

Génétique de l'asthme et de l'atopie

par Pascal Demoly, Jean Bousquet

Maladies Respiratoires, INSERM U454, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier Cedex 5. Tél. : 04 67 29 24 77 – Fax : 04 67 04 27 08 – E.Mail: demoly@montp.inserm.fr

Reçu le 3 janvier 2000

RÉSUMÉ

Asthme et atopie sont des maladies à composante héréditaire, polygéniques où l'environnement joue un rôle important. L'implication de plusieurs gènes a été évoquée. L'amélioration des outils statistiques et moléculaires a permis de localiser de nombreux gènes

dits de susceptibilité, de ces maladies, et notamment en 5q31.1, 6p21.3, 11q13, 12q15, 14q11.1 et 16p12. Les recherches se poursuivent afin de localiser plus finement ces gènes (et d'autres encore) et de les utiliser à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques.

SUMMARY Genetics of asthma and atopy

The genetics of asthma and atopy has made tremendous progresses over the last couple of years. It has been known for ages that allergies and asthma are concentrating within families. Modern genetics has pinpointed some gene areas such as 5q31.1, 6p21.3, 11q13, 12q15, 14q11.1 and 16p12. Much of

the information available today has been fragmentary and not always confirmed. Alleles at multiple loci are likely to be involved and the ultimate picture is most likely determined by many genetic and environmental factors.

INTRODUCTION

Le facteur de risque prédisposant le plus au développement de l'asthme et de l'atopie est de loin l'existence de cas identiques dans la famille. Cette notion de concentration familiale est connue depuis longtemps, mais ce n'est que récemment que les progrès des outils statistiques et moléculaires de la génétique, ont permis d'appréhender certains gènes dits de susceptibilité de ces maladies complexes et hétérogènes (Demoly *et al.*, 1997 et Blumenthal & Bjökstén 1997). L'interaction de facteurs environnementaux et génétiques aboutit à une extrême hétérogénéité reflétant certainement la réalité clinique, puisque aucun asthmatique ni aucun atopique n'est absolument identique à un autre. La génétique de l'asthme et de l'atopie est un domaine de recherche fondamentale en progression constante et de nombreux gènes de susceptibilité ont été localisés ces cinq dernières années (Tableau).

DÉFINITION DES PHÉNOTYPES

Une des principales difficultés de l'étude des maladies polygéniques, telles que l'asthme et l'atopie, est celle de la définition des phénotypes (Demoly *et al.*, 1997). Le diagnostic d'asthme est un diagnostic clinique et aucun stigmate n'est absolu. Des marqueurs de la maladie ont été choisis, associant une histoire clinique compatible

et/ou la présence d'un trouble ventilatoire obstructif amélioré après inhalation de bronchodilatateurs et/ou la présence d'une hyperréactivité bronchique (HRB) non spécifique à l'histamine ou aux dérivés de l'acétylcholine. Tandis que l'allergie est un mécanisme de physiopathologie immunologique, l'atopie désigne la prédisposition héréditaire à souffrir d'allergies procédant d'une réactivité immunologique particulière aux antigènes et résultant en la sécrétion d'immunoglobulines (Ig) E chez certains sujets qui se sensibilisent par voie muqueuse vis-à-vis d'allergènes de l'environnement. Le diagnostic d'atopie se fonde sur des arguments cliniques (rhino-conjonctivite allergique, asthme allergique ou dermatite atopique) et des tests cutanés positifs (à au moins 1 ou 2 pneumallergènes) et/ou des IgE totales et/ou spécifiques élevées. Le diagnostic de rhinite est fondé sur la présence d'au moins 2 signes cliniques évocateurs (éternuements/prurit nasal, rhinorrhée, obstruction nasale) plus d'une heure par jour en dehors de tout épisode viral.

ÉTUDES FAMILIALES ET DE POPULATIONS

Les études d'agrégation

Les études d'agrégation familiale, pour la rhinite allergique, la dermatite atopique, l'asthme et l'HRB, sont formelles : il existe une agrégation familiale de ces phé-

TABLEAU I. – Les principaux gènes de susceptibilité à l'asthme et à l'atopie.

| Régions chromosomiques | Gènes candidats | Phénotypes associés | Auteurs | Type d'étude |
|------------------------|-----------------|----------------------------|---------------------|--------------|
| 1q | | HRB | Postma, 1998 | PG, CG |
| 2q33 | | Asthme | Ober, 1997 | PG, CG |
| 2q | | HRB, TC | Postma, 1998 | PG, CG |
| 3 | | HRB, IgE, éosino | Postma, 1998 | PG, CG |
| 4 | | HRB | Daniels, 1996 | PG, CG |
| | | IgE, éosino | Postma, 1998 | PG, CG |
| 5p15 | | Asthme | Ober, 1997 | PG, CG |
| | | IgE | Postma, 1998 | PG, CG |
| 5q31.1-q33.1 | IL4 | IgE totales | Marsh, 1994 | SP, EL |
| | IL9, IL4 | IgE totales | Doull, 1996 | EL |
| | | Asthme | Meyers, 1994 | SP, EL |
| | | HRB | Postma, 1995 | SP, EL |
| 5q23-31 | | HRB, IgE | Postma, 1998 | PG, CG |
| 6p21.3 | HLA-D | Asthme | Ober, 1997 | PG, CG |
| | | IgE spécifiques | Marsh, 1981 | OR |
| | | IgE totales, éosino | Daniels, 1996 | PG, CG |
| | | éosino | Postma, 1998 | PG, CG |
| 6p21.3-23 | | Asthme | Ober, 1997 | PG, CG |
| 7 | | IgE totales, éosino, HRB | Daniels, 1996 | PG, CG |
| 11p15 | | Asthme | Ober, 1997 | PG, CG |
| 11q13 | FcεRIβ | IgE totales, HRB | Doull, 1996 | EL |
| | FcεRIβ | Atopie | Cookson, 1989 | LS, EL |
| | FcεRIβ | IgE totales, TC, asthme | Daniels, 1996 | PG, CG |
| | FcεRIβ | Asthme, HRB | van Herwerden, 1995 | SP, EL |
| 12q15-24.1 | IFNγ | IgE totales, asthme | Barnes, 1996 | |
| 12q14-24.2 | | Asthme | Ober, 1997 | PG, CG |
| | | IgE | Postma, 1998 | PG, CG |
| 13 | | Atopie | Daniels, 1996 | PG, CG |
| 13q21.3-qter | | Asthme | Ober, 1997 | PG, CG |
| 14q11.1 | TCRα/δ | IgE spécifiques | Moffatt, 1994 | SP, EL |
| 14q11.2-13 | | Asthme | Ober, 1997 | PG, CG |
| | | éosino | Postma, 1998 | PG, CG |
| 16p | | IgE totales, HRB, asthme | Daniels, 1996 | PG, CG |
| 16p12 | IL4R | IgE totales et spécifiques | Deichmann, 1998 | SP, EL |
| | | éosino | Postma, 1998 | PG, CG |
| 17p11.1-q11.2 | | Asthme | Ober, 1997 | PG, CG |
| | | IgE | Postma, 1998 | PG, CG |
| 19q13 | | Asthme | Ober, 1997 | PG, CG |
| 21q21 | | Asthme | Ober, 1997 | PG, CG |

éosino : hyperéosinophilie; HRB : hyperréactivité bronchique; TC : tests cutanés; Pol : polymorphisme génique; PG : en population générale; CG : criblage du génome; OR : odd ratio (études d'association); EL : étude de liaison; SP : sib-pair (études de fratries); LS : Lod-score.

notypes. Ainsi, dans un travail prospectif récent sur 20 ans chez 1 177 enfants, les auteurs ont observé que 11,5 % des enfants sans parent asthmatique développent un asthme contre 1/3 si l'un des parents est asthmatique et 1/2 si les deux parents le sont (Burrows *et al.*, 1995).

Les études de ségrégation

Les études de ségrégation, pour l'asthme, l'HRB et l'atopie sont discordantes mais pas contradictoires, retrouvant un mode de transmission tantôt monogénique autosomique dominant (Cooke & Van der Veer, 1916), tantôt polygénique autosomique récessif. Cookson et Hopkin ont par exemple montré en 1988 que l'atopie se transmettait selon un mode héréditaire autosomique dominant maternel (Cookson & Hopkin, 1988), alors que d'autres auteurs (Martinez *et al.*, 1994 et Meyers *et al.*, 1994) soulignèrent l'influence de plusieurs gènes, dont un gène majeur transmis selon un mode respectivement

autosomique codominant et autosomique récessif. Les études familiales de ségrégation se poursuivent actuellement dans différents pays du monde (et notamment en France avec l'étude EGEA) car elles permettent les études de génétiques moléculaires, seules capables d'approcher physiquement des gènes de susceptibilité de la maladie.

ÉTUDES MOLÉCULAIRES

L'approche des gènes candidats

Six régions géniques de susceptibilité ont ainsi été localisées : en 5q31.1q33.1 (contenant les gènes du "cluster" de l'interleukine 4 ou IL4) (Marsh *et al.*, 1994), 6p21.3 (contenant les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité HLA D et le gène du TNFα) (Marsh *et al.*, 1981), 11q13 (contenant le gène de la chaîne β du

récepteur de forte affinité pour les IgE ou FcεRIβ) (Cookson *et al.*, 1989), 12q15-q24.1 (contenant le gène de l'interféron γ ou IFNγ) (Barnes *et al.*, 1996), 14q11.1 (contenant un des gènes du récepteur T ou TCRα/δ) (Moffatt *et al.*, 1994) et 16p12 (contenant le récepteur à l'IL4) (Deichmann *et al.*, 1998).

Marsh *et al.* (1994) ont les premiers décrit en 1994 une association entre des marqueurs en 5q31.1 et la présence d'un taux élevé d'IgE sériques à partir de 11 familles Amish. Cette étude a été confirmée par d'autres équipes. Le travail de Postma *et al.* (1995) a apporté des informations complémentaires en retrouvant un lien génétique entre l'HRB à l'histamine et des marqueurs en 5q31.q33 (apparemment séparés de ceux contrôlant la synthèse des IgE). Un travail identique, mais réalisé dans la population générale (Doull *et al.*, 1996), confirme ces données pour les IgE. Un gène candidat serait ainsi situé près des gènes de l'IL4, l'IL-13, l'IL-5, l'IRF1 (interferon releasing factor 1), l'IL-9, les récepteurs β-adrénérgiques et aux glucocorticoïdes. Six millions de paires de bases ont été clonées et les études de « marche » sur le gène entreprises.

A partir d'une définition biologique large de l'atopie et de 20 familles informatives, Cookson et Hopkin ont localisé en 1989 (Cookson & Hopkin, 1989) un gène sur le chromosome 11q12-13. La chaîne β du récepteur de forte affinité aux IgE (FcεRI-β), se trouve dans cette région et un lien statistique entre atopie et FcεRI-β a été enregistré. Deux variants ont ensuite été décrits : tout d'abord une substitution de la leucine en position 181 en isoleucine (variant FcεRI-β-Leu181) et une substitution de l'acide glutamique en position 237 en glycine (variant FcεRI-β-E237G). Bien que leur fonction biochimique ne soit pas clairement établie, leur présence expose à un risque accru d'atopie. Leur fréquence dans une population générale d'Australie est respectivement de 4,5 % et 5,3 %. Ces travaux ont été tout d'abord très controversés, mais les discordances pouvaient être expliquées par l'hétérogénéité clinique et génétique de l'asthme et de l'atopie, et l'exposition différente aux facteurs environnementaux des sujets étudiés, car au moins trois équipes différentes ont depuis confirmé leurs résultats avec des liens statistiques avec les phénotypes associés de l'asthme et de l'atopie. Des polymorphismes dans le promoteur du gène du TNFα (notamment en -308) et dans le premier intron de la lymphotoxine α sont également plus fréquemment retrouvés chez les sujets asthmatiques (Albuquerque *et al.*, 1998).

Une association a enfin été décrite entre des marqueurs sur la chaîne α du TCR (récepteur T) des lymphocytes (localisée sur le chromosome 14) et la sensibilisation à Der p1 (allergène majeur de *Dermatophagoides pteronissimus*), Fel d1 (allergène majeur du Chat) et aux graminées, dans des familles informatives anglaises et australiennes (Moffatt *et al.*, 1994).

L'approche de criblage du génome

Deux études ont été ainsi publiées dans l'asthme et l'atopie, d'autres ont été communiquées à divers congrès.

La première (Daniels *et al.*, 1996), sur 80 familles australiennes et 77 familles anglaises sélectionnées par l'atopie (score de tests cutanés positifs aux acariens et pollens de graminées ou d'IgE spécifiques ou totales élevées) a permis à Daniels *et al.* en 1996 d'enregistrer une association entre certains phénotypes et des marqueurs sur les chromosomes 4 (avec l'HRB), 6 (avec les IgE totales et l'hyperéosinophilie), 7 (avec les IgE totales, l'hyperéosinophilie et l'HRB), 11 (avec les IgE totales, les tests cutanés et l'asthme), 13 (avec le score d'atopie), et 16 (avec les IgE totales, l'HRB et l'asthme). Une deuxième étude en 1997, américaine portant sur 140 familles et concernant 3 ethnies différentes (africains, hispaniques et caucasiens) a sélectionné des familles selon la présence d'au moins deux asthmatiques dans la fratrie (asthme défini par au moins 2 symptômes ou signes compatibles tels que toux, dyspnée et sibilances ou hyperréactivité bronchique non spécifique à la méthacholine, ou encore trouble ventilatoire obstructif amélioré de plus de 15 % après inhalation de bronchodilatateurs). En criblant le génome de ces sujets avec 360 marqueurs différents, les auteurs retrouvèrent une association avec l'asthme dans 6 régions jusque là non suspectées : 5p15 et 17p11.1-q11.2 chez les afro-américains, 11p15 et 19q13 chez les caucasiens, 2q33 et 21q21 chez les hispaniques. Ils confirmèrent une association pour 5 régions déjà connues : 5q23-31, 6p21.3-23, 12q14-24.2, 13q21.3-qter et 14q11.2-13 chez les caucasiens et 12q14-24.2 chez les hispaniques (CSGA *et al.*, 1997). De telles études sont en cours dans d'autres pays du monde (Angleterre, enquête EGEA en France...) et devraient être prochainement publiées.

CONCLUSION

Les données actuelles sont fragmentaires, nécessitant d'être reproduites par d'autres équipes et confirmées dans la population générale. Il faut demeurer prudent (la plupart des données sont à confirmer) et patient (nous sommes encore loin de l'identification physique précise de l'ensemble des gènes de susceptibilité). L'étape finale consistera à modéliser l'interaction de l'ensemble de ces facteurs génétiques avec les facteurs non génétiques (notamment environnementaux) qui conduisent au phénotype asthme.

RÉFÉRENCES

- Albuquerque R. V., Hayden C. M., Palmer L. J. *et al.*, Association of polymorphisms within the tumour necrosis factor (TNF) genes and childhood. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, 28, 578-584.
- Barnes K., Hizawa N., Neely J. *et al.*, Linkage of asthma and total serum IgE concentrations to markers on chromosome 12q: evidence from Afro-Caribbean and Caucasian populations. *Genomics*, 1996, 37, 41-50.
- Blumenthal M. N. & Bjökstén B., Genetics of allergy and asthma. *Investigative studies*. New York : Marcel Dekker Inc., 1997.
- Burrows B., Martinez F. D., Cline M. G. & Lebowitz M.D., The relationship between parental and children's serum IgE and

- asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 52, 1497-1500.
- Cooke R. A. & Van der Veer A., Human sensitization. *J. Immunol.*, 1916, 1, 201-305.
- Cookson W. O. C. M. & Hopkin J. M., Dominant inheritance of atopic immunoglobulin E responsiveness. *Lancet*, 1988, 332, 86-88.
- Cookson W. O. C. M., Sharp P. A., Faux J. A. & Hopkin J. M., Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet*, 1989, 333, 1292-1295.
- Daniels S. E., Bhattacharya S., James A. *et al.*, A genome wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature*, 1996, 383, 247-250.
- Deichmann K. A., Heinzmann A., Forster J. *et al.*, Linkage and allelic association of atopy and markers flanking the IL4-receptor gene. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, 28, 151-155.
- Demoly P., Bousquet J., Pujol J. L. & Michel F. B., Avancées récentes dans la génétique des allergies respiratoires. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1997, 181, 49-59.
- Doull I. J. M., Lawrence S., Watso M. *et al.*, Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, 1280-1284.
- Marsh D. G., Meyers D. A. & Bias W. B., The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 1551-1559.
- Marsh D. G., Neely J. D., Breazeale D. R. *et al.*, Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science*, 1994, 264, 1152-1156.
- Martinez F. D., Holberg C. J., Haloney M., Morgan W. J., Wright A. L. & Taussig L. M., Evidence for mendelian inheritance of serum IgE levels in Hispanic and non-Hispanic white families. *Am. J. Hum. Genet.*, 1994, 55, 555-565.
- Meyers D. A., Postma D. S., Panhuysen C. I. M. *et al.*, Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics*, 1994, 23, 464-470.
- Moffatt M. F., Hill M. R., Cornelis F. *et al.*, Genetic linkage of T-cell receptor α/δ complex to specific IgE responses. *Lancet*, 1994, 343, 1597-1600.
- Postma D. S., Bleecker E. R., Amelung P. J. *et al.*, Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherit with a major gene for atopy. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 894-900.
- The collaborative study on the genetics of asthma, A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nature Genet.*, 1997, 4, 389-392.