

5

Facteurs de susceptibilité génétique dans l'asthme

La prévalence de l'asthme a augmenté au cours de ces vingt dernières années dans les pays industrialisés et est d'environ 10 % dans la population générale en France. L'asthme représente un problème majeur de santé publique et son impact économique est important puisque le nombre de prescriptions médicamenteuses pour asthme a triplé depuis le début des années soixante-dix (Neukirch et coll., 1995). Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la définition de l'asthme. L'asthme dépend de différents mécanismes physiopathologiques complexes et il n'y a pas une maladie asthmatique mais des maladies asthmatiques. Cette hétérogénéité de l'asthme peut être définie selon différents critères : âge de début (asthme de l'enfant/asthme de l'adulte), association avec l'atopie (positivité des tests allergiques vis-à-vis d'allergènes communs), association avec des symptômes ORL, cutanés ou oculaires, sévérité de la maladie, nature des facteurs allergiques, physiques ou chimiques provoquant les crises. L'asthme est associé étroitement à l'hyperréactivité bronchique (HRB) et à l'atopie qui représentent des caractéristiques subcliniques fonctionnelles et biologiques objectivement mesurables et il est essentiel de considérer ces trois phénotypes simultanément pour en élucider les déterminants communs et spécifiques. L'hyperréactivité bronchique correspond à une obstruction bronchique excessive en réponse à des agents physiques, chimiques ou pharmacologiques et peut exister chez des sujets sains avant toute manifestation clinique. L'atopie est définie *stricto sensu* par une réponse positive aux tests cutanés à des pneumallergènes communs, mais regroupe aussi une élévation du taux sérique des immunoglobulines E (IgE) totales et spécifiques. L'atopie est accompagnée par une augmentation du taux d'éosinophiles dans le sang et un nombre important d'éosinophiles est retrouvé dans les voies aériennes de sujets asthmatiques. Cependant, l'atopie et l'HRB ne sont pas spécifiques de l'asthme. La plupart des asthmatiques ont une HRB prononcée mais l'hyperréactivité bronchique est aussi retrouvée chez des sujets asymptomatiques (Rijcken et coll., 1987). Bien que la plupart des asthmatiques soient atopiques seulement une minorité de sujets atopiques deviennent asthmatiques (Burrows, 1995). Ainsi, l'asthme, l'atopie et l'HRB peuvent résulter de déterminants communs mais il peut aussi exister des causes spécifiques à chacun de ces phénotypes.

L'asthme et ses phénotypes intermédiaires associés, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie, sont des exemples types de traits multifactoriels qui résultent des interactions de multiples facteurs génétiques et environnementaux. L'augmentation de la prévalence de l'asthme et de l'atopie au cours de ces dernières années est probablement due en grande partie à la modification des facteurs de l'environnement. Parmi ces facteurs, citons les allergènes domestiques avec une augmentation de l'exposition aux acariens, les irritants domestiques, le tabagisme actif et passif, les infections virales et bactériennes dans l'enfance, les risques professionnels ainsi que des facteurs nutritionnels (Newman-Taylor, 1995).

Agrégations familiales et études de jumeaux

Le caractère familial de l'asthme est connu depuis longtemps et pourrait s'expliquer aussi bien par une composante génétique que par l'effet d'un environnement commun à des sujets partageant un même habitat. Le degré de concentration familiale de la maladie peut être évalué en comparant la prévalence de l'asthme chez des apparentés de sujets asthmatiques (13 %) à celle observée chez les apparentés de sujets non asthmatiques (4 %) (Sibbald et coll., 1980). Le risque relatif (λ_s) pour le germain (frère ou sœur) d'un asthmatique d'être atteint par rapport au risque d'un sujet issu de la population générale a été estimé à 2,5-3,0, comparé au risque relatif de 15 observé pour le diabète insulino-dépendant. Ce risque résume les effets conjoints des facteurs génétiques et environnementaux communs aux membres d'une même famille. Les phénotypes intermédiaires associés à l'asthme présentent aussi des concentrations familiales. Les corrélations familiales du taux d'IgE totales chez des sujets apparentés au premier degré ont été estimées à 0,20-0,30 (Sampogna et coll., 2000). La réponse spécifique aux allergènes présente aussi des agrégations familiales avec une dépendance parent-enfant en général plus importante que la dépendance entre germains (frères-sœurs) et qui peut être fonction du sexe du parent (Dizier et coll., 2000 ; Meunier et coll., 1999). En revanche, les taux d'éosinophiles montrent des corrélations plus fortes chez les paires de germains (0,31) que chez les paires mère-enfant (0,18) tandis que les corrélations père-enfant ne sont pas significatives (Holberg et coll., 1999).

L'existence d'une composante génétique dans l'asthme et les phénotypes associés a aussi été suggérée par des études de jumeaux (Los et coll., 1999 pour une revue) qui montrent des taux de concordance pour ces phénotypes plus élevés chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes. Le taux de concordance pour l'asthme chez les jumeaux monozygotes varie de 0,45 à 0,76 selon les études tandis qu'il est de l'ordre de 0,20-0,25 chez les dizygotes. Les corrélations intrapaires pour la réactivité bronchique et le taux d'IgE sont aussi plus importantes chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes (67 % *versus* 34 % pour la réactivité bronchique et 82 % *versus* 46 % pour le

taux d'IgE) (Hopp et coll., 1984). Cependant, la comparaison des taux de concordance chez des paires de jumeaux élevés ensemble ou séparément a suggéré que des facteurs génétiques jouaient vraisemblablement un rôle plus important que les facteurs de l'environnement pour les IgE, l'inverse étant observé pour la réponse aux tests cutanés (Hanson et coll., 1991).

Si ces différentes études ont permis de suggérer l'intervention de facteurs génétiques, la présence de ces facteurs peut être testée de façon plus formelle par des analyses de ségrégation et l'identification de ces facteurs fait appel à des approches prenant en compte l'information apportée par les marqueurs génétiques, analyses de liaison génétique et études d'associations.

Analyses de ségrégation

L'analyse de ségrégation, ou analyse des transmissions familiales d'un phénotype donné (maladie ou trait quantitatif) permet d'estimer les corrélations familiales pour ce phénotype et cherche à mettre en évidence l'effet d'un gène transmis de façon mendélienne (classiquement appelé gène majeur) parmi l'ensemble des facteurs génétiques et environnementaux impliqués. Différents modèles de transmission familiale ont été développés, en particulier les modèles mixtes-unifiés (Lalouel et coll., 1983) et les modèles régressifs (Bonney, 1984, 1986). L'étude des propriétés statistiques des modèles régressifs, par simulations, a permis d'établir que ces modèles constituaient des outils appropriés pour l'analyse de ségrégation de traits à déterminisme complexe (Demenais et coll., 1990, 1992).

Les analyses de ségrégation ont essentiellement concerné le taux des IgE totales et ont conduit à des résultats contradictoires (Los et coll., 1999 pour une revue). Tandis que la transmission d'un gène majeur, récessif ou codominant a été montrée, un modèle polygénique et une hétérogénéité génétique ont aussi été proposés. Les analyses de ségrégation de familles recensées par des asthmatiques ont mis en évidence un modèle à deux loci pour les IgE dans des familles hollandaises (Panhuysen et coll., 1996) et la ségrégation d'un gène dominant contrôlant 15 % de la variabilité des IgE dans les familles françaises de l'étude EGEA (Sampogna et coll., 2000, voir Kauffmann et coll., 1997, 1999 pour une description de l'étude française EGEA). La divergence de l'ensemble de ces résultats peut en partie s'expliquer par le mode de recensement différent des familles, la période de recueil des données (tout au long de l'année ou à certaines périodes), les populations différentes soumises à des environnements différents. La régulation des IgE peut aussi dépendre de mécanismes génétiques complexes, comme tendent à le montrer les analyses de liaison et d'association avec des marqueurs génétiques. Les analyses de ségrégation de la réponse spécifique aux allergènes ont été peu nombreuses. L'analyse de 234 familles australiennes issues de la population générale a mis

en évidence des agrégations familiales pour les réponses aux différents allergènes (tests cutanés et IgE spécifiques) et l'effet d'un gène récessif contrôlant le taux d'IgE spécifiques à la phléole (*Timothy grass pollen*) (Dizier et coll., 1999a). Les analyses des tests cutanés aux allergènes les plus communs dans les 335 familles de l'étude EGEA (Meunier et coll., 1999) n'ont pas montré clairement l'effet d'un gène majeur mais des dépendances parent-enfant différent selon le sexe du parent (mère-enfant pour l'atopie dans son ensemble et la réponse à la blatte, père-enfant pour la phléole, et parent-enfant pour le Phadiatop®). De plus, un effet de gène majeur n'a pas non plus été mis en évidence pour expliquer les transmissions familiales des manifestations cliniques allergiques (asthme, eczéma, rhume des foins), de l'atopie ou des IgE, dans des familles britanniques (Lawrence et coll., 1994). La réponse bronchique à la méthacholine a été peu étudiée et aucun effet de gène majeur n'a été montré (Townley, 1986). Le taux d'éosinophiles semble aussi dépendre de l'action de plusieurs gènes (Holberg et coll., 1999). Finalement, deux analyses de ségrégation récentes de l'asthme dans deux grandes séries de familles hispano-américaines (Holberg et coll., 1996) et australiennes (Jenkins et coll., 1997) ont mis en évidence une forte agrégation familiale pour la maladie mais un effet de gène majeur n'a pu être clairement montré, soulignant une fois de plus la complexité des mécanismes impliqués.

Recherches de gènes par des approches prenant en compte l'information apportée par des marqueurs génétiques

L'existence de cartes génétiques à haute résolution avec des marqueurs très polymorphes couvrant la quasi-totalité du génome rend possible, à l'heure actuelle, l'identification des gènes impliqués dans les maladies multifactorielles. Les analyses de coségrégation de la maladie et de marqueurs génétiques dans les familles (analyse de liaison génétique ou *linkage*) conduisent à caractériser des régions du génome pouvant contenir des gènes de susceptibilité à la maladie. Les régions ainsi mises en évidence sont le plus souvent de taille importante et il est alors nécessaire de saturer ces régions avec des marqueurs proches afin de réduire l'intervalle où sont localisés les gènes de maladie. Ces analyses de *linkage* sont effectuées par criblage systématique du génome ou peuvent être orientées vers des régions candidates (c'est-à-dire contenant des gènes dont la fonction suggère qu'ils peuvent jouer un rôle dans le processus physiopathologique). Une recherche systématique des gènes potentiellement impliqués est ensuite entreprise dans une région de *linkage* par des études d'association de la maladie avec des marqueurs génétiques. En effet, il peut exister des associations préférentielles entre allèles du gène de susceptibilité à la maladie et des polymorphismes de l'ADN situés à proximité du gène impliqué (phénomène de déséquilibre de liaison). La mise en évidence de telles associations maladie-marqueur peut faciliter la caractérisation du gène

en réduisant l'intervalle à étudier et peut conduire finalement à l'identification du variant génétique causal. Cette approche de clonage positionnel est souvent longue et difficile mais peut, dans un premier temps, être ciblée sur des gènes candidats connus.

Criblages du génome

Les analyses de liaison génétique recherchent si des sujets qui se ressemblent pour le phénotype (par exemple, germains atteints pour une maladie) se ressemblent aussi pour le marqueur génétique, c'est-à-dire s'ils ont hérité de leurs parents des copies identiques du marqueur plus souvent que ne le voudrait le hasard (Kruglyak et Lander, 1995). Cette méthode permet de détecter des gènes à effet relativement important, d'autant plus facilement que les marqueurs sont polymorphes, que les parents peuvent être génotypés (maladies à âge de début précoce), et que ces marqueurs sont proches du gène présumé. Un des problèmes de cette approche appliquée à de nombreux marqueurs, dans le cadre d'un criblage du génome (plus de 200 et actuellement environ 400 marqueurs), est de savoir si la liaison génétique détectée est réelle ou non (faux positif). Des critères stricts pour les seuils de signification ont été proposés (Lander et Kruglyak, 1995) : une probabilité de 0,0007, associée au test statistique, permettant de suggérer une liaison et une probabilité de 0,00002 étant requise pour déclarer une liaison significative. Cependant, ces critères étant rarement remplis, c'est la réplication de résultats positifs dans des études indépendantes qui peuvent confirmer l'existence d'une liaison et conduire à une exploration plus fine de cette région.

À l'heure actuelle, cinq criblages du génome ont été effectués et ont permis de mettre en évidence un nombre important de régions chromosomiques susceptibles d'être impliquées dans l'asthme, l'HRB et l'atopie. Les caractéristiques de ces différentes études (population étudiée, taille de l'échantillon, mode de sélection des familles, phénotypes considérés) sont présentées dans le tableau 5.I et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 5.II.

Le premier criblage du génome (Daniels et coll., 1996) portait sur différents phénotypes quantitatifs associés à l'asthme dans des familles australiennes issues de la population générale (taux d'IgE, score quantitatif pour les tests cutanés, atopie définie à partir des taux d'IgE et des tests cutanés, nombre d'éosinophiles, réactivité bronchique à la méthacholine). Dans le cadre de cette étude, une réplication des résultats a été recherchée dans des familles britanniques ayant au moins un sujet asthmatique. Des liaisons ont été mises en évidence avec des marqueurs situés sur les chromosomes 4q, 6p (à côté du système HLA), 7p, 11q (à proximité du récepteur à haute affinité pour les IgE), 13q et 16q. La réplication de ces résultats dans les familles britanniques a confirmé les liaisons avec les chromosomes 4q, 11q, 13q et 16q. Une transmission préférentielle d'origine maternelle pour des marqueurs des régions 4q, 11q et 16q a aussi été mise en évidence. Le deuxième criblage concernait une étude collaborative américaine regroupant des familles de groupes ethniques

Tableau 5.1 : Criblages du génome ; description des populations étudiées

Population étudiée (pays de résidence)	Taille des échantillons	Mode de sélection des familles	Phénotypes analysés	Référence
Australie	80 familles nucléaires	Population générale et sélection des familles pour réduire le % d'atopiques ≥ 1 asthmatique	IgE, STI* Atopie, EOS*, HRB* IgE, STI, Atopie, Asthme	Daniels et coll., 1996
Royaume-Uni	77 familles nucléaires et généalogies (réplication)			
États-Unis CSGA* I (asthme)	43 familles afro-américaines 79 familles caucasiennes 18 familles hispaniques	≥ 2 germains asthmatiques	Asthme	CSGA*, 1997
CSGA* II (réponse spécifique)	53 familles afro-américaines 45 familles caucasiennes	≥ 2 germains asthmatiques	IgE-spécifique à <i>Der p</i> *	Hizawa et coll., 1998a
États-Unis Huttérites I (asthme)	Grande généalogie avec 361 sujets (4 colonies) 292 sujets (5 colonies)	Fréquence importante de l'asthme et de l'atopie	Asthme (différentes définitions : stricte/large)	Ober et coll., 1998
Huttérites II (réponse spécifique)	370 sujets du 1 ^{er} échantillon 324 sujets du 2 ^e échantillon	Fréquence importante de l'asthme et de l'atopie	Tests cutanés à 14 allergènes	Ober et coll., 1999
Allemagne	97 familles nucléaires (dont 83 allemandes)	≥ 2 germains asthmatiques	Asthme, IgE, RAST*, EOS*, mesures de la fonction pulmonaire	Wjst et coll., 1999b
France	107 familles nucléaires 46 familles 61 familles (réplication)	≥ 2 germains asthmatiques	Asthme, IgE, Atopie, EOS*, HRB*	Dizier et coll., 2000

* STI = Score quantitatif pour les tests cutanés, EOS = taux d'éosinophiles, HRB = hyperréactivité bronchique, RAST = IgE spécifique, *Der p* = *Dermatophagoïdes pteronyssinus*, CSGA = the collaborative study on the genetics of asthma

Tableau 5.II : Criblages du génome ; régions chromosomiques détectées pour les principaux phénotypes associés à l'asthme

Région chromosomique	Australie/Royaume-Uni	États-Unis (CSGA)	États-Unis (Huttérites)	Allemagne	France
1p				1p34 : IgE	1p31 : Asthme
2p				2pter Asthme, IgE, RAST*, HRB*	
2q		2q33 : Asthme (Hisp)**			
4q	4q34-35 HRB*				
5p		5p15 : Asthme (AA)**			
5q		5q23-31 Asthme (Cau)**	5q23-31 Asthme (large)		
6p	6p21-23 EOS*, Atopie, IgE	6p21-23 Asthme (Cau)**		6p21-24 Asthme, IgE, RAST*, EOS*	
7p	7p21-p15 IgE, HRB*, EOS*			7p15 RAST*	
9q				9q13-32 Asthme, IgE, RAST*, HRB*	
11p		11p15 Asthme (Cau)**			11p13 IgE
11q	11q13 IgE, STI*, Asthme				11q13 IgE
12q		12q14-21 Asthme (Cau, Hisp)**	12q15-21 Asthme (large)	12q13-21 Asthme, HRB*	12q24 EOS*
13q	13q14-31 Atopie	13q21-ter Asthme (Cau)**			13q31 EOS*
14q		14q11-13 Asthme (Cau)**			
16q	16q22-24 IgE, HRB*, Asthme				
17q		17p12-q12 Asthme (AA)**			17q12-q21 Asthme, atopie
19q		19q13 Asthme (Cau)**	19q13 Asthme (strict)		19q13 HRB*
21q		21q21 Asthme (Hisp)**	21q21 Asthme (strict)		

* STI = score quantitatif pour les tests cutanés, EOS = éosinophiles, HRB = hyperréactivité bronchique (pente), RAST = IgE spécifique

** AA = Africains-Américains, Cau = Caucasiens, Hisp = Hispaniques

Facteurs de susceptibilité génétique dans l'asthme

différents (Caucasiens, Hispaniques et Africains-Américains), recensées par au moins deux sujets asthmatiques (CSGA, 1997). Cette étude a détecté des liaisons possibles de l'asthme avec des régions candidates rapportées par d'autres études ciblées sur ces régions (5q, 6p, 12q, 13q et 14q chez les Caucasiens et 12q chez les Hispaniques) ainsi que six nouvelles régions : 5p15 et 17p12-q12 chez les Africains-Américains, 11p15 et 19q13 chez les Caucasiens, 2q33 et 21q21 chez les Hispaniques. Le troisième criblage du génome a été effectué dans une population isolée, les Huttérites, originaires du Tyrol et vivant dans le Dakota du Sud (États-Unis) (Ober et coll., 1998). Les analyses de l'asthme défini de façon différente (au sens large ou au sens strict) ont montré des liaisons dans différentes régions dont quatre ont été répliquées dans un deuxième échantillon de familles sur les chromosomes 5q23-31, 12q15-24, 19q13 et 21q21. Le quatrième criblage concernait des familles en majorité d'origine allemande recensées par au moins deux enfants asthmatiques. Les analyses de l'asthme et des phénotypes associés incluant les taux d'IgE totales et spécifiques, différentes mesures de la fonction respiratoire et le taux d'éosinophiles ont mis en évidence des liaisons de l'asthme avec les régions 2pter, 6p21-24 (proche de HLA), 9q13-32 et 12q13-21 (Wjst et coll., 1999a), ces régions étant aussi liées aux IgE, totales et spécifiques, et/ou à des mesures de la fonction pulmonaire. De plus, la région 1p34 est apparue liée seulement au taux d'IgE totales et la région 7p15 aux IgE spécifiques (RAST). Une recherche au hasard sur le génome vient aussi d'être terminée dans un sous-ensemble de 107 familles de l'étude EGEA ayant au moins deux germains asthmatiques (Dizier et coll., 2000). Les analyses de liaison avec l'asthme et les phénotypes intermédiaires (IgE totales, atopie, HRB, taux d'éosinophiles), par une approche en deux étapes (détection des liaisons dans un premier sous-ensemble de l'échantillon et réplification dans un deuxième sous-ensemble), ont conduit à détecter trois régions sur les chromosomes 11p13 pour les IgE, 12q24 pour le taux d'éosinophiles et 17q12-q21 pour l'asthme et l'atopie (positivité à au moins un test cutané). Parmi les régions qui avaient été détectées par les quatre criblages précédents, sept régions ont été retrouvées dans l'échantillon total des 107 familles de l'étude EGEA : les trois régions mises en évidence par l'analyse en deux étapes et quatre autres régions : 1p31 pour l'asthme, 11p13 pour les IgE, 13q31 pour le taux d'éosinophiles et 19q13 pour l'HRB. Plus récemment, les analyses de quatre de ces criblages du génome ont concerné la réponse spécifique aux allergènes : réponse aux acariens dans les familles caucasiennes et africaines-américaines de l'étude collaborative américaine (Hizawa et coll., 1998a) et réponse à une batterie d'allergènes chez les Huttérites (Ober et coll., 1999), dans l'étude allemande (Wjst et coll., 1999b) et dans l'étude française EGEA (Meunier et coll., 2000). Comme indiqué dans le tableau 5.III, l'étude CSGA a mis en évidence deux nouvelles régions en plus des régions candidates, 5q, 6p et 13q, déjà rapportées avec d'autres phénotypes : 2q21-23 chez les Caucasiens et 8p23-21 chez les Africains-Américains. Chez les Huttérites, les régions principalement impliquées concernent les chromosomes 1p32-31, 5q31-32, 6p21 et

Tableau 5.III : Criblages du génome ; régions détectées pour la réponse spécifique aux allergènes

Régions chromosomiques	États-Unis (CSGA)	États-Unis (Huttérîtes)	Allemagne	France
1p		1p32-31 SPT*, pollen, blatte	1p36 <i>Der p</i> *	
2q	2q21-23 <i>Der p</i> (Cau)			2q32 <i>Der p</i> *
4q				4q13-21 Phadiatop®*
5p			5p14 Herbacées	
5q	5q23-33 <i>Der p</i> (AA)	5q31-32 Pollen, blatte		
6p	6p21 <i>Der p</i> (Cau)	6p21 SPT, pollen, blatte		
8p	8p23-21 <i>Der p</i> (AA)			
10p				10p13 SPT
11p			11p15 Bouleau	11p15 Pollen
12q			12q13 Chat, bouleau <i>Der p</i>	12q22 Pollen
13q	13q32-34 <i>Der p</i> (Cau)			
16p		16p12 SPT, pollen, acariens, blatte		
17q				17q12-q21 SPT, Phadiatop®

* SPT = positivité des tests cutanés à au moins un allergène, Phadiatop® = positivité des IgE spécifiques à un mélange d'allergènes. Les réponses aux allergènes sont mesurées par les IgE spécifiques dans l'étude CSGA et l'étude allemande et par des tests cutanés chez les Huttérîtes et dans l'étude française.

Der p = *Dermatophagoïdes pteronyssinus*

16p12 tandis que, dans l'étude allemande, quatre régions principales ont été mises en évidence : 1p36, 5p14, 11p15 et 12q13. L'analyse des familles françaises a conduit à détecter six régions, la région 4q13-21 liée au test Multi-Rast Phadiatop®, mise en évidence par l'approche en deux étapes, plus cinq autres régions, répliquées de régions publiées, dans l'échantillon total : 2q32 pour la réponse à *Dermatophagoïdes Pteronyssinus*, 10p13 pour la positivité à au moins un test cutané, 11p15 and 12q22 pour la réponse au pollen (Timothy Grass Pollen) et 17q12-q21 pour la positivité à au moins un test cutané et au Phadiatop®.

Au total, de nombreuses régions ont été rapportées comme pouvant contenir des gènes prédisposant à l'asthme et à l'atopie. Les résultats, différents selon les études, pourraient en partie s'expliquer par des différences entre populations étudiées constituées de groupes ethniques vivant dans des environnements divers, des différences dans les tailles d'échantillons, structures familiales et mode de recensement des familles, dans la définition des phénotypes et dans les méthodes d'analyse. Ces différentes liaisons génétiques rapportées dans la littérature peuvent aussi refléter la complexité des mécanismes impliqués et la multiplicité des déterminants génétiques de l'asthme et de l'atopie. Cependant, la compilation de l'ensemble des résultats, obtenus par criblages du génome et par études de régions candidates (voir paragraphe suivant), indique que les régions les plus fréquemment mises en évidence concernent les chromosomes 5q, 6p, 11q et 12q (Cookson, 1999, pour une revue). Notons aussi que trois des cinq criblages du génome ont rapporté des liaisons avec les chromosomes 13q et 19q. Des études collaboratives, telles que nous nous proposons de le faire en regroupant des familles françaises, britanniques et italiennes (recensées de la même façon par un sujet asthmatique et avec une même définition des phénotypes), apparaissent nécessaires pour mieux caractériser les régions d'intérêt, ayant une forte probabilité de contenir les déterminants génétiques de l'asthme et des phénotypes associés, pour être explorées plus finement et aboutir au clonage des gènes.

Études de gènes candidats : analyses de liaison et études d'association

Les études d'association de l'asthme et des phénotypes intermédiaires avec des polymorphismes de gènes candidats peuvent faire suite à des analyses de liaison préalables indiquant l'implication possible d'une région candidate ou bien être effectuées directement avec des gènes candidats connus. De nombreuses études d'association ont été publiées dans la littérature et ce sont celles qui concernent les gènes candidats appartenant à des régions mises en évidence par analyses de liaison (*linkage*) que nous allons présenter. Nous présenterons successivement les résultats obtenus dans les régions suivantes : région 5q avec le cluster des gènes des cytokines et le récepteur β_2 -adrénergique, région 6p21 avec le système d'histocompatibilité HLA, région 11q avec le gène codant pour la chaîne β du récepteur à haute affinité pour les IgE, région 12q qui contient de nombreux gènes candidats (dont le gène de l'interféron-gamma) et région 16p avec le gène codant pour la chaîne α du récepteur de l'interleukine 4 (IL-4).

Chromosome 5q

La région 5q comporte un grand nombre de gènes candidats : le complexe des interleukines (*IL-3, 4, 5, 9 et 13*), cytokines qui régulent la réponse immunitaire et allergique à différentes étapes, le gène du récepteur aux glucocorticoïdes (*GRL1*) et le gène du récepteur $\beta 2$ adrénergique (*ADRB2*). Cette région couvre environ 15 à 20 centimorgans (cM) et a été mise en évidence par analyse de liaison dans la population amish aux États-Unis pour le taux basal d'IgE (Marsh et coll., 1994) et dans des familles hollandaises pour les IgE et l'HRB (Meyers et coll., 1994 ; Postma et coll., 1995). Cette région a aussi été détectée par deux criblages du génome, dans l'étude collaborative américaine et chez les Huttérites. À la suite des premières analyses qui ont mis en évidence cette région, le chromosome 5q a fait l'objet de nombreuses analyses de liaison qui se sont révélées positives pour la plupart d'entre elles mais aussi négatives pour d'autres (Wilkinson et Holgate, 1996 pour une revue). Parmi les études positives les plus récentes, citons la liaison de 5q avec la réponse spécifique aux allergènes (Hizawa et coll., 1998b) et le taux d'éosinophiles (Martinez et coll., 1998). Les études d'associations avec des polymorphismes de gènes candidats situés en 5q sont présentées dans le tableau 5.IV.

Des polymorphismes fonctionnels ont été décrits au niveau des gènes *IL4*, *IL13*, *CD14* et *ADRB2* et leur association avec l'asthme et l'atopie a été recherchée (tableau 5.IV). Un polymorphisme dans la région promotrice du gène de l'*IL-4* (-590 C/T), influençant la transcription du gène *IL4* a été décrit par Rosenwasser et coll., (1995). Ce variant est associé à l'eczéma chez des Japonais (Kawashima et coll., 1998). Cependant, la plupart des autres études n'ont trouvé que peu d'évidence en faveur d'un rôle de ce variant dans la réponse spécifique aux acariens (Walley et Cookson, 1996) ou l'asthme (Noguchi et coll., 1997) ou une mesure de la fonction respiratoire (Burchard et coll., 1999). Une analyse combinée ségrégation-liaison a même exclu ce polymorphisme comme pouvant rendre compte d'une partie de la variabilité des IgE (Dizier et coll., 1999b). Il n'est donc pas clair que le variant -590 C/T influence les phénotypes associés à l'asthme ou l'atopie mais il pourrait être en déséquilibre de liaison avec un autre variant dans le gène *IL4* ou un autre gène situé à proximité. Un autre polymorphisme de l'intron 2 du gène *IL4* a été trouvé associé à l'asthme dans une étude tunisienne (Chouchane et coll., 1999) mais ce variant ne joue pas un rôle dans la variabilité des IgE dans des familles australiennes (Dizier et coll., 1999b).

Récemment, un polymorphisme dans la région promotrice du gène *IL13* (-1055 C/T) a été décrit (Van der Pouw Kraan et coll., 1999). Le génotype -1055 TT est associé à une altération de la régulation de la production d'*IL13* et un excès de sujets homozygotes pour ce génotype a été observé chez des asthmatiques atopiques comparés à des témoins non atopiques. Ce résultat nécessite bien entendu d'être confirmé mais suscite un intérêt particulier au vu d'études expérimentales récentes montrant un rôle de l'*IL-13* dans le développement de l'asthme (Grunig et coll., 1998 ; Wills-Karp et coll., 1998).

Tableau 5.IV : Région 5q ; études d'associations avec des polymorphismes de gènes candidats

Gènes	Variants	Études positives : Phénotype/Population	Études négatives : Phénotype/Population
IL4	Promoteur (- 590 C/T)	Eczéma/Japonais (Kawashima et coll., 1998) IgE aux acariens/Australiens ± (Walley et Cookson, 1996) Asthme/Japonais ± (Noguchi et coll., 1997) Fonction respiratoire/Américains ± (Burchard et coll., 1999)	Asthme-atopie/Britanniques (Walley et Cookson, 1996) IgE totales/Australiens (Dizier et coll., 1999b)
	Intron 2	Asthme/Tunisiers (Chouchane et coll., 1999)	IgE totales/Australiens (Dizier et coll., 1999b)
IL13	Promoteur (- 1 055 C/T) Gln110Arg	Asthme atopique/Hollandais (Van der Pouw Kraan et coll., 1999) Asthme/Britanniques, Japonais (Heinzmann et coll., 2000)	
CD14	- 159 C/T	- 159 TT : ↑ CD14 sérique, ↓ IgE chez atopiques (Baldini et coll., 1999)	
ADRB2	Arg16Gly Gln27Glu Gly389Arg 5'LC-R19C	Asthme nocturne/Américains (Turki et coll., 1995) Gravité de l'asthme/Canadiens (Weir et coll., 1998) Réactivité bronchique : Américains (Hall et coll., 1995), Italiens (D'Amato, 1998), Australiens (Ramsay et coll., 1999) Taux d'IgE/Britanniques (Dewar et coll., 1997) Réponse aux β2-agonistes/Américains (Martinez et coll., 1997)	Pas d'association avec l'asthme/Britanniques (Dewar et coll., 1997)

Un nouveau variant du gène de l'IL-13, Gln110Arg, est apparu associé à l'asthme plutôt qu'au taux d'IgE dans des populations britanniques et japonaises (Heinzmann et coll., 2000).

Un variant fonctionnel a été récemment mis en évidence dans la région promotrice du gène *CD14* (- 59 C/T). La protéine codée par ce gène agit comme un récepteur à haute affinité pour les endotoxines bactériennes (LPS) (Baldini et coll., 1999). Les sujets homozygotes - 159TTT ont des taux sériques plus élevés de *CD14* et des taux plus bas d'IgE.

Quatre polymorphismes du gène *ADRB2*, ayant un rôle fonctionnel *in vitro*, ont été décrits par l'équipe de Liggett : arg16gly, gln27glu, gly389arg et 5'LC-R19C (Green et coll., 1994, 1995 ; McGraw et coll., 1998 ; Mason et coll., 1999). Ces variants sont associés à différentes formes de l'asthme, asthme modéré (Weir et coll., 1998) et asthme nocturne (Turki et coll., 1995), à la réactivité bronchique (Hall et coll., 1995 ; D'Amato et coll., 1998 ; Ramsay et coll., 1999), au taux d'IgE totales (Dewar et coll., 1997) et à la réponse aux

β 2-agonistes (Martinez et coll., 1997). Cependant, ces associations n'expliquent pas les liaisons rapportées avec les phénotypes associés à l'atopie.

Chromosome 6p

Le complexe *HLA* (*Human Leucocyte Antigen*) sur le chromosome 6p a été la première région candidate au niveau de laquelle des associations avec la réponse IgE spécifique ont été rapportées (Howel et Holgate, 1996 pour une revue). De nombreux gènes extrêmement polymorphes ont été décrits au sein du complexe *HLA* dont les gènes *HLA* de classe II (*HLA-DR*, *DP* et *DQ*) qui codent pour des molécules impliquées dans la présentation des antigènes étrangers au récepteur des lymphocytes T. Des associations ont été mises en évidence entre allèles de gènes de classe II et la production d'IgE spécifiques à des allergènes particuliers, la première étant l'association de *HLA-DR2* avec l'ambrosie (Levine et coll., 1972). Cependant, des résultats très discordants ont été rapportés pour les réponses IgE à d'autres allergènes purifiés, probablement en raison de la petite taille des échantillons et de la multiplicité des allèles *HLA* testés.

À l'heure actuelle, les résultats les plus solides concernent les associations suivantes (tableau 5.V) : *Amb a V* (sous-type de l'ambrosie) et *DRB1*15*, *Alta a I* (moisissure *Alternaria*) et *DRB1*04*, *Bet v I* (*Betula verrucosa* du bouleau) et *DRB3*0101* et *Par o I* (*Parietaria officinalis*) et *DRB1*1101* et/ou *1104* (Marsh et coll., 1992, Fischer et coll., 1992, Sparholt et coll., 1994 ; Young et coll., 1994 ; D'Amato et coll., 1996). De nombreux résultats positifs et négatifs d'associations de *HLA* avec d'autres réponses allergiques spécifiques ont été rapportés et nécessitent d'être confirmés (Moffatt et Cookson, 1996 pour une revue). Des allèles *HLA-II* sont aussi associés à l'asthme induit par l'aspirine (Dekker et coll., 1997) et des associations d'antigènes *HLA* à des asthmes professionnels ont été rapportées (voir dernier paragraphe). Il existe aussi des réactions croisées entre allergènes des pollens et allergènes présents dans les produits alimentaires, tels que cacahuètes, noisettes et carottes (tableau 5.V), qui apparaissent associés aux mêmes allèles *HLA* (Boehncke et coll., 1998).

De plus, les gènes codant pour les chaînes α et β du récepteur des lymphocytes T, sur les chromosomes 14q et 7q, peuvent moduler la réponse allergique spécifique en interagissant avec les gènes *HLA*. Des liaisons de cette réponse ont été observées avec le gène *TCR- α/δ* (Moffatt et coll., 1994, Mansur et coll., 1999) mais l'association de l'allèle *V α 8.1* avec la réponse aux acariens (Moffatt et coll., 1997) nécessite d'être confirmée. Une étude dans la population japonaise a rapporté une liaison du gène *TCR- β* avec les IgE totales et spécifiques et aussi avec l'asthme (Noguchi et coll., 1998).

Le *Tumor Necrosis Factor* (TNF), dont le locus est situé au niveau de la région de classe III du complexe *HLA*, est aussi un bon candidat en tant que modulateur des mécanismes immunitaires et inflammatoires. Il est retrouvé en

Tableau 5.V : Région 6p21 ; études d'associations avec des polymorphismes de gènes candidats

Gènes	Variants	Études positives : Phénotype/Population	Études négatives : Phénotype/Population
HLA		Réponse spécifique aux pneumallergènes : (Howell et Holgate, 1996 ; Moffatt et Cookson, 1996 pour revues)	De nombreuses études n'ont pas confirmé les résultats positifs rapportés
	DRB1*15 DRB1*04 DRB3*0101 DRB1*1101 et/ou 1104	Ambroisie : <i>Amb a V</i> Moisissure : <i>Alt a I</i> Bouleau : <i>Bet v I</i> Pariétaire : <i>Par o I</i>	
	DRB1*01 - DQB1*0501 (bouleau, noisette) DRB1*08 (pollen, cacahuète) DRB1*12 (bouleau, carotte)	Réactions croisées : allergie au pollen et d'origine alimentaire (Boehncke et coll., 1998)	
	DPB1*0301↑ DPB1*0401↓	Asthme à l'aspirine (Dekker et coll., 1997)	
TNF- α	LT α NcoI*1/TNF-308*2 indépendant de HLA-DR	Asthme/Britanniques (Moffatt et Cookson, 1997)	
	LT α NcoI*1/TNF-308*2/HLA DRB1*02	Asthme, réactivité bronchique/Australiens (Moffatt et coll., 1999)	Pas association avec asthme ; faible association avec HRB/Britanniques (Campbell et coll., 1996)
	TNF-308*2	HRB/Britanniques (Li Kam Wa et coll., 1999) Asthme/Canadiens (Chagani et coll., 1999)	

excès dans les voies aériennes de sujets asthmatiques. Des polymorphismes des gènes *TNF- α* et *LT- α* (lymphotoxine) au niveau du complexe TNF sont associés à l'asthme (allèles TNF-380*2 et LT α NcoI*1) et à l'hyperréactivité bronchique (Moffatt et coll., 1997, 1999 ; Chagani et coll., 1999 ; Li Kam Wa et coll., 1999).

Au total, bien que les gènes des complexes HLA et TNF apparaissent jouer un rôle, il n'est pas certain que les associations de HLA avec la réponse spécifique et du TNF avec l'asthme rendent compte des liaisons rapportées avec la région 6p21 par plusieurs criblages du génome. Il est donc possible que d'autres gènes de cette région puissent intervenir comme facteurs de susceptibilité liés à l'asthme et à l'atopie.

Chromosome 11q

110 La région 11q a été la première région trouvée liée à l'atopie (définie par des taux d'IgE totales élevés, une réponse IgE spécifique et/ou des tests cutanés

positifs aux allergènes communs ; Cookson et coll., 1989), bien que cette liaison ait soulevé de nombreuses controverses (Cookson, 1996 pour une revue). Plus récemment, cette région a été retrouvée liée à l'atopie par deux criblages du génome (Daniels et coll., 1996 ; Dizier et coll., 2000), à l'hyper-réactivité bronchique (Van Herwerden et coll., 1995) et à la réponse spécifique aux allergènes (Palmer et coll., 1998 ; Hizawa et coll., 1998b). Cette région contient plusieurs gènes candidats dont le gène de la sous-unité β du récepteur à haute affinité pour les IgE (FC ϵ RI- β ou *FCER1B*). La molécule FC ϵ RI joue un rôle clé dans le processus allergique en initiant la libération par les mastocytes de médiateurs de l'inflammation et de cytokines qui augmentent en amont la production des IgE. À l'heure actuelle, trois variants dans la partie codante de ce gène ont été décrits (tableau 5.VI) : ile181leu, val183leu, et glu237gly (ou E237G). Le premier variant, ile181leu, ou la combinaison des deux variants 181leu/183leu sont apparus associés à l'atopie et transmis préférentiellement par les mères dans des populations britanniques et australiennes (Shirakawa et coll., 1994 ; Hill et coll., 1995). Cependant, ces variants n'ont pas pu être détectés dans d'autres études européennes. La faible fréquence de ces variants dans les populations d'origine européenne remet en question le rôle de ces variants dans ces populations. Le variant E237G est apparu associé à la fois à l'hyper-réactivité bronchique et à la réponse spécifique aux herbacées et aux acariens chez des Britanniques (Hill et Cookson, 1996) ainsi qu'à l'asthme atopique et aux taux d'IgE chez des Japonais (Shirakawa et coll., 1996). Deux autres polymorphismes, qui n'entraînent pas de changements d'acides aminés dans la protéine (*Rsal-in2* et *Rsal-ex7*), ont été rapportés associés à l'eczéma et à l'asthme (Cox et coll., 1998) et aux phénotypes associés à l'atopie (Palmer et coll., 1999). Le gène (FC ϵ RI- β) semble donc impliqué dans la pathogenèse de l'allergie, mais les variants fonctionnels en cause restent à identifier.

D'autres études ont trouvé des liaisons avec la région 11q mais pas précisément dans la même région que le gène *FCER1B* (Doull et coll., 1996 ; Hizawa et coll., 1998b). À proximité du gène *FCER1B*, est situé le gène *CC16*, codant pour la protéine sécrétoire Clara impliquée dans l'inflammation des voies aériennes, qui a été trouvé associé à l'asthme (Laing et coll., 1998). Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé dans des populations britanniques et japonaises (Gao et coll., 1998).

Une transmission préférentielle d'origine maternelle de gènes de susceptibilité au niveau de la région 11q a été rapportée par plusieurs études (Cookson et coll., 1992 ; Deichmann et coll., 1996 ; Martinati et coll., 1996 ; Mao et coll., 1997, Moffatt et Cookson, 1998). Différents mécanismes pourraient rendre compte de ces observations, parmi lesquels l'existence de taux de recombinaison différents chez l'homme et chez la femme, un phénomène d'empreinte parentale et/ou des interactions mère-fœtus.

Tableau 5.VI : région 11q13 ; études d'associations avec des polymorphismes de gènes candidats

Gènes	Variants	Études positives : Phénotype/Population	Études négatives : Phénotype/Population
CC16	Exon 1 (38 A/G)	Asthme/Australie (Laing et coll., 1998)	Pas association/Britanniques & Japonais (Gao et coll., 1998)
FCER1B	Ile181Leu	Atopie (Ile181)/Britanniques (Shirakawa et coll., 1994)	Polymorphisme non retrouvé dans des populations européennes
	Val183Leu	Association 181Ile/183Leu faible à atopie & HRB/Australiens (Hill et coll., 1995)	
	Glu237Gly (E237G)	HRB, réponse aux acariens/Australiens (Hill et Cookson, 1996) Asthme atopique IgE/Japonais (Shirakawa et coll., 1996)	
	Intron2 (<i>Rsal-in2</i>)	Eczéma et asthme/Britanniques (Cox et coll., 1998)	
	Exon 7 (<i>Rsal-ex7</i>)	Asthma, IgE, RAST IgE, RAST, EOS/Australiens (Palmer et coll., 1999)	

Chromosome 12q

Barnes et coll. (1996) ont été les premiers à mettre en évidence une liaison de la région 12q avec le taux d'IgE totales et l'asthme dans une population des Caraïbes (île de la Barbade) et chez les Amish. Une liaison avec différents marqueurs de cette région a été rapportée par la plupart des criblages du génome (tableau 5.II) ainsi que par d'autres études ciblées sur cette région dans des familles allemandes (Nickel et coll., 1997) et britanniques (Wilkinson et coll., 1998). La région liée s'étend sur au moins 40 cM suggérant l'implication vraisemblable de plusieurs gènes de susceptibilité à l'asthme et l'atopie. Cette région contient de nombreux gènes candidats dont le gène de l'interféron gamma (*IFNF*), un gène codant pour un facteur de croissance des mastocytes (*MGF*), la leucotriène A4 hydrolase (*LTA4H*), le gène *IGF1* (*insulin-like growth factor 1*), le gène *NOS1* (*nitric oxide synthase 1*) et des gènes codant pour des facteurs de transcription (*NFYB* et *STAT6*). Ces gènes ont encore été peu étudiés. Des analyses d'association-liaison au niveau familial n'ont pas mis en évidence un rôle du gène *IFNG* dans la population de la Barbade (Barnes et coll., 1999) ni chez les Huttérites (Ober et coll., 1998, 1999). Des polymorphismes du gène *NOS1*, situé dans la partie distale du chromosome 12, sont apparus associés à l'asthme dans des populations américaines et britanniques (Grasemann et coll., 1999 ; Gao et coll., 2000) mais ceci nécessite d'être confirmé.

Chromosome 16p

Deux études ont mis en évidence une liaison du marqueur D16S1401 dans la région 16p21 avec la réponse spécifique aux allergènes, taux d'IgE spécifique (Deichmann et coll., 1998) ou tests cutanés (Ober et coll., 1999). Ce marqueur est situé à 5 cM du gène *IL4RA* codant pour la chaîne α du récepteur de l'IL-4, qui sert aussi de chaîne α au récepteur de l'IL-13. IL-4 et IL-13 sont des cytokines ayant des effets pléiotropiques et jouent un rôle central dans les réactions inflammatoires IgE-dépendantes (Shirakawa et coll., 2000, pour une revue). Plusieurs variants ont été systématiquement identifiés dans le gène *IL4RA* par Deichmann et coll. (1997), dont sept correspondent à des substitutions d'acides aminés. Un autre variant gln551arg (anciennement R576) a été mis en évidence et est associé à une forme grave d'eczéma et au syndrome hyper-IgE (Hershey et coll., 1997). Des études *in vitro* ont montré que l'allèle 551arg était associé à une augmentation de l'expression de CD23 ou Fc ϵ R2 (récepteur à basse affinité pour les IgE) sur les cellules mononucléées et à une diminution de la fixation de la protéine tyrosine phosphatase SHP1 sur le récepteur de l'IL-4 (Hershey et coll., 1997). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études (Wang et coll., 1999) et une association inverse du variant Arg551 avec un taux bas d'IgE a été observé dans une population allemande (Kruse et coll., 1999). En fait, dans cette population, l'allèle Arg551 était associé à l'allèle 478pro d'un autre variant (ser478pro) et ces deux allèles agissaient de façon synergique pour influencer des voies de signalisation passant par le gène *IL4RA*. Par ailleurs, Mitsuyasu et coll. (1998) ont rapporté une association du variant ile50val avec l'asthme atopique chez des Japonais et ont montré que ce variant régula positivement la synthèse des IgE et l'activation de STAT6. Ce variant semble important pour stimuler les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13 (Schulte et coll., 1997). Au total, au moins trois variants du gène *IL4RA* sont associés à des modifications fonctionnelles et des allèles de ces variants sont associés à des phénotypes de l'atopie (Shirakawa et coll., 2000). Une étude systématique récente de huit variants dans la partie codante du gène *IL4RA* chez les Huttérites et dans les familles américaines de l'étude CSGA (Ober et coll., 2000) a montré une association de différentes combinaisons de ces allèles avec l'atopie ou l'asthme et a suggéré que d'autres variants situés en dehors de la partie codante du gène (partie régulatrice ou introns) pourraient être impliqués dans la susceptibilité à ces phénotypes. L'ensemble des résultats positifs observés dans différentes populations, américaines, allemandes et japonaises, suggèrent donc fortement un rôle du gène *IL4RA* dans la susceptibilité à l'atopie (tableau 5.VII).

Interactions gène-environnement

À l'heure actuelle, peu d'études ont recherché des interactions entre facteurs génétiques et environnementaux. Ceci peut être en partie dû au fait que le

Tableau 5.VII : Région 16p12 ; études d'associations avec le gène codant pour la chaîne α du récepteur de l'IL-4

Gène	Variants	Études positives : Phénotypes/Population	Études négatives : Phénotypes/Population
IL4RA	Gln551Arg (R576)	Hyper-IgE et eczéma/Américains (Hershey et coll., 1997)	Pas association avec asthme & atopie/Japonais (Noguchi et coll., 1999)
	Ser478Pro	Taux bas d'IgE (478 pro & 551 arg)/Allemands (Deichmann et coll., 1999)	
	Ile50Val	Asthme atopique/Japonais (Mitsuyasu et coll., 1998)	
	Combinaison de variants	Asthme, atopie/Huttérites, Américains (Ober et coll., 2000)	

rôle de variants génétiques intervenant directement dans la susceptibilité à l'asthme ou l'atopie n'a pas été encore démontré. Le contrôle génétique de la réponse spécifique à des allergènes représente un exemple d'interactions gène-environnement. Comme cela a été indiqué précédemment, des polymorphismes au niveau du complexe HLA sont associés à cette réponse spécifique mais d'autres gènes sont vraisemblablement impliqués. Parmi ces gènes, on peut citer les gènes *TCR- α* et *β* et ceux, non encore connus et situés dans les régions détectées par criblage du génome. Plusieurs des pneumallergènes habituellement testés peuvent être communs ou avoir des réactions croisées avec ceux associés à l'asthme professionnel. Certains des gènes impliqués dans la manifestation de l'atopie, en général, et dans l'asthme pourraient donc être les mêmes, quels que soient les allergènes en cause dans l'environnement domestique, extérieur ou professionnel.

En ce qui concerne les agents chimiques, des associations du système HLA avec la réponse aux anhydrides d'acides organiques ont été étudiées chez des travailleurs exposés. Un effet protecteur des antigènes HLA-A25 et HLA-A32 a été suggéré en comparant des travailleurs sensibilisés par rapport aux travailleurs non sensibilisés (Nielsen et coll., 1996). Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat. Une association négative de l'allèle HLA-DQ1 a aussi été rapportée avec l'asthme induit par l'isocyanate (Bignon et coll., 1994). Des études expérimentales chez la souris ont montré que la sensibilisation au chlorure de chrome est contrôlée par le complexe H2, équivalent de HLA chez l'homme (Ishii et coll., 1993).

Les phénotypes « acétyleurs lents/rapides » et les gènes *NAT* correspondants, connus pour être associés à certains cancers (voir chapitre précédent), ont aussi été étudiés dans le contexte des maladies allergiques. En effet, comme cela a été mentionné dans les chapitres précédents, l'acétylation est une étape importante dans la biotransformation des xénobiotiques. Différentes études ont suggéré que l'acétylation pourrait influencer le processus d'inactivation d'amines biogènes en excès dans l'organisme, incluant l'histamine qui est

responsable des réactions allergiques (Maslinski et Fogel, 1991). Il a été montré que l'activité de l'enzyme NAT2 était importante dans la régulation de la libération de l'histamine (Scheuch et coll., 1996). Des comparaisons cas (allergiques)/témoins (non allergiques) ont mis en évidence une fréquence plus élevée des génotypes correspondant au phénotype « acétyleur lent » chez des sujets allergiques ayant des manifestations cliniques différentes (Zieliska et coll., 1997 ; Gawroska et coll., 1999). Deux autres études, l'une chez des sujets ayant une allergie cutanée à la p-phénylènediamine (Kawakubo et coll., 1997), composé souvent présent dans la teinture des cheveux, et l'autre chez des sujets ayant des réactions d'hypersensibilité aux sulfonamides (Rieder et coll., 1991), ont confirmé l'association du phénotype « acétyleur lent » avec l'allergie. En revanche, le phénotype « acétyleur rapide » a été plus fréquemment observé chez des sujets ayant une allergie de contact, sensibilisés aux composés aryl para-substitués (Schnuch et coll., 1998). Deux hypothèses étaient émises pour cette dernière observation : ou bien l'acétylation de ces composés chimiques augmente la sensibilisation des sujets (hypothèse fonctionnelle), ou bien le génotype NAT2 est l'un des facteurs génétiques augmentant la susceptibilité aux allergies de contact.

Les études de pharmacogénétique sont un autre exemple d'interaction entre susceptibilité génétique et réponse à un agent extérieur (médicament). Des études récentes ont montré qu'un polymorphisme du gène du récepteur β_2 adrénergique (Gln/Glu 27) influence la réactivité bronchique après un traitement prolongé aux β_2 -agonistes (Hall et coll., 1995) et qu'un variant dans la région promotrice du gène 5-lipoxygénase (ALOX5), qui intervient dans le métabolisme des leucotriènes, influence la réponse à des inhibiteurs de ce gène (Drazen et coll., 1998).

En conclusion, si les avancées dans le domaine de la génétique moléculaire combinées aux développements des méthodes statistiques ont permis de mettre en évidence plusieurs régions du génome impliquées dans l'asthme et l'atopie, il reste à franchir plusieurs étapes avant d'élucider les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces maladies complexes. De multiples gènes de susceptibilité semblent intervenir, certains d'entre eux pouvant avoir un effet pléiotropique sur différents phénotypes et un même phénotype pouvant lui-même être déterminé par plusieurs gènes. Des résultats positifs obtenus dans des populations ne sont pas confirmés dans d'autres. Cette discordance des résultats peut en partie s'expliquer par une définition différente des phénotypes étudiés, un mode de recensement différent des données (aléatoire, par des sujets asthmatiques ou atopiques), des différences entre origines ethniques des populations étudiées soumises à des environnements différents, et aussi le caractère complexe et hétérogène de ces pathologies. Les études d'association ont suggéré un rôle de plusieurs variants génétiques mais la démonstration de leur implication fonctionnelle doit être faite. La caractérisation des déterminants génétiques fonctionnels de l'asthme et des phénotypes associés pourra

conduire à mieux comprendre les interactions entre les facteurs de susceptibilité génétique et de l'environnement, pouvant intervenir comme facteurs étiologiques ou éléments aggravants des manifestations cliniques de la maladie.

Les progrès dans l'identification des gènes de susceptibilité à l'asthme et l'allergie nécessitent des ressources importantes incluant la mise en commun de grands échantillons de données familiales, le développement de techniques de génotypage et de séquençage des gènes encore plus performantes ainsi que le développement de méthodes statistiques plus générales intégrant les effets de plusieurs gènes et de facteurs de l'environnement agissant sur plusieurs phénotypes corrélés. C'est l'identification de ces gènes et la compréhension de leurs interactions avec les facteurs de l'environnement qui pourra conduire à mieux définir les groupes de sujets à risque et à développer les thérapeutiques adaptées aux mécanismes moléculaires de ces pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

BALDINI M, LOHMAN IC, HALONEN M, ERICKSON RP, HOLD PG, MARTINEZ FD. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999, **20** : 976-983

BARNES KC, FREIDHOFF LR, NICKEL R, CHIU YF, JUO SH et coll. Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1999, **104** : 485-491

BARNES KC, NEELY JD, DUFFY DL, FREIDHOFF LR, BREAZEALE DR et coll. Linkage of asthma and total serum IgE concentration to markers on chromosome 12q : evidence from afro-caribbean and caucasian populations. *Genomics* 1996, **37** : 41-50

BIGNON JS, ARON Y, JU LY, KOPFERSCHMITT MC, GARNIER R et coll. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1994, **149** : 71-75

BOEHNCKE WH, LOELIGER C, KUEHNEL P, KALBACHER H, BÖHM BO, GALL H. Identification of HLA-DR and -DQ alleles conferring susceptibility to pollen allergy and pollen associated food allergy. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 434-441

BONNEY GE. On the statistical determination of major gene mechanisms in continuous human traits : regressive models. *Am J Med Genet* 1984, **18** : 731-749

BONNEY GE. Regressive logistic models for familial diseases and other binary traits. *Biometrics* 1986, **42** : 611-625

BURCHARD EG, SILVERMAN EK, ROSENWASSER LJ, BORISH L, YANDAVA C et coll. Association between a sequence variant in the IL-4 gene promoter and FEV(1) in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160** : 919-922

116 BURROWS B. Allergy and the development of asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 1995, **25** : 15-16

CAMPBELL DA, LI KAM WA E, BRITTON J, HOLGATE ST, MARKHAM AF, MORRISON JF. Polymorphism at the tumour necrosis factor locus and asthma. *Monogr Allergy* 1996, **33** : 125-137

CHAGANI T, PARE PD, ZHU S, WEIR TD, BAI TR et coll. Prevalence of tumor necrosis factor- α and angiotensin converting enzyme polymorphisms in mild/moderate and fatal/near-fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160** : 278-282

CHOUCHANE L, SFAR I, BOUSAFFARA R, EL KAMEL A, SFAR MT, ISMAIL A. A repeat polymorphism in interleukin-4 gene is highly associated with specific clinical phenotypes of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999, **120** : 50-55

COOKSON WO, SHARP PA, FAUX JA, HOPKIN JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989, **1** : 1292-1295

COOKSON WO, YOUNG RP, SANDFORD AJ, MOFFATT MF, SHIRAKAWA T et coll. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992, **340** : 381-384

COOKSON W. The genetics of asthma. In : Genetic approaches to noncommunicable diseases. BERG K, BOULYJENKOV V, CHRISTEN Y Eds. Springer-Verlag, 1996, 79-96

COOKSON W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999, **402** : B5-B11

COX HE, MOFFATT MF, FAUX JA, WALLEY AJ, COLEMAN R et coll. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br J Dermatol* 1998, **138** : 182-187

CSGA (*The Collaborative Study on the Genetics of Asthma*). A genome-wide search for asthma susceptibility genes loci in ethnically diverse populations. *Nature Genetics* 1997, **15** : 389-392

D'AMATO M, SCOTTO D'ABUSCO A, MAGGI E, MENNA T, SACERDOTI G et coll. Association of responsiveness to the major pollen allergen of *Parietaria officinalis* with HLA-DRB1* alleles : a multicenter study. *Human Immunol* 1996, **46** : 100-106

D'AMATO M, VITIANI LR, PETRELLI G, FERRIGNO L, DI PIETRO A et coll. Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with β_2 -adrenoceptor (ADRB2) haplotypes. *Am J Respir Crit Med* 1998, **158** : 1968-1973

DANIELS SE, BHATTACHARRYA S, JAMES A, LEAVES NI, YOUNG A et coll. A genome wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996, **383** : 247-250

DEICHMANN KA, STARKE B, SCHLENTHER S, HEINZMANN A, SPARHOLT SH et coll. Linkage and association studies of atopy and the chromosome 11q13 region. *J Med Genet* 1999, **36** : 379-382

DEICHMANN K, BARDUTZKY J, FORSTER J, HEINZMANN A, KUEHR J. Common polymorphisms in the coding part of the IL-4 receptor gene. *Biochem Biophys Res Comm* 1997, **231** : 696-697

DEICHMANN KA, HEINZMANN A, FORSTER J, DISCHINGER S, MEHL C et coll. Linkage and allelic association of atopy and markers flanking the IL4-receptor gene. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 151-155

DEKKER JM, NIZANKOWSKA E, SCHMITZ-SCHUMANN M, PILE K, BOCHENEK G et coll. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997, **27** : 574-577

DEMENAIS F, MURIGANDE C, BONNEY GE. Search for faster methods of fitting regressive models to quantitative traits. *Genet Epidemiol* 1990, **7** : 319-334

DEMENAIS F, LAING AE, BONNEY GE. Numerical comparisons of two formulations of the regressive models with the mixed model in segregation analysis of discrete traits. *Genet Epidemiol* 1992, **9** : 419-435

DEWAR JC, WILKINSON J, WHEATLEY A, THOMAS NS, DOULL I et coll. The glutamine 27 beta2-adrenoceptor polymorphism is associated with elevated IgE levels in asthmatic families. *J Allergy Clin Immunol* 1997, **100** : 261-265

DIZIER MH, BESSE-SCHMITTLER C, GUILLOUD-BATAILLE M, ANNESI-MAESANO I, BOUS-SAHA M et coll. Genome screen for asthma and related phenotypes in the French EGEA study. *Am J Resp Crit Care Med* 2000, **162** : 1812-1818

DIZIER MH, JAMES A, FAUX J, MOFFAT MF, MUSK AW et coll. Segregation analysis of the specific response to allergens : a recessive major gene controls the specific IgE response to Timothy Grass Pollen. *Genet Epidemiol* 1999a, **16** : 305-315.

DIZIER MH, SANDFORD A, WALLEY A, PHILIPPI A, COOKSON W, DEMENAIS F. Indication of linkage of serum IgE levels to the interleukin-4 gene and exclusion of the contribution of the (- 590 C to T) interleukin-4 promoter polymorphism to IgE variation. *Genet Epidemiol* 1999b, **16** : 84-94

DOULL IJ, LAWRENCE S, WATSON M, BEGISHVILI T, BEASLEY RW et coll. Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Resp Crit Care Med* 1996, **153** : 1280-1284

DRAZEN JM, YANDAVA CN, DUBE L, SZCZERBACK N, HIPPENSTEEL R et coll. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999, **22** : 168-170

FISCHER GF, PICKL WF, FAE I, EBNER C, FERREIRA F et coll. Association between IgE response against Bet v I, the major allergen of birch pollen, and HLA-DRB alleles. *Hum Immunol* 1992, **33** : 259-265

GAO PS, MAO XQ, KAWAI M, ENOMOTO T, SASAKI S et coll. Negative association between asthma and variants of CC16 (CC10) on chromosome 11q13 in british and japanese populations. *Hum Genet* 1998, **103** : 57-59

GAO PS, KAWADA H, KASAMATSU T, MAO XQ, ROBERTS MH et coll. Variants of NOS1, NOS2 and NOS3 genes in asthmatics. *Biochem Biophys Res Comm* 2000, **267** : 761-763

GAWRONSKA-SZKLARZ B, LUSZAWSKA-KUTRZEBA T, CZAJA-BULSA G, KURZAWSKI G. Relationship between acetylation polymorphism and risk of atopic diseases. *Clin Pharmacol Ther* 1999, **65** : 562-569

GRASEMAN H, YANDAVA CN, DRAZEN JM. Neuronal NO synthase (NOS1) is a major candidate gene for asthma. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 39-41

GREEN SA, TURKI J, BEJARANO P, HALL IP, LIGGETT SB. Influence of β_2 -adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human smooth airway muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995, **13** : 25-33

- GREEN SA, TURKI J, INNIS M, LIGGETT SB. Amino-terminal polymorphisms of the human β_2 -adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994, **33** : 9414-9419
- GRUNIG W, WARNOCK M, WAKIL AE, VENKAYYA R, BROMBACHER F, RENNICK DM. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998, **282** : 2261-2263
- HALL IP, WHEATLEY A, WILDING P, LIGGETT SB. Association of Glu 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995, **345** : 1213-1214
- HANSON B, MCGUE M, ROITMAN-JONSHON B, SEGAL NL, BOUCHARD TJ, BLUMENTHAL NIN. Atopic disease and immunoglobulin E in twins reared apart and together. *Am J Hum Genet* 1991, **48** : 873-879
- HEINZMANN A, MAO XQ, AKAIWA M, KREOMER RT, GAO PS et coll. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum Mol Genet* 2000, **9** : 549-559
- HERSHEY GKK, FRIEDRICH MF, ESSWEIN LA, THOMAS ML, CHATILA TA. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the α subunit of the interleukin-4 receptor. *New Engl J Medicine* 1997, **37** : 1720-1728
- HILL MR, JAMES AL, FAUX JA, RYAN G, HOPKIN JM et coll. Fc ϵ RI- β polymorphism and risk of atopy in a general population sample. *Br Med J* 1995, **311** : 776-779
- HILL MR, COOKSON WO. A new variant of the β subunit of the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc ϵ RI- β E237G) : Associations with measures of atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Hum Mol Genet* 1996, **5** : 959-962
- HIZAWA N, FREIDHOFF LR, CHIU YF, EHRlich E, LUEHR CA et coll. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). Genetic regulation of *Dermatophagoides pteronyssinus* specific IgE responsiveness : a genome-wide multipoint linkage analysis in families recruited through 2 asthmatic sibs. *J Allergy Clin Immunol* 1998a, **102** : 436-442
- HIZAWA N, FREIDHOFF LR, EHRlich E, CHIU YF, DUFFY DL et coll. Genetic influences of chromosomes 5q31-q33 and 11q13 on specific IgE responsiveness to common inhaled allergens among african american families. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). *J Allergy Clin Immunol* 1998b, **102** : 449-453
- HOLBERG CJ, ELSTON RC, HALONEN M, WRIGHT AL, TAUSSIG LM et coll. Segregation analysis of physician-diagnosed asthma in hispanic and non hispanic white families. *Am J Resp Crit Care Med* 1996, **154** : 144-150
- HOLBERG CJ, HALONEN M, WRIGHT AL, MARTINEZ FD. Familial aggregation and segregation analysis of eosinophil levels. *Am J Resp Crit Care Med* 1999, **5** : 1604-1610
- HOPP RJ, BEWTRA AK, WATT GD, NAIR NM, TOWNLEY RG. Genetic analysis of allergic disease in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1984, **73** : 265-270
- HOWELL WM, HOLGATE ST. Human leukocyte antigen genes and allergic disease. *Monogr Allergy* 1996, **33** : 53-70
- ISHII N, TAKAHASHI K, KAWAGUCHI H, NAKAJIMA H, TANAKA S, AOKI I. Genetic control of delayed-type hypersensitivity to chromium chloride. *Int Arch Allergy Immunol* 1993, **100** : 333-337

JENKINS MA, HOPPER JL, GILES GG. Regressive logistic modeling of familial aggregation for asthma in 7,934 population-based nuclear families. *Genet Epidemiol* 1997, **14** : 317-332

KAUFFMANN F, DIZIER MH, PIN I, PATY E, GORMAND F et coll. Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy : phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156** : S123-S129

KAUFFMANN F, DIZIER MH, ANNESI-MAESANO I, BOUSQUET J, CHARPIN D et coll. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial responsiveness and atopy) – Descriptive characteristics. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 17-22

KAWAKUBO Y, NAKAMORI M, SCHOPF E, OHKIDO M. Acetylator phenotype in patients with p-phenylenediamine allergy. *Dermatology* 1997, **195** : 43-45

KAWASHIMA T, NOGUCHI E, ARINAMI T, YAMAKAWA-KOBAYASHI K, NAKAGAWA H et coll. Linkage and association of an interleukin-4 gene polymorphism with atopic dermatitis in japanese families. *J Med Genet* 1998, **35** : 502-504

KRUGLYAK L, LANDER ES. Complete multipoint sib-pair analysis of qualitative and quantitative traits. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 439-454

KRUSE S, JAPHA T, TEDNER M, SPARHOLT SH, FORSTER J et coll. The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor α gene are associated with atopy and influence the signal transduction. *Immunology* 1999, **96** : 365-371

LAING IA, GOLDBLATT J, EBER E. A polymorphism of the CCL16 gene is associated with an increased risk of asthma. *J Med Genet* 1998, **35** : 463-467

LALOUEL JM, RAO DC, MORTON NE, ELSTON RC. A unified model for complex segregation analysis. *Am J Hum Genet* 1983, **35** : 816-826

LANDER ES, KRUGLYAK L. Genetic dissection of complex traits : guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nature Genetics* 1995, **11** : 241-244

LAWRENCE S, BEASLEY R, DOULL I, BEGISHVILI B, LAMPE F et coll. Genetic analysis of atopy and asthma as quantitative traits and ordered polychotomies. *Ann Hum Genet* 1994, **58** : 359-368

LEVINE BB, STEMBER RH, FOTINO M. Ragweed hayfever : genetic control and linkage to HL-A haplotypes. *Science* 1972, **178** : 1201-1203

LI KAM WA TC, MANSUR AH, BRITTON J, WILLIAMS G, PAVORD I et coll. Association between -308 tumour necrosis factor promoter polymorphism and bronchial hyperactivity in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 1204-1208

LOS H, KOPPELMAN GH, POSTMA DS. The importance of genetic influence in asthma. *Eur Resp J* 1999, **14** : 1210-1227

MANSUR AH, BISHOP DT, MARKHAM AF, MORTON NE, HOLGATE ST, MORRISON JFJ. Suggestive evidence for genetic linkage between IgE phenotypes and chromosome 14q markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159** : 1796-1802

MAO XQ, SHIRAKAWA T, SASAKI S, ENOMOTO T, MORIMOTO K, HOPKIN JM. Maternal inheritance of atopy at the Fc epsilon RI beta locus in japanese sibs. *Hum Hered* 1997,

MARSH DG, BLUMENTHAL MN, ISHIKAWA T, RUFFILLI A, SPARHOLT S, FREIDHOFF LR. HLA and specific immune responsiveness to allergens. *In* : HLA and specific immune responsiveness to allergens. TSUJI K, AIZAWA M, SASAZUKI T Eds. Oxford, UK : Oxford University Press 1992, **1** : 765

MARSH DG, NEELY JD, BREAZEALE DR, GHOSH B, FREIDHOFF LR et coll. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994, **264** : 1152-1156

MARTINATI LC, TRABETTI E, CASARTELLI A, BONER AL, PIGNATTI PF. Affected sib-pair and mutation analyses of the high affinity IgE receptor beta chain locus in Italian families with atopic asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **153** : 1682-1685

MARTINEZ FD, GRAVES PE, BALDINI M, SOLOMON S, ERICKSON R. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997, **100** : 3184-3188

MARTINEZ FD, SOLOMON S, HOLBERG CJ, GRAVES PA, BALDINI M, ERICKSON RP. Linkage of circulating eosinophils to markers on chromosome 5. *Am J Resp Crit Care Med* 1998, **158** : 1739-1744

MASLINSKI C, FOGEL A. Catabolism of histamine. *In* : Handbook of experimental pharmacology : histamine and histamine antagonists. UVÄNS B ed. Berlin : Springer-Verlag, 1991, 1997, p 165-189

MASON DA, MOORE JD, GREEN SA, LIGGETT SB. A gain-of-function mutation in the G-protein coupled domain of the human beta2-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1999, **18** : 12670-12674

MCGRAW DW, FORBES SL, KRAMER LA, LIGGETT SB. Polymorphisms of the 5' leader ciston of the human beta2-adrenergic receptor regulate receptor expression. *J Clint Invest* 1998, **102** : 1927-1932

MEUNIER F, DIZIER MH, HOCHÉZ J, FEINGOLD J, DEMENAI S F. Familial aggregation of skin prick tests to common allergens in 335 French families of the EGEA study. *Am J Resp Crit Care Med* 1999, **A649**

MEUNIER F, DIZIER MH, BESSE-SCHMITTLER C, GUILLOUD-BATAILLE M, ANNESI-MAESANO I et coll. Genome-wide search for specific response to allergens in the French EGEA study. *Am J Resp Crit Care Med* 2000, **161** : A600

MEYERS DA, POSTMA DS, PANHUYSEN CI, XU J, AMELUNG PJ et coll. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics* 1994, **23** : 464-470

MITSUYASU H, IZUHARA K, MAO XQ, GAO PS, ARINOBU Y et coll. Ile50Val variant of IL4R α upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nature Genet* 1998, **19** : 119-120

MOFFATT MF, HILL MR, CORNELIS F, SCHOU C, FAUX JA et coll. Genetic linkage of T-cell receptor alpha/delta complex to specific IgE responses. *Lancet* 1994, **343** : 1597-1600

MOFFATT MF, COOKSON WO. The genetics of specific allergy. *In* : The genetics of specific allergy. HALL IP Ed. Book. Basel : Karger Press 1996, **33** : 71

MOFFATT MF, COOKSON WO. Tumour necrosis factor haplotypes and asthma. *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 551-554

- MOFFATT MF, SCHOU C, FAUX JA, COOKSON WOCM. Germline TCR-A restriction of immunoglobulin E responses to allergen. *Immunogenetics* 1997, **46** : 226-230
- MOFFATT MF, COOKSON WO. The genetics of asthma. Maternal effects in atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 56-61
- MOFFATT MF, JAMES A, RYAN G, MUSK AW, COOKSON WO. Extended tumour necrosis factor/HLA-DR haplotypes and asthma in an australian population sample. *Thorax* 1999, **54** : 757-761
- NEUKIRCH F, PIN I, KNANI J, HENRY C, PISON C et coll. Prevalence of asthma-like symptoms in three French cities. *Resp Med* 1995, **89** : 685-689
- NEWMAN-TAYLOR A. Environmental determinants of asthma. *Lancet* 1995, **345** : 296-299
- NICKEL R, WAHN U, HIZAWA N, MAESTRI N, DUFFY DL et coll. Evidence for linkage of chromosome 12 q15-q24.1 markers to total serum IgE concentrations in children of the German multicenter allergy study. *Genomics* 1997, **46** : 159-162
- NIELSEN J, JOHNSON U, WELINDER H, BENSRYD I, RYLANDER L, SKERFVING S. HLA and immune nonresponsiveness in workers exposed to organic acid anhydrides. *J Occup Environ Med* 1996, **38** : 1087-1090
- NOGUCHI E, SHIBASAKI M, ARINAMI T, TAKEDA K, MAKI T et coll. Evidence for linkage between asthma/atopy in childhood and a chromosome 5q31-q33 in a Japanese population. *Am J Resp Crit Care Med* 1997, **156** : 1390-1393
- NOGUCHI E, SHIBASAKI M, ARINAMI T, TAKEDA K, KOBAYASHI K et coll. Evidence for linkage between the development of asthma in childhood and the T-cell receptor β chain gene in Japanese. *Genomics* 1998, **47** : 121-124
- NOGUCHI E, SHIBASAKI M, ARINAMI T, TAKEDA K, YOKOUCHI Y et coll. No association between atopy/asthma and the Ile50Val polymorphism of IL-4 receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160** : 342-345
- OBER C, COX NJ, ABNEY M, DI RIENZO A, LANDER ES et coll. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. Genome-wide susceptibility loci in a founder population. *Hum Mol Genet* 1998, **7** : 1393-1398
- OBER C, TSALENKO A, WILLADSEN S, NEWMAN D, DANIEL X et coll. Genome-wide screen for atopy susceptibility alleles in the Hutterites. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : S11-S15
- OBER C, LEAVITT SA, TSALENKO A, HOWARD TD, HOKI DM et coll. Variation in the interleukin 4-receptor alpha gene confers susceptibility to asthma and atopy in ethnically diverse populations. *Am J Hum Genet* 2000, **66** : 517-526
- PALMER LJ, DANIELS WE, RYE PJ, GIBSON NA, TAY GK et coll. Linkage of chromosome 5q and 11q gene markers to asthma-associated quantitative traits in australian children. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158** : 1825-1830
- PALMER LJ, RYE PJ, GIBSON NA, MOFFATT MF, GOLDBLATT J et coll. Association of FC ϵ RI- β polymorphisms with asthma and associated traits in australian asthmatic families. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 1555-1562
- PANHUYSSEN CIM, MEYERS DA. Genetic regulation of total serum IgE levels. In : Genetics of asthma. Marcel Dekker Inc, New York, 1996, p 511-523

POSTMA DS, BLECKER ER, AMELUNG PJ, HOLROYD KJ, XU J et coll. Genetic susceptibility to asthma-bronchial responsiveness coinherited with a major gene for atopy. *New Engl J Med* 1995, **333** : 894-900

RAMSAY CE, HAYDEN CM, TILLER KJ, BURTON PR, GOLDBLATT J, LESOUEF PN. Polymorphisms in the beta2-adrenoreceptor gene are associated with decreased airway responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 1195-1203

RIEDER MJ, SHEAR NH, KANEE A, TANG BK, SPIELBERG SP. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1991, **49** : 13-17

RIJCKEN B, SCHOUTEN JP, WEISS ST, SPEIZER FE, VAN DER LENDE R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987, **136** : 62-68

ROSENWASSER LJ, KLEMM DJ, DRESBACK JK, INAMURA H, MASCALI JJ et coll. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy. *Clin Exp Allergy* 1995, **25** : 74-78

SAMPOGNA F, DEMENAIS F, HOCHER J, ORYSZCZYN MP, MACCARIO J et coll. Segregation analysis of IgE levels in 335 french families (EGEA) using different strategies to correct for ascertainment through a correlated trait (asthma). *Genet Epidemiol* 2000, **18** : 128-142

SCHEUCH E, WALTER R, HADASOVA E, AMON I, SIEGMUND W. Influence of H2 receptor and proton pump inhibitors on some functions of the oxidative and conjugative drug metabolism. *Pharmazie* 1996, **51** : 493-497

SCHNUCH A, WESTPHAL GA, MULLER MM, SCHULZ TG, GEIER J et coll. Genotype and phenotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with contact allergy. *Contact Dermatitis* 1998, **38** : 209-211

SCHULTE T, KURRLE R, ROLLINGHOFF M, GESSNER A. Molecular characterization and functional analysis of murine interleukin-4 receptor allotypes. *J Exp Med* 1997, **186** : 1419-1429

SHIRAKAWA T, LI A, DUBOWITZ M, DEKKER JW, SHAW AE, FAUX JA et coll. Association between atopy and variants of the β subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet* 1994, **7** : 125-129

SHIRAKAWA T, MAO XQ, SASAKI S, ENOMOTO T, KAWAI M et coll. Association between atopic asthma and a coding variant of Fc epsilon RI beta in a japanese population. *Hum Mol Genet* 1996, **5** : 1129-1130

SHIRAKAWA T, DEICHMANN KA, IZUHARA K, MAO XQ, ADRA CN, HOPKIN JM. Atopy and asthma : genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunol Today* 2000, **21** : 60-64

SIBBALD B, HORN ME, BRAIN EA, GREGG I. Genetic factors in childhood asthma. *Thorax* 1980, **35** : 671-674

SPARHOLT SH, GEORGSSEN J, MADSEN HO, SVENDSEN UG, SCHOU C. Association between HLA-DRB3*0101 and immunoglobulin-E responsiveness to Bet v I. *Hum Immunol* 1994, **39** : 76-78

TOWNLEY RG, BEWTRA A, WILSON AF, HOPP RJ, ELSTON RC et coll. Segregation analysis of bronchial response to methacholine inhalation challenge in families with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986, **77** : 101-107

TURKI J, PAK J, GREEN SA, MARTIN RJ, LIGGETT SB. Genetic polymorphisms of the β_2 – adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma : evidence that Gly 16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest* 1995, **95** : 1635-1641

VAN DER POUW KRAAN TCTM, VAN VEEN A, BCEIJE LCM et coll. An IL-13 promotor polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes Immun* 1999, **1** : 61

VAN HERWERDEN L, HARRAP SB, WONG ZY, ABRAMSON MJ, KUTIN JJ et coll. Linkage of high-affinity IgE receptor gene with bronchial hyperreactivity, even in absence of atopy. *Lancet* 1995, **346** : 1262-1265

WALLEY AJ, COOKSON WO. Investigation of an interleukin-4 promotor polymorphism for associations with asthma and atopy. *J Med Genet* 1996, **33** : 689-692

WANG HY, SHELBURNE CP, ZAMORANO J, KELLY AE, RYAN JJ, KEEGAN AD. Cutting edge : Effects of an allergy-associated mutation in the human IL-4R α (Q576R) on human IL-4 induced signal transduction. *J Immunol* 1999, **162** : 4385-4389

WEIR TD, MALLEK N, SANDFORD AJ, BAI TR, AWADH N et coll. Beta2-adrenergic receptor haplotypes in mild, moderate, and fatal/near fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158** : 787-791

WILKINSON J, HOLGATE ST. Evidence for and against chromosome 5q as a region of interest in asthma and atopy. *Clin Exp Allergy* 1996, **26** : 861-864

WILKINSON J, GRIMLEY S, COLLINS A, THOMAS NS, HOLGATE STM. Linkage of asthma to markers on chromosome 12 in a sample of 240 families using quantitative phenotype scores. *Genomics* 1998, **53** : 251-259

WILLS-KARP M, LUYIMBASI J, XU X, SCHOFIELD B, NEBEN TY et coll. Interleukin-13 : central mediator of allergic asthma. *Science* 1998, **282** : 2258-2261

WJST M, FISCHER G, IMMERVOLL T, JUNG M, SAAR K et coll. A genome wide-search for linkage to asthma. *Genomics* 1999a, **58** : 1-8

WJST M for the German asthma genetics group. Specific IgE – one gene fits all ? *Clin Exp Allergy* 1999b, **29** : S5-S10.

YOUNG RP, DEKKER JW, WORDSWORTH BP, SCHOU C, PILE KD et coll. HLA-DR and HLA-DP genotypes and immunoglobulin E responses to common major allergens. *Clin Exp Allergy* 1994, **24** : 431-439

ZIELINSKA E, NIEWIAROWSKI W, BODALSKI J, STANCZYK A, BOLANOWSKI W, REBOWSKI G. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) gene mutations in children with allergic diseases. *Clin Pharmacol Ther* 1997, **62** : 635-642