveal new regions of linkage in EGEA study families. *Eur Respir J* 2007;30:253–9.
- [37] Bouzigon E, Ulgen A, Dizier MH, et al. Evidence for a pleiotropic QTL on chromosome 5q13 influencing both time to asthma onset and asthma score in French EGEA families. *Hum Genet* 2007;121:711–9.
- [38] Bouzigon E, Dizier MH, Krahenbuhl C, et al. Clustering patterns of LOD scores for asthma-related phenotypes revealed by a genome-wide screen in 295 French EGEA families. *Hum Mol Genet* 2004;13:3103–13.
- [39] Bouzigon E, Forabosco P, Koppelman GH, et al. Meta-analysis of 20 genome-wide linkage studies evidenced new regions linked to asthma and atopy. *Eur J Hum Genet* 2010;18:700–6.
- [40] Guilloud-Bataille M, Bouzigon E, Annesi-Maesano I, et al. Evidence for linkage of a new region (11p14) to eczema and allergic diseases. *Hum Genet* 2008;122:605–14.
- [41] Dizier MH, Margaritte-Jeannin P, Madore AM, et al. The ANO3/MUC15 locus is associated with eczema in families ascertained through asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1547–53000.
- [42] Dizier MH, Bouzigon E, Guilloud-Bataille M, et al. Genome screen in the French EGEA study: detection of linked regions shared or not shared by allergic rhinitis and asthma. *Genes Immun* 2005;6:95–102.
- [43] Dizier MH, Bouzigon E, Guilloud-Bataille M, et al. Evidence for a locus in 1p31 region specifically linked to the co-morbidity of asthma and allergic rhinitis in the EGEA study. *Hum Hered* 2007;63:162–7.
- [44] Dizier MH, Margaritte-Jeannin P, Madore AM, et al. The nuclear factor I/A (NFIA) gene is associated with the asthma plus rhinitis phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:576–820.
- [45] Imboden M, Bouzigon E, Curjuric I, et al. Genome-wide association study of lung function decline in adults with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1218–28.
- [46] Melen E, Granell R, Kogevinas M, et al. Genome-wide association study of body mass index in 23,000 individuals with and without asthma. *Clin Exp Allergy* 2013;43:463–74.
- [47] Siroux V, Gonzalez JR, Bouzigon E, et al. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach. *Eur Respir J* 2014;43:439–52.
- [48] van der Valk RJ, Duijts L, Timpson NJ, et al. Fraction of exhaled nitric oxide values in childhood are associated with 17q11.2-q12 and 17q12-q21 variants. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:46–55.
- [49] Bouzigon E, Nadif R, Thompson EE, et al. A common variant in RAB27A gene is associated with fractional exhaled nitric oxide levels in adults. *Clin Exp Allergy* 2014, <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12461>.
- [50] Sleiman PM, Flory J, Imielinski M, et al. Variants of DENND1B associated with asthma in children. *N Engl J Med* 2010;362:36–44.
- [51] Bouzigon E, Monier F, Boussaha M, et al. Associations between nitric oxide synthase genes and exhaled NO-related phenotypes according to asthma status. *PLoS One* 2012;7:e36672.
- [52] Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470–3.
- [53] Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008;359:1985–94.
- [54] Smit LA, Bouzigon E, Pin I, et al. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma. *Eur Respir J* 2010;36:57–64.
- [55] Blekic M, Kljaic Bukvic B, Aberle N, et al. 17q12-21 and asthma: interactions with early-life environmental exposures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:347–53.
- [56] Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner-Moller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013;368:1398–407.
- [57] Flory JH, Sleiman PM, Christie JD, et al. 17q12-21 variants interact with smoke exposure as a risk factor for pediatric asthma but are equally associated with early-onset versus late-onset asthma in North Americans of European ancestry. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:605–7.

- [58] van der Valk RJ, Duijts L, Kerkhof M, et al. Interaction of a 17q12 variant with both fetal and infant smoke exposure in the development of childhood asthma-like symptoms. *Allergy* 2012;67:767–74.
- [59] Scholtens S, Postma DS, Moffatt MF, et al. Novel childhood asthma genes interact with in utero and early-life tobacco smoke exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:885–8.
- [60] Smit LA, Siroux V, Bouzigon E, et al. CD14 and toll-like receptor gene polymorphisms, country living, and asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:363–8.
- [61] Smit LA, Strachan DP, Vermeulen R, et al. Human leukocyte antigen class II variants and adult-onset asthma: does occupational allergen exposure play a role? *Eur Respir J* 2014;44:1234–42.
- [62] Rage E, Siroux V, Le Moual N, et al. Re: Are asymptomatic airway hyperresponsiveness and allergy risk factors for asthma? A longitudinal study. *Eur Respir J* 2009;33:218–9.
- [63] Kauffmann F, Varraso R. The epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:289–94.
- [64] Rava M, Varraso R, Decoster B, et al. Plasma and exhaled breath condensate nitrite-nitrate level in relation to environmental exposures in adults in the EGEA study. *Nitric Oxide* 2012;27:169–75.
- [65] Rage E, Jacquemin B, Nadif R, et al. Total serum IgE levels are associated with ambient ozone concentration in asthmatic adults. *Allergy* 2009;64:40–6.
- [66] Oryszczyn MP, Van Ree R, Maccario J, et al. Cat sensitization according to cat window of exposure in adult asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1515–21.
- [67] Nadif R, Matran R, Maccario J, et al. Passive and active smoking and exhaled nitric oxide levels according to asthma and atopy in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:385–93.
- [68] Gonzalez JR, Caceres A, Esko T, et al. A common 16p11.2 inversion underlies the joint susceptibility to asthma and obesity. *Am J Hum Genet* 2014;94:361–72.
- [69] Bouzigon E, Chaudru V, Carpentier AS, et al. Familial correlations and inter-relationships of four asthma-associated quantitative phenotypes in 320 French EGEA families ascertained through asthmatic probands. *Eur J Hum Genet* 2004;12:955–63.
- [70] Aschard H, Bouzigon E, Corda E, et al. Sex-specific effect of IL9 polymorphisms on lung function and polysensitization. *Genes Immun* 2009;10:559–65.
- [71] Smit LA, Bouzigon E, Bousquet J, et al. Mold allergen sensitization in adult asthma according to integrin beta3 polymorphisms and Toll-like receptor 2/+596 genotype. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:185–91.
- [72] Dizier MH, Bouzigon E, Guilloud-Bataille M, et al. Evidence for gene x smoking exposure interactions in a genome-wide linkage screen of asthma and bronchial hyper-responsiveness in EGEA families. *Eur J Hum Genet* 2007;15:810–5.
- [73] Smit LA, Kogevinas M, Anto JM, et al. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir Res* 2012;13:26.