



Fondation Jean DAUSSET

CEPH

Instituts  
thématiques

Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Le 16 octobre 2008

## Communiqué de presse

### Identification de marqueurs génétiques

### de prédisposition à l'asthme dans la petite enfance interagissant avec l'exposition au tabac

Des équipes de recherche françaises<sup>1</sup> viennent d'identifier des marqueurs génétiques favorisant l'apparition de l'asthme durant la petite enfance et dont l'effet est renforcé par une exposition précoce au tabac. Ces résultats ont été obtenus dans le cadre de l'étude épidémiologique des Facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (étude EGEA) et sont publiés dans l'édition du *New England Journal of Medicine* du 15 octobre 2008, accompagnés d'un éditorial. L'intérêt majeur de ces découvertes est l'identification d'interactions entre facteurs génétiques et environnementaux qui interviennent à un stade précoce du développement de l'asthme, permettant ainsi de mieux en comprendre les mécanismes physiopathologiques et de conduire au développement de stratégies de prévention ciblées et de nouvelles thérapies. L'identification des interactions gènes-environnement est l'un des enjeux majeurs actuels de la recherche génétique.

L'asthme est une maladie inflammatoire bronchique, complexe et hétérogène dans ses manifestations. Son développement est favorisé par l'association d'une prédisposition génétique et d'une exposition à des facteurs liés à l'environnement et au mode de vie. Plus de 300 millions de personnes en sont atteintes à travers le monde, dont 40 % d'enfants. En France, l'asthme concerne environ 3,5 millions de personnes et occasionne chaque année environ 2 000 décès.

L'étude dont les résultats viennent d'être publiés, porte sur une population de 372 familles françaises incluant 1511 sujets, dont 651 asthmatiques<sup>2</sup>. Les chercheurs ont analysé finement un ensemble de 36 variants génétiques (polymorphismes) situés dans une région du chromosome 17, appelée 17q21, afin de mieux comprendre le rôle de ces variants dans l'apparition de l'asthme et leur relation avec l'exposition environnementale au tabac. Ces travaux font suite à une précédente étude réalisée sur l'ensemble du génome chez des enfants britanniques et allemands. Elle avait caractérisé des variants génétiques dans cette région 17q21, associés à une augmentation du risque d'asthme sans en préciser le mode d'action.

A l'aide de méthodologies statistiques innovantes, les chercheurs ont confirmé l'association de polymorphismes de la région 17q21 avec l'asthme. Ces équipes ont montré que cette association était spécifique de l'asthme apparaissant à l'âge de 4 ans ou avant. Elles ont également mis en évidence une interaction de ces polymorphismes génétiques avec l'exposition au tabac pendant la petite enfance. Les sujets possédant l'une des formes (allèles) des polymorphismes génétiques de la région 17q21 en double exemplaire ont un risque de développer un asthme à âge de début précoce au moins 1,7 fois supérieur à

<sup>1</sup> Un consortium de chercheurs regroupant l'Inserm, la Fondation Jean Dausset-Centre d'Etude du Polymorphisme Humain à Paris, le Centre National de Génotypage (CEA-CNG) à Evry, les Universités d'Evry-Val-d'Essonne et de Paris-Sud 11 et des Centres Hospitaliers Universitaires français de Paris (Necker, Trousseau, Cochin), Grenoble, Lyon, Marseille et Montpellier.

<sup>2</sup> Cette étude multicentrique réalisée à partir de services hospitaliers de cinq villes de France (Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Paris) présente l'avantage d'inclure des cas d'asthme apparus aussi bien dans l'enfance qu'à l'âge adulte et de nombreuses données sur les caractéristiques cliniques des sujets et les facteurs d'exposition environnementale.

celui des sujets possédant l'autre forme de ces polymorphismes. Ce risque est encore plus important (risque augmenté par un facteur d'au moins 2,3 et pouvant atteindre 2,9) quand les sujets sont exposés au tabagisme de leurs parents au cours de leur petite enfance.

Ces résultats permettent de progresser dans la compréhension du rôle des variants génétiques de la région 17q21 dans l'apparition de l'asthme et peuvent conduire à mieux définir les stratégies de prévention de cette maladie et à développer de nouvelles thérapies.

Ces résultats illustrent également la puissance des études génétiques à haut débit, capables d'analyser des centaines de milliers de marqueurs génétiques sur l'ensemble du génome chez des dizaines de milliers de sujets, pour identifier les gènes de prédisposition dans des pathologies ayant un fort impact en santé publique. La caractérisation des facteurs de susceptibilité génétique à l'asthme se poursuit actuellement dans le cadre d'études encore plus larges qui rassemblent les données de différentes études au niveau mondial. La Fondation Jean Dausset, le Centre National de Génotypage du CEA et l'Inserm participent à cette étude mondiale.

#### **Références de l'article :**

##### **“Effect of 17q21 Variants and Smoking Exposure in Early-Onset Asthma”**

Emmanuelle Bouzigon, M.D., Ph.D, Eve Corda, M.S., Hugues Aschard, M.S., Marie-Hélène Dizier, Ph.D., Anne Boland, Ph.D., Jean Bousquet, M.D., Ph.D., Nicolas Chateigner, M.S., Frédéric Gormand, M.D., Jocelyne Just, M.D., Ph.D., Nicole Le Moual, Ph.D., Pierre Scheinmann, M.D., Valérie Siroux, Ph.D., Daniel Vervloet, M.D., Diana Zelenika, Ph.D., Isabelle Pin, M.D., Francine Kauffmann, M.D., Mark Lathrop, Ph.D, and Florence Demenais, M.D.

Inserm, Unité 794, Paris (E.B., E.C., H.A., N.C., F.D.); Fondation Jean Dausset-Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH), Paris (E.B., E.C., H.A., N.C., M.L., F.D.); Université d'Evry, Evry (E.B., H.A., N.C., F.D.); Inserm, Unité 535, Villejuif (M.-H.D.); Université Paris-Sud 11, Villejuif (M.-H.D., N.L.M., F.K.); Commissariat à l'Energie Atomique, Institut de Génomique, Centre National de Génotypage, Evry (A.B., D.Z., M.L.); Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier (J.B.); Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite (F.G.); Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Paris (J.J.); Inserm, Unité 780, Villejuif (N.L.M., F.K.); Hôpital Necker, Paris (P.S.); Inserm Unité 823, Grenoble (V.S., I.P.); Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille (D.V.); and Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble (I.P.)

**L'UMR-794 Inserm-Université d'Evry « Méthodologie statistique et épidémiologique des maladies multifactorielles »**, localisée au sein de la Fondation Jean Dausset-CEPH, est engagée dans un programme de recherche qui vise à identifier les gènes et les interactions gènes-environnement impliqués dans le déterminisme des maladies humaines. Ce programme associe des études de génétique épidémiologique de différentes pathologies (asthme, cancers, maladies neuro-psychiatriques), des recherches en méthodologie statistique pour optimiser la détection des gènes et modéliser leurs effets et leurs relations avec les facteurs de l'environnement et des approches de génétique des populations pour mieux comprendre l'origine et la dissémination des variations génétiques au sein des populations humaines. Cette unité est impliquée dans de nombreux consortiums nationaux, européens et internationaux pour la mise en œuvre d'approches de génétique statistique, épidémiologique et des populations.

**Le Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH)**, créé en 1984 et devenu **Fondation Jean Dausset - CEPH** en 1993, a joué un rôle historique majeur au niveau international en démontrant la faisabilité du programme international Human Genome Project. Son activité a été centrée en 2005 sur la préparation et la distribution de matériels biologiques avec la mise en place d'un centre de ressources biologiques à grande échelle, et l'analyse et la distribution de données avec le développement d'une plate-forme de bioinformatique et d'analyses statistiques. La Fondation Jean Dausset-CEPH est partenaire du Programme National en Génomique du Cancer de l'INCa, et de plusieurs programmes européens, dont un grand programme sur l'asthme.

**Le Centre National de Génotypage (CNG)**, créé en 1997 sous forme d'un Groupement d'Intérêt Public rassemblant le CEA, le CNRS, l'INRA et l'Inserm, et qui a été intégré au CEA en 2007 à travers la création de l'Institut de Génomique, joue un rôle de premier plan en France et au niveau international dans la recherche génétique. Le CNG est le plus grand centre de génotypage en Europe. Ces études génétiques ont permis d'identifier des mécanismes moléculaires qui sont à la base de la physiopathologie de maladies comme l'asthme, la maladie de Crohn (maladie inflammatoire chronique de l'intestin), les maladies cardiovasculaires et les maladies infectieuses. Elles ouvrent des perspectives nouvelles pour le développement d'outils diagnostiques et d'approches thérapeutiques nouvelles. Ces travaux ont permis d'identifier des gènes pouvant modifier la sévérité de certaines maladies, notamment pour le cancer du poumon dans le cadre du Programme National en Génomique du Cancer de l'INCa.

**L'Etude épidémiologique des Facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (étude EGEA)** est centrée sur l'identification des facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans l'asthme et dans des phénotypes associés à cette maladie. Cette étude, réalisée à partir de services hospitaliers de 5 villes de France (Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Paris), a permis le recueil de nombreuses données cliniques, biologiques et de facteurs liés à l'environnement (exposition au tabac, aux allergènes, à des facteurs nutritionnels, professionnels, mode de vie...) dans

une collection de 372 familles (comprenant 1511 sujets dont 651 asthmatiques à la fois adultes et enfants). Cette étude regroupe des équipes de génétique et d'épidémiologie de l'Inserm et Universités associées (Evry, Paris-Sud 11), de la Fondation Jean Dausset-CEPH et du CEA/CNG et des cliniciens de sept centres hospitaliers au niveau national. L'étude EGEA a déjà conduit à 44 publications et à plus de 100 communications dans des congrès internationaux. Cette étude contribue à des consortiums et réseaux d'excellence européens (consortium européen GABRIEL, réseau d'excellence européen GA<sup>2</sup>LEN).

**Contact chercheur :**

Dr. Florence Demenais

Unité Inserm 794, Fondation Jean-Dausset-CEPH, 27 rue Juliette Dodu, 75010 Paris, France

[florence.demenais@inserm.fr](mailto:florence.demenais@inserm.fr)

**Contacts presse :** Damien Larroque - 01 64 50 20 97 - [damien.larroque@cea.fr](mailto:damien.larroque@cea.fr)

Anne Mignot - 01 44 23 60 73 - [anne.mignot@inserm.fr](mailto:anne.mignot@inserm.fr)