

EGEA – Facteurs environnementaux et interactions gènes environnement dans l'asthme

F Kauffmann¹, F Demenais², I Pin³

¹Inserm U780/Univ Paris Sud, Villejuif,

²Inserm U946/CEPH/Univ Paris Diderot, Paris,

³Inserm U823/CHU Grenoble/Univ J Fourier, Grenoble

Email :Francine.kauffmann@inserm.fr

L'asthme est une maladie hétérogène, tant sur le plan phénotypique qu'étiologique. Elle dépend aux divers âges de la vie de facteurs environnementaux et génétiques différents. Les principaux résultats de l'étude longitudinale EGEA (Etude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie) portant sur les avancées obtenues grâce au contrat ANR-SEST 2005 sont illustrés ci-dessous.

Etablissement d'une cohorte avec collection biologique

Etude cas témoin et familiale entreprise en 1991-95 chez 2047 participants (388 familles d'asthmatiques et 415 témoins) un suivi longitudinal a été réalisé en 2003-2007 qui a permis d'obtenir un bref questionnaire (étape 1) pour 92.2% des 2002 sujets non décédés, et un examen complet (étape 2) pour 77.1%. L'étude avec sa collection biologique diversifiée est certifiée ISO9001-2000 depuis 2006. Outre la participation à ce suivi longitudinal, les travaux réalisés dans le cadre du programme santé environnement et santé travail de 2005 ont porté sur les marqueurs de l'allergie, la sévérité et le contrôle de l'asthme, les facteurs environnementaux (pollution atmosphérique, environnement rural, domestique, tabac passif), les facteurs génétiques (avec des travaux méthodologiques) et l'étude d'interactions gènes environnement.

Aspects phénotypiques (allergie, sévérité et contrôle de l'asthme)

Démêler les sous phénotypes de l'asthme est une question d'intérêt afin de comprendre son étiologie. Peu d'études ont porté sur les interrelations des traits quantitatifs associés à l'asthme. Nous avons cherché à étudier les **interrelations des marqueurs d'allergie** et du VEMS en fonction de l'asthme et du sexe chez des enfants et des adultes. Les IgE totales, la réponse positive aux tests allergiques cutanés, le nombre d'éosinophiles et le VEMS ont été évalués chez 299 cas asthmatiques (enfants et adultes) recrutés dans des services de pneumologie et 309 témoins non asthmatiques issus de la population générale de l'étude. Nous avons montré (Oryszczyn et al, J Allergy Clin Immunol 2007) que les paramètres d'allergie étaient significativement plus élevés chez les cas asthmatiques que chez les témoins chez les enfants et les adultes dans les deux sexes. Le sexe et l'âge modifiaient le profil des concordances d'un taux d'IgE élevé, de l'atopie et de l'éosinophilie chez les cas asthmatiques, avec la concordance la plus forte chez les garçons (64%) et la plus faible chez les femmes (18%). Les types de changement au cours de la vie du taux d'IgE, du nombre d'éosinophiles et de VEMS/taille² étaient différentes, avec une accélération de la diminution du VEMS particulièrement évidente chez les adultes asthmatiques. Chez les cas et les témoins adultes, l'atopie (particulièrement aux allergènes domestiques) était significativement associée au taux d'IgE mais pas au nombre d'éosinophiles. L'association du nombre d'éosinophiles avec le taux d'IgE était évident seulement chez les enfants. Les facteurs environnementaux (tabac, animaux domestiques, vie à la campagne) ne modifiaient pas les associations observées. En conclusion, chacun des phénotypes associés à l'allergie montrait une relation distincte avec l'asthme, avec un rôle différent pour les éosinophiles de celui de l'IgE et de l'atopie. En ce qui concerne les implications cliniques de ce travail, il faut souligner que prendre en compte l'âge et le sexe est essentiel pour la compréhension des interrelations des différents phénotypes allergiques associés à l'état asthmatique.

Il existe un intérêt croissant concernant l'hétérogénéité de l'asthme en relation avec les profils inflammatoires. Nous avons cherché à évaluer les caractéristiques phénotypiques, en particulier la présentation clinique de la maladie

chez les 381 adultes asthmatiques bien caractérisés de l'étude EGEEA en fonction de leur profil inflammatoire. **Quatre profils inflammatoires** sanguins ont été définis à partir de valeurs seuils des comptages d'éosinophiles (EOS) et de neutrophiles (NEU). Les échantillons avec $\text{EOS} \geq 250$ cellules/mm³ ont été classés en EOS+ et ceux avec $\text{NEU} \geq 5000$ cellules/mm³ en NEU+. Les caractéristiques cliniques incluaient des symptômes typiques d'asthme et de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), ainsi que des scores composites quantitatifs de l'activité de la maladie. Nous avons montré (Nadif et al, Thorax 2009) que le profil EOS- (< 250 EOS/mm³) représentait un nombre conséquent d'asthmatiques (56,2%). Les asthmatiques avec un profil EOS+ avaient des IgE plus élevées, un VEMS plus bas et présentaient un asthme plus actif que ceux avec un profil EOS-. Parmi les EOS-, l'inflammation neutrophilique (NEU+) était liée à une réponse positive au tests cutanés moins fréquente (OR, 0,44 ; IC 95%, 0,20-0,96). Parmi les EOS+, l'inflammation neutrophilique n'expliquait pas l'asthme actuel ou l'activité de l'asthme, et était significativement liée aux symptômes nocturnes (OR, 5,21; IC 95%, 1,44-18,8) indépendamment de l'âge, du sexe, du tabac et du traitement par corticoïdes inhalés. Chez les asthmatiques non fumeurs, les symptômes de BPCO, en particulier l'expectoration chronique étaient plus fréquents chez ceux avec une inflammation neutrophilique, indépendamment de l'inflammation éosinophilique (OR, 2,35; IC 95%, 1,08-5,10). En conclusion, en plus de l'éosinophilie, l'inflammation neutrophilique évaluée dans le sang est liée à des caractéristiques spécifiques de l'asthme. Considérer simultanément l'inflammation éosinophilique et neutrophilique peut contribuer à mieux comprendre cette maladie complexe.

Bien que l'asthme non contrôlé reste fréquent, les **déterminants du contrôle de l'asthme** ont été peu étudiés. Nous avons cherché à estimer la distribution et les caractéristiques phénotypiques du contrôle de l'asthme dans 2 groupes de sujets selon leur utilisation de corticoïdes inhalés (CI) dans les 12 derniers mois dans l'étude EGEEA. Pour cette étude, 501 asthmatiques adultes ayant participé au suivi de l'étude EGEEA ont été inclus. Le contrôle de l'asthme a été évalué à partir de réponses à des questions reflétant le contrôle de l'asthme, comme défini dans les recommandations établies par le Global Initiative for Asthma en 2006. Les facteurs étudiés étaient l'âge, le sexe, le niveau d'étude, l'indice de masse corporelle, le tabagisme actif et passif, la sensibilisation allergénique, les IgE totales, la rhinite, la toux chronique/crachats et l'âge de début d'asthme. Les analyses ont été stratifiées sur l'utilisation de CI. Nous avons montré (Siroux et al, J Allergy Clin Immunol 2009) que l'asthme non contrôlé était plus fréquent chez les asthmatiques utilisant des CI (27.6%, 35.0%, et 37.4% avaient un asthme contrôlé, partiellement contrôlé, non contrôlé respectivement) comparativement aux asthmatiques n'ayant pas utilisé de CI (60.0%, 23.9%, and 16.1%, respectivement). Chez les utilisateurs de CI, la toux chronique/crachats et le sexe féminin étaient indépendamment associés au non contrôle de l'asthme. Chez les non utilisateurs de CI, les IgE totales et la sensibilisation aux moisissures étaient associés au non contrôle de l'asthme. Le tabac et la rhinite n'étaient pas associés au contrôle de l'asthme. En conclusion, le niveau de contrôle optimal de l'asthme restait non atteint pour la majorité des asthmatiques dans cette étude. Les facteurs associés au non contrôle de l'asthme étaient différents chez les utilisateurs de CI (toux chronique/crachats et sexe féminin) et les non utilisateurs de CI (taux d'IgE totales élevé et sensibilisation aux moisissures).

Facteurs environnementaux

Il existe des preuves quant au rôle néfaste de la pollution atmosphérique sur l'asthme, mais les **effets de la pollution sur la sévérité de l'asthme** n'ont pas été identifiés. Nous avons cherché à évaluer la relation entre la sévérité de l'asthme des douze derniers mois et les concentrations de pollution estimées à l'adresse résidentielle. La sévérité de l'asthme des douze derniers mois a été estimée par deux méthodes complémentaires parmi 328 adultes asthmatiques de l'étude EGEEA examinés entre 1991 et 1995. Le score de sévérité à 4 classes intégrait des événements cliniques et le type de traitement. Le score d'asthme à 5 items était basé uniquement sur la survenue de symptômes. Les concentrations de dioxyde d'azote (NO₂), de dioxyde de soufre (SO₂) et d'ozone (O₃) ont été attribuées à chaque adresse résidentielle à l'aide de deux méthodes. La première était basée sur les mesures de la station la plus proche. La seconde consistait en un modèle spatial utilisant des interpolations géostatistiques et attribuant les concentrations à l'adresse géocodée (1998). Nous avons montré (Rage et al. Occ Environ Med 2009) qu'un score de sévérité plus élevé était significativement associé à la moyenne estivale d'ozone d'avril à septembre (O₃-8hr) et au nombre de jours (O₃-jours) où la moyenne des 8 heures

dépassait le seuil de 110 $\mu\text{g.m}^{-3}$ d'ozone (pour une augmentation de 36 jours d'O₃-jours - équivalent à un interquartile range - l'odds ratio (intervalle de confiance 95%) était de 2,22 (1,61-3,07). L'ajustement sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, l'exposition professionnelle et le niveau d'étude ne modifiait pas les résultats. Les deux méthodes d'estimation de l'exposition à la pollution et les deux scores de sévérité montraient les mêmes résultats. Le SO₂ était associé à la sévérité, mais la relation devenait significative seulement avec l'approche modélisée. En conclusion, les associations observées entre la sévérité de l'asthme et la pollution atmosphérique, en particulier l'ozone, étayaient l'hypothèse que la pollution atmosphérique à des niveaux inférieurs aux recommandations augmente la sévérité de l'asthme.

Les effets de l'exposition à la pollution atmosphérique sur la réponse des IgE chez les asthmatiques a fait l'objet de peu de travaux. Nous avons étudié les relations entre les concentrations de **pollution atmosphérique et les taux d'IgE** totales parmi les adultes asthmatiques. L'étude a porté sur les 369 adultes asthmatiques de l'étude EGEA, ayant à la fois une mesure des IgE totales sériques et une estimation des concentrations de pollution. Des modèles géostatistiques ont été réalisés avec une résolution de 4km sur 4km pour estimer l'exposition individuelle à la pollution atmosphérique. Les concentrations annuelles d'ozone (O₃), de dioxyde d'azote (NO₂), de dioxyde de soufre (SO₂) et de particules de diamètre inférieur ou égal à 10 μm (PM₁₀), ainsi que les concentrations estivales d'ozone ont été attribuées à l'adresse résidentielle des sujets. Nous avons montré (Rage et al. Allergy 2009) que la moyenne géométrique des IgE totales était de 161 UI.mL⁻¹ et les concentrations moyennes d'ozone étaient de $44.9 \pm 9.5 \mu\text{g.m}^{-3}$. Les concentrations d'ozone étaient positivement associées aux IgE totales et une augmentation de 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ d'ozone entraînait une augmentation de 20,4% (IC 95% = 3,0-40,7) du taux d'IgE totales. L'ajustement sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et le fait d'avoir vécu au moins un an à la campagne ne modifiait pas les résultats, et une augmentation de 19,1% (2,4-38,6) du taux d'IgE totales était alors observée. L'association négative observée entre les niveaux de NO₂ et d'IgE totales disparaissait après avoir inclus l'ozone dans les modèles. Ni le SO₂ ni les PM₁₀ n'étaient associés aux IgE totales. En conclusion, les résultats suggèrent que l'ozone ou d'autres polluants associés pourraient augmenter les taux d'IgE chez les adultes asthmatiques.

En ce qui concerne les facteurs de **l'environnement domestique**, l'étude des effets de l'exposition au chat est un défi, en raison du caractère paradoxal (protecteur) que l'exposition peut avoir en fonction de la période d'exposition. Chez les adultes, il y a peu d'information concernant la **tolérance au chat**, qui peut être reflétée par un taux élevé d'IgG4 sans sensibilisation IgE. Une exposition précoce au chat peut jouer un rôle critique. Nous avons cherché à évaluer chez les adultes l'association des IgG4 et des IgE à Fel d 1, de la réponse aux test cutanés au chat et des symptômes liés aux expositions aux animaux domestiques en fonction de l'exposition au chat, en considérant la période d'exposition. La réponse aux tests allergiques cutanés au chat, les IgE et IgG4 spécifiques à Fel d 1 ont été évaluées chez 167 asthmatiques recrutés dans des services de pneumologie (âgés de 40 ans en moyenne) de l'étude EGEA. L'exposition dans l'enfance et/ou actuelle au chat ont été évaluées de façon retrospective. Nous avons montré (Oryszczyn et al. Clin Experim Allergy, 2009) que les taux d'IgG4 étaient augmentés en relation avec l'exposition actuelle au chat (0.53 vs 0.09 ng/ml; $p < 0.001$) et plus élevés chez les femmes que chez les hommes. La période d'exposition au chat était significativement associée au taux d'IgE à Fel d 1, au profil de IgE/IgG4 et à la taille de la papule au chat. Les valeurs les plus basses d'IgE à Fel d 1, de papule au chat, des symptômes nasaux ou respiratoires liés aux animaux étaient observées chez ceux avec à la fois une exposition dans l'enfance et actuelle, de même que le plus fort pourcentage de sujets IgE-/IgG4+ observé chez 1.4%, 4.0%, 38.1% et 12.5% chez ceux avec des expositions respectivement dans l'enfance/actuelle -/-, +/-, +/+ et -/+. En conclusion, les adultes asthmatiques exposés au chat depuis l'enfance présentaient un profil immunologique avec des taux élevés d'IgG4 et bas d'IgE. Une exposition continue peut maintenir un état de tolérance immunologique au chat.

Facteurs génétiques

Actuellement, il y a débat sur la façon dont l'asthme devrait être défini afin de progresser dans la compréhension des mécanismes sous-jacents à cette maladie. Nous avons cherché à construire des **scores quantitatifs d'asthme et de sévérité d'asthme**, puis à évaluer si l'utilisation de phénotypes plus fins de la maladie pouvait faciliter l'identification de régions chromosomiques contenant des gènes de susceptibilité. Un criblage du génome a été effectué dans 110 familles

avec ≥ 2 germains asthmatiques ($n=508$)). Les phénotypes étudiés étaient 1) un score de sévérité de l'asthme évalués parmi les asthmatiques en combinant des données cliniques et de traitement, 2) le volume expiratoire maximum seconde (VEMS) et 3) un score d'asthme incluant les asthmatiques et les non-asthmatiques et représentant le spectre de la maladie. Nous avons montré (Bouzigon et al. Eur Respir J 2007) une liaison génétique du score d'asthme avec la région 18p11 ($p=0,0004$), une nouvelle région non détectée par un précédent criblage du génome de l'asthme analysé en trait binaire. Des signaux de liaison génétique potentielle étaient mis en évidence dans la région 2p23 avec le score de sévérité d'asthme ($p=0,002$) et dans trois autres régions avec le VEMS : 1p36 ($p=0,004$), 2q36 ($p=0,003$) et 6q14 ($p=0,003$). De plus, le VEMS semblait n'avoir aucun déterminant génétique en commun avec les scores d'asthme et de sévérité d'asthme. En conclusion, les scores quantitatifs d'asthme et de sévérité d'asthme ont permis de mettre en évidence de nouvelles régions de liaison génétique et ont ainsi montré l'intérêt de considérer ces phénotypes dans de futures études génétiques.

Un criblage du génome conduit dans 295 familles françaises de l'étude EGEA, avait permis de détecter une liaison génétique de la **région chromosomique 1p31** à la fois avec **l'asthme et avec la rhinite allergique (RA)** et encore plus significativement avec l'asthme associé à la RA. Nous avons cherché à déterminer formellement si la région 1p31 était liée à la fois à l'asthme et à la RA ou si elle était spécifiquement liée à la co-morbidité de l'asthme associé à la RA. Pour cela, nous avons appliqué dans les 295 familles EGEA deux méthodes statistiques différentes : le Triangle Test Statistic (TTS) et le Predivided Sample test (PST), pour rechercher une hétérogénéité de liaison génétique avec la région 1p31 selon que l'affection était définie soit par la présence des deux maladies (asthme associé à la rhinite) ou par la présence d'une seule maladie (c. a. d. 'asthme seul', 'RA seule' ou 'asthme seul ou RA seule'). Nous avons montré (Dizier et al. Hum Hered 2007) qu'alors aucune hétérogénéité génétique n'était détectée par le TTS entre les phénotypes correspondant à la présence des deux maladies vs. la présence d'une seule maladie, il y avait une forte évidence d'hétérogénéité par le PST ($p=0,00007/0,002$ après correction pour les tests multiples). Il n'y avait pas d'indication de liaison génétique entre la région 1p31 et le phénotype 'une seule maladie', alors qu'une évidence de liaison significative existait avec l'asthme associé à la RA ($p=0,0002/0,0016$ après correction). En conclusion, l'analyse réalisée permet de montrer que la co-morbidité, l'asthme associé à la RA, représente une entité phénotypique, distincte de l'asthme seul et la RA seule, dépendant d'un facteur génétique situé dans la région 1p31.

Des différences selon le sexe des phénotypes associés à l'asthme sont bien connues, mais la place que les facteurs génétiques peuvent jouer pour expliquer ces différences a reçu peu d'attention. Nous avons cherché à caractériser les facteurs génétiques spécifiques à un sexe et à effet pléiotrope influençant quatre phénotypes quantitatifs impliqués dans les principaux mécanismes physiopathologiques principaux de l'asthme : le taux des IgE, une mesure de polysensibilisation (SPTQ), le nombre d'éosinophiles et une mesure de la fonction ventilatoire (VEMS/T2). Des analyses de liaison univariées et bivariées stratifiées selon le sexe ont été effectuées dans 295 familles de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme. Nous avons mis en évidence (Aschard et al. Hum Hered 2009) un QTL spécifique au sexe masculin et à effet pléiotrope avec un niveau de signification pangénomique dans la région 5q31 ($p = 7 \times 10^{-9}$), influençant à la fois VEMS/T2 et SPTQ et un QTL spécifique au sexe féminin à effet pléiotrope dans la région du 11q23 lié au SPTQ et au taux d'IgE ($p= 2 \times 10^{-5}$). Trois autres régions de liaison spécifiques à un sexe ont été détectées pour les éosinophiles (4q24 et 22q13 pour le sexe féminin et 3p25 pour le sexe masculin). De plus, une analyse d'association bivariée de VEMS/T2 et SPTQ effectuées avec des polymorphismes appartenant à des gènes candidats situés dans la région 5q23 chez les hommes a montré une association significative avec 2 snps du gène *IL9*, rs2069885 et rs2069882 ($p=0,02$ et $p=0,002$ respectivement après correction de Bonferroni). Cette étude souligne l'importance de prendre en compte des mécanismes complexes, comme l'hétérogénéité selon le sexe et la pléiotropie afin de mettre en évidence les gènes impliqués dans les caractéristiques phénotypiques de l'asthme.

Interactions gènes environnement

Une étude d'association pan-génomique avait mis en évidence en 2007 une association entre des variants de la région chromosomique 17q21 et une augmentation du risque d'asthme chez des enfants. Afin de mieux comprendre la

relation entre ce locus et la maladie, nous avons recherché des associations entre l'asthme et 36 polymorphismes génétiques (SNPs) de la région 17q21 chez 1511 sujets de 372 familles de l'étude EGEA. Nous avons également testé l'hétérogénéité en fonction de l'âge de début de l'asthme et de l'exposition au tabagisme passif dans la petite enfance. Nous avons montré (Bouzigon et al. N Engl J Med 2008) que 11 SNPs étaient significativement associés avec l'asthme ($P < 0.01$), dont trois (rs8069176, rs2305480 et rs4795400) fortement associés ($P < 0.001$). Une analyse de type " Ordered Subset Analysis " a permis de définir un âge de début d'asthme à 4 ans ou avant pour classer les sujets ayant un asthme à âge de début précoce. L'association avec l'asthme à début précoce était très significative ($P < 10^{-5}$ pour quatre SNPs), alors qu'aucune association n'était trouvée avec l'asthme à début tardif. La prise en compte de l'exposition au tabac passif dans la petite enfance, nous a permis de mettre en évidence une association significative avec l'asthme à début précoce seulement chez les sujets exposés ($P < 5 \times 10^{-5}$ pour six SNPs). Sous le meilleur modèle récessif, le statut homozygote (GG) au SNP le plus fortement associé (rs8069176) confère une augmentation de risque d'un facteur 2,9 comparé aux autres génotypes (AG and AA) dans le groupe des exposés au tabagisme passif ($P = 2.8 \times 10^{-6}$; $P = 0.006$ pour le test d'hétérogénéité de l'effet du SNP sur l'asthme à âge de début précoce entre les groupes exposés et non exposés au tabac passif). En conclusion, cette étude a montré que l'augmentation de risque conférée par les variants génétiques de la région 17q21 était restreinte à un asthme à début précoce et que ce risque était de plus augmenté par l'exposition au tabagisme passif dans l'enfance. Ces résultats permettent de mieux comprendre le rôle fonctionnel des variants de la région 17q21 dans la physiopathologie de l'asthme.

Il a été montré que la vie à la campagne protège de l'asthme, ce qui peut être expliqué par des expositions à des agents microbiens. Nous avons cherché si les polymorphismes mono nucléotidiques (SNPS) dans les gènes de *CD14* et des récepteurs Toll-like (*TLR*) 2, *TLR4* et *TLR9* étaient associés avec l'asthme chez l'adulte, et si ces SNPS modifiaient les associations entre la vie à la campagne et l'asthme. Vingt-cinq SNPS dans les gènes *CD14*, *TLR2*, *TLR4* et *TLR9* ont été génotypés chez les sujets adultes de l'étude EGEA. Nous avons conduit une analyse cas-témoins chez des sujets non apparentés (239 avec asthme et 596 sans asthme) et une étude d'association familiale (FBAT) dans 192 familles recensées par un proposant asthmatique. Nous avons montré (Smit et al. Am J Respir Crit Care Med 2009) que l'allèle *TLR2*+596 C était associé à un risque augmenté d'asthme tant dans l'étude cas témoins que dans les analyses familiales (sous un modèle dominant, avec un odds ratio (OR) de 1.91 et un intervalle de confiance à 95 % (IC) 1.34-2.72, $P = 0.0003$; statistique Z de FBAT = 2.48, $p = 0.01$). Chez les sujets avec des tests allergiques cutanés positifs, l'allèle *CD14*-260C était lié négativement à l'asthme (modèle additif, OR=0.66; IC 0.48-0.91). Des interactions gènes environnement significatives entre la variation dans les gènes *CD14* et *TLR* avec la vie à la campagne dans l'enfance ont été trouvées pour dix SNPs. Chez les sujets avec tests allergiques cutanés positifs porteurs de *CD14*-260CC, la vie la campagne protégeaient de l'asthme (OR, 0.32; 95% IC 0.12-0.85), alors que la vie à la campagne n'était pas associée avec l'asthme chez les sujets atopiques porteurs de *CD14*-260 T (OR 1.11; 95%IC 0.65-1.90) (interaction gene environnement $P < 0.05$). En conclusion, des SNPS de *TLR2* et *CD14* étaient associés avec l'asthme et l'asthme atopique respectivement. De plus, des SNPS de *CD14*, *TLR2*, *TLR4* et *TLR9* modifiaient les associations entre la vie à la campagne et l'asthme.

Perspectives

Les perspectives de l'étude incluent le développement de recherches approfondies sur des marqueurs biologiques (contrat ANR- CES BIO2NEA), sur les facteurs environnementaux, notamment au sein du consortium européen ESCAPE sur la pollution atmosphérique, et sur le plan génétique au sein du consortium européen GABRIEL. La mise en place d'études d'interaction gènes environnement approfondies sur les données françaises en collaboration avec des consortium internationaux représente un des défis de la période à venir.

Cofinancements

L'étude EGEA (<http://ifr69.vjf.inserm.fr/~egeanet>) a bénéficié depuis son démarrage en 1991 de nombreux contrats et les travaux décrits ci-dessus ont été financés, outre le contrat ANR-SEST par des contrats de l'AFSSET, ANR-CEBS, MSD, PHRC Ile de France et Grenoble, Ga2len (Global Allergy and Asthma European Network of Excellence), Gabriel (EU)

Publications ayant bénéficié du contrat ANR-SEST 2005

1. Aschard H, Bouzigon E, Corda E, Ulgen A, Dizier MH, Gormand F, Lathrop M, Kauffmann F, Demenais F, on behalf of the EGEE cooperative group. Sex-specific effect of IL9 polymorphisms on lung function and polysensitization. *Genes Immun* 2009 ; 10 : 559-565
2. Aschard H, Guedj M, Demenais F. A two –step multiple-marker strategy for genome-wide association studies. *BMC Proc.* 2007;1 Suppl 1:S134.
3. Bouzigon E, Siroux V, Dizier MH, Lemainque A, Pison C, Lathrop M, Kauffmann F, Demenais F, Pin I. Scores of asthma and asthma severity reveal new regions of linkage in EGEE families. *Europ Respir J* 2007 ; 30 : 253-259 -
4. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J, Chateigner N, Gormand F, Just, Le Moual N, Scheinmann P, Siroux V, Vervloet D, Zelenika D, Pin I, Kauffmann F, Lathrop M, Demenais F. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1985-1994 - Related editorial. Holloway JW, Koppelman GH. 17q21 variants and asthma - questions and answers. *N Engl J Med.* 2008 ;359:1985-94
5. Dizier MH, Bouzigon E, Guilloud-Bataille M, Genin E, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Demenais F. Evidence for a locus in 1p31 region specifically linked to the co-morbidity of asthma and allergic rhinitis in the EGEE study. *Hum Hered* 2007 ; 63:162-167
6. Nadif R, Siroux V, Oryszczyn MP, Ravault C, Pison C, Pin I, Kauffmann F on behalf of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEE). Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns. *Thorax* 2009 ;64:374-80. Related editorial : Gibson PG. Tackling asthma phenotypes in community studies. *Thorax* 2009; 64:369-370
7. Nadif R, Monier F, Boussaha M, Le Moual N, Matran R, Bousquet J, Pin I, Lathrop M, Kauffmann F, Demenais F, Bouzigon E. Evidence for interactive effects of smoking and asthma status on associations between *NOS1 NOS2A NOS3* genetic variants and FeNO or eosinophil levels in the EGEE study. *American Society of Human genetics, Hawaii, October 2009*
8. Oryszczyn MP, Van Ree R, Maccario J, Nadif R, Kauffmann F in behalf of the EGEE cooperative group. Cat sensitization according to cat window of exposure in adult asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2009 ; 39 : 1515-1521.
9. Rage E, Jacquemin, Nadif R, Oryszczyn MP, Siroux V, Aguilera I, Kauffmann F, Künzli N on behalf of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEE). Total serum IgE levels are associated with ambient ozone concentration in asthmatic adults. *Allergy* 2009 ;64 :40-6.
10. Rage E, Siroux V, Künzli N, Pin I, Kauffmann F on behalf of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEE). Air pollution and asthma severity in adults. *Occup Environ Med* 2009 ; 66 : 182-188.
11. Rage E, Siroux V, Le Moual N, Pin I, Kauffmann F. Are asymptomatic airway hyperresponsiveness and allergy risk factors for asthma? A longitudinal study [letter]. *Eur Respir J* 2009 ;33:218-9
12. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson JL, Cracowski JL, Ferran J, Gormand F, Just J, Le Moual N, Morange S, Nadif R, Oryszczyn MP, Pison C, Scheinmann P, Varraso R, Vervloet D, Pin I, Kauffmann F on behalf of the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEE). Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ;184 : 681-687 - Related editorial : Hunninghake GM, Gold DR. Sexual dimorphism : is it relevant to steroid resistance or asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 184 : 688-690
13. Siroux V, Bouzigon E, Dizier MH, Pin I, Demenais F, Kauffmann F on behalf of the EGEE cooperative group. Replication of association between ADAM33 polymorphisms and psoriasis. *Plos one* 2008; 3:e2448 –
14. Smit LAM, Siroux V, Bouzigon E, Oryszczyn MP, Lathrop M, Demenais F, Kauffmann F on behalf of the EGEE cooperative group. *CD14* and Toll-like receptor gene polymorphisms, country living, and asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 179: 363-368
15. Smit LAM, Le Moual N, Anto JM, Bouzigon E, Kromhout H, Pin I, Vermeulen R, Demenais F, Kauffmann F. Occupational exposures increase the risk of cough in asthmatic adults in interaction with *TRPV1* polymorphisms. *European Respiratory Society Meeting Vienna, Austria, September 2009*