



REVUE GENERALE

Pollution de l'air, épigénétique et asthme

Air pollution, epigenetics and asthma

Yanis MEDDOUR

Service d'Immunologie.

Hôpital Central de l'Armée. Faculté de Médecine d'Alger. Université d'Alger I

Mot clé : Asthme,
épigénétique, pollution

Résumé

L'implication de la pollution de l'air liée au trafic routier, à la combustion de la biomasse ou aux rejets de l'agriculture, comme facteur associé à l'asthme de l'enfant ou exacerbant les manifestations cliniques, a été démontrée dans plusieurs études épidémiologiques.

Le mécanisme par lequel ce facteur « pollution » intervient s'oriente plus vers un effet épigénétique en modifiant non pas la séquence, mais l'expression des gènes clés impliqués dans la réponse allergique et inflammatoire. L'action directe des TRAP (*Traffic-related air pollutants*) s'opère sur les enzymes et facteurs contrôlant le processus de méthylation des bases nucléotidiques de l'ADN. Il s'ensuit une reprogrammation des fonctions des cellules T et B de l'immunité vers la production de cytokines pro-Th2/Th17, une baisse d'activité des cellules T régulatrices et une importante production de cytokines et médiateurs de l'inflammation dont l'oxyde d'azote.

Au-delà de la sensibilisation à un allergène, et donc de l'induction de l'allergie, les TRAP peuvent moduler l'amplitude de la réaction et son site et dresser ainsi un phénotype clinique pour chaque patient.

L'épigénétique à modifier l'approche physiopathologique suivant laquelle l'environnement agit sur la physiologie du système immunitaire et l'apparition des maladies dysimmunitaires.

La compréhension des mécanismes d'action intimes permettra à terme, de mieux diagnostiquer, traiter et prévenir ces affections.

© 2019 Académie Algérienne d'Allergologie . Tous droits réservés.

Keyword: Asthma, epigenetics, pollution

Abstract,

The implication of traffic related air pollution, biomass burning or agricultural discharges, as a factor associated with childhood asthma or exacerbating clinical manifestations was demonstrated in several epidemiological studies.

The mechanism by which this "pollution" factor act is directed against epigenetic control factor, modifying not the sequence, but the expression of key genes involved in allergic and inflammatory response. TRAP's (traffic-related air pollutants) act on enzymes and factors controlling DNA bases methylation. This results in reprogramming T and B immunity cell functions toward production of types Th2/Th17 cytokines, decreased activity of regulatory T cells, and upregulation of cytokines and mediators of inflammation such nitric oxide.

Beyond sensitization to an allergen and induction of allergy, TRAP can modulate the reaction amplitude, its localization and thereby establish the clinical phenotype for each patient. New advances in epigenetics mechanism modify the physiopathological approach on how the environment acts on immune system physiology and generate dysimmune diseases.

The understanding of epigenetic mechanisms allow to better diagnose, treat and prevent these diseases.

© 2019 Algerian Journal of Allergology. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : yanis_md@yahoo.fr

Introduction :

Les polluants de l'air liés aux trafics automobiles ou Traffic-related air pollutants (TRAP) sont reconnus comme facteur d'exacerbation de l'asthme chez l'enfant (1). Les particules d'échappement diesel (PED) constituent 90% des particules générées par la circulation. Ces particules ultrafines (<100nm) peuvent se déposer au niveau de la muqueuse nasale et bronchique causant un stress oxydatif, de l'inflammation, et génère une hyperréactivité bronchique et des poussées d'allergie et d'asthme (2).

De plus, les TRAP sont associées à un retard de développement du tissu pulmonaire, une diminution de la fonction respiratoire, la survenue d'infections bronchique aigue ainsi que la survenue d'asthme (3-4).

Le mécanisme d'action des TRAP est encore mal décrit, les résultats des études demeures conflictuels. Les résultats des études récentes offres une nouvelle approche moléculaire à ce mécanisme d'action.

Dans l'asthme et l'allergie. Les conclusions, souvent similaires, attestent sur l'effet des PED sur la méthylation de l'ADN, avec un effet sanitaire délétère durable et transmissible (5).

Bases de l'épigénétique

Par définition, l'épigénétique correspond aux mécanismes de régulation de l'ADN sans incidence sur sa structure (6). Ces modifications sont indépendantes de la séquence génomique, elles sont stables dans le temps et agissent même en l'absence des conditions à l'origine de leurs apparition (7).

L'épigénétique est au-devant de la scène, car elle explique mieux le rôle de l'ADN, l'ARN et l'environnement dans l'hérédité et la susceptibilité aux maladies. La méthylation de l'ADN, la modification des histones, les variants des histones, le positionnement des nucléosome, les ARN no codants (ARNnc) et autres représentent les mécanismes les mieux décrit de l'épigénétique (8).

Méthylation de l'ADN

Elle correspond à la modification d'une cytosine par addition covalente d'un groupement méthyl au carbone C5' (5 méthyl cytosine, 5mC) dans les régions riches en CpG. Ces îlots CpG, comportant plus de 200 bases G+C, sont fréquemment situés sur les régions de régulation de l'ADN (promoteurs, activateurs,...) soulignant leur rôle majeur dans la régulation (8). Les études, par séquençage nouvelle génération (NGS), du profil de méthylation de l'ADN au niveau 3' des promoteurs de gènes dans différentes espèces est négativement associé aux niveaux d'expression de ces gènes (9).

Chez les mammifères, la méthylation de l'ADN est induite par l'action de la DNMT (DNA methyl-transferases) qui catalyse le transfert du groupe méthyle en position C5' de la cytosine à partir du S-adosyl méthionine (Figure 1). La méthylation des régions non CpG se produit généralement dans les cellules jeunes pluripotentes et les cellules neuronales (10,11), elle est assurée par la DNMT3a et 3b (12). Récemment, les protéines TET (ten-eleven translocation family) ont été identifiées pour leur capacité désoxygénase des groupements méthyle de la

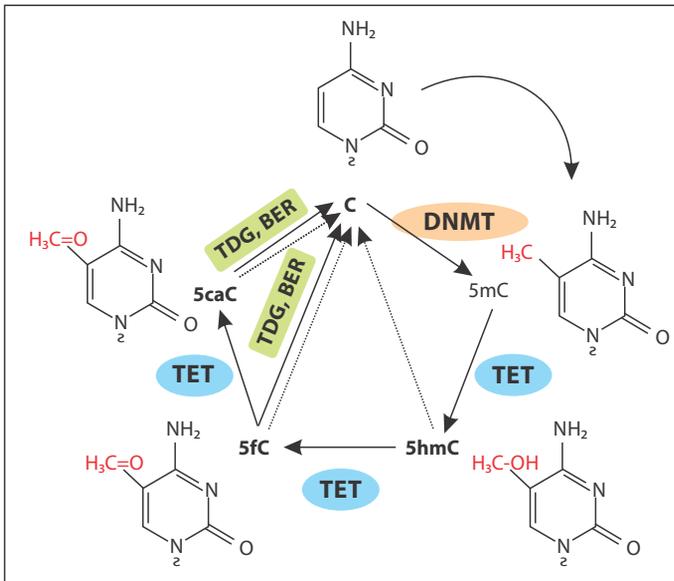


Figure 1 : Mécanismes de méthylation et déméthylation de la cytosine.

DNMT : DNA méthyl transférase, TET : Ten-eleven translocation family, TDG: Thymine DNA glycosylase, BER: Base excision repair, C: Cytosine, 5mC: 5 méthyle cytosine, 5hmC: 5 hydroxyméthyle cytosine, 5fC: 5 formyle cytosine, 5caC: 5 carboxyle cytosine

L'hypothèse de l'implication de l'épigénétique stipule que les facteurs de l'environnement associés aux maladies peuvent initier voir influencer les processus épigénétique des cellules de l'hôte entraînant une reprogrammation épigénétique des cellules en faveur d'une fonction pathogénique (accélération, diminution ou perte de fonction) contribuant au développement de la maladie.

La méthylation de l'ADN est le premier mécanisme décrit en épigénétique et le plus documenté comme associé à la pollution de l'air et l'asthme. En effet, plusieurs processus de différenciation cellulaire, y compris la maturation des cellules immunitaires, sont accompagnés de modification épigénétique au niveau des sites de régulation des gènes de cytokines ou des facteurs de transcription (14-16).

De plus, les facteurs de l'environnement, y compris la pollution, peuvent réguler le niveau d'expression des DNMT et TET (17) ou l'accumulation de ces enzymes dans leur site d'action modifiant ainsi le profil épigénétique des gènes clés dans la physiopathologie de l'asthme (18).

Méthylation de l'ADN et asthme La régulation épigénétique de la polarisation de la réponse T est un temps fort dans le phénomène de sensibilisation allergique (19). Elle concerne toutes les sous populations cellulaires T (Th1, Th2 Th17 et T régulateurs ou Treg) (20,21).

La production des cytokines pro-Th2 est caractéristique de l'asthme dans le modèle expérimental et chez l'homme. La méthylation de l'ADN et la modification des histones des gènes influence une dichotomie pro-Th2 et la synthèse de cytokines et chimiokines dans l'asthme (20). De même, la méthylation du site proximal du promoteur du gène *FOXP3* (facteur de régulation des Treg) et des régions introniques de ce gène montre une forte association avec l'apparition de l'asthme chez les jumeaux monozygotes. (22).

Dans les formes sévères, résistantes aux stéroïdes, une accumulation des Th17, sous population hautement inflammatoire, a été constatée. Elle s'accompagne dans ces formes d'asthme sévère d'une élévation notable des taux d'IL17A comparativement aux formes légère d'asthme ou aux groupes contrôle chez l'enfant et l'adulte (23).

Récemment, il a été mis en évidence la coexistence de ces sous populations Th2/Th17 en grandes proportions dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) des patients avec asthme sévère, elles seraient résistantes même à la mort cellulaire induite par la dexaméthasone (24). L'analyse épigénétique du promoteur de l'IL17a et de l'intron 2 de *Ror-a* (facteur de transcription associé au gène IL17) montre une déméthylation significative en *ex-vivo* dans le modèle murin comparativement aux lymphocytes T naïfs et autres sous populations T (25). Ceci rejoint les résultats d'autres travaux qui démontrent la régulation épigénétique de l'expression de l'IL17a et IL17f par la méthylation de l'ADN ou la modification des histones (26).

En suivant une approche pangénomique, une étude compare la méthylation de l'ADN du sang périphérique de 97 patients asthmatiques habitant en pleine agglomération à 97 sujets contrôles et retrouve des différences significatives aux niveau de 81 sites CpG de méthylation (27). Des études basées sur la même approche pangénomique montrent des résultats similaires concernant la régulation des cellules de la réponse immune, synthèse des oxydes nitrés, dérivés lipidiques, ainsi que les récepteurs pharmacologiques (19).

Par ailleurs, les taux d'IgE chez les asthmatiques sont aussi sous le contrôle épigénétique. Une étude pan-épigénétique

démontre que le taux de méthylation de l'ADN dans le sang est fortement associé aux concentrations des IgE en mettant en évidence 36 sites CpG méthylés (28). Trois de ces sites compte pour 13% des variations des IgE. Ces résultats sont en adéquation avec les études d'association pangénomique.

Cela implique un rôle important de l'épigénome dans l'asthme et souligne que l'épigénome pourrait être une source riche de nouveaux biomarqueurs de l'asthme et potentiellement de nouvelles cibles pour le traitement de l'asthme.

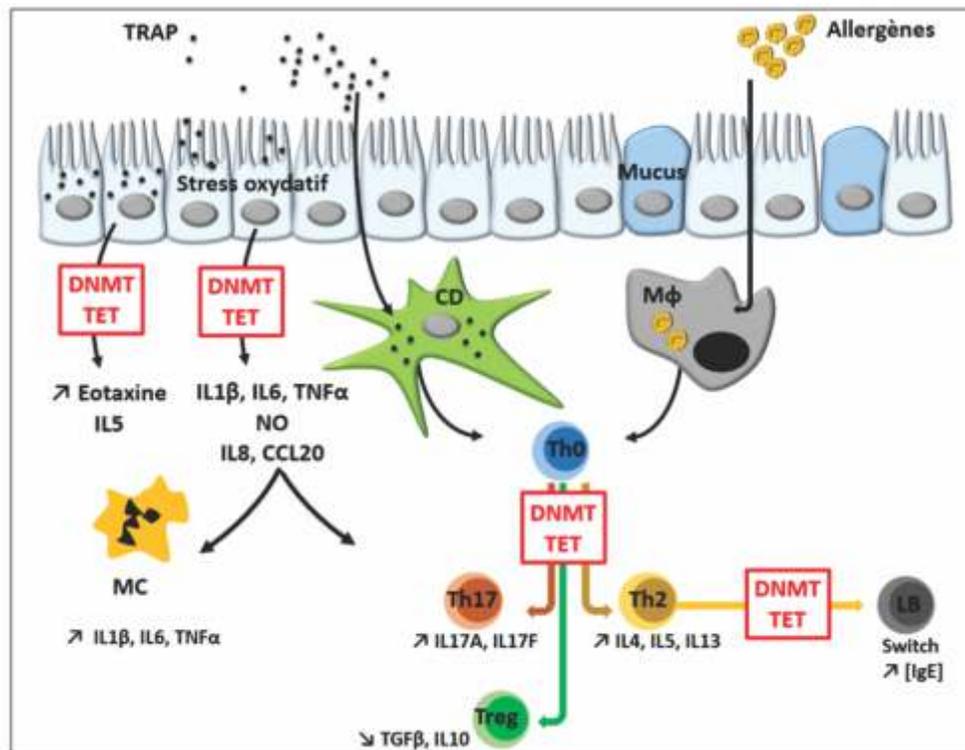


Figure 2 : Points de modification épigénétique en réponse aux TRAP et aux allergènes.

CE: cellules épithéliales, CD: cellules dendritique, Mφ: macrophage, MC: mastocytes, TRAP: traffic-related air pollutants, DNMT: DNA Methyl transférase, TET: ten-eleven translocation family.

Les études sur la méthylation de l'ADN sont souvent associées à des études d'expression génique et des études de variation génétique, La méthylation de l'ADN peut réguler l'expression des gènes et les SNP modifient également la méthylation de l'ADN (29,30).

Morales et al. on démontré une interaction entre certains SNP (Single Nucleotide Polymorphism) rs312466, et rs312466 (gène ALOX12) et la méthylation de l'ADN, significativement associé aux sibillants chez les enfants dans trois cohortes (31). Ces associations sont expliquées par la capacité de ces SNP à supprimer ou ajouter des sites de méthylation sur les gènes clés de la pathologie asthmatique (32). Ces données suggèrent que les facteurs génétiques (SNP) et épigénétique (CpG)

interagissent au niveau des loci de l'asthme.

Des études pangénomiques et panépigénomique sont nécessaire pour intégrer ces connaissances et déduire la part de chaque mécanisme dans le déterminisme génétique à l'asthme ou à un phénotype clinique particulier.

Pollution atmosphérique et méthylation de l'ADN

L'épigénome est peut être considéré comme un pont entre la pollution atmosphérique et le développement de l'asthme, éventuellement via des interactions gène-environnement. L'inhalation des particules d'échappement diesel associée à l'exposition aux allergènes, dans le modèle murin, modifie considérablement le profil de méthylation du gène de l'IL4 ainsi que le taux des IgE (33).

Une étude récente montre que la co-culture de cellules T CD4+ transgéniques (spécifiques ovalbumine, OVA) et des cellules dendritiques (CD) pré-exposées à l'ovalbumine en présence ou non de TRAP montre une augmentation très importante des cytokines IL4, IL13, IL17 et INF γ dans le surnageant de culture CD OVA+TRAP comparativement à CD OVA seul (34).

Un nombre considérable d'étude montre l'association entre les modifications de l'ADN et les différents polluants de l'air. Les TRAP sont un mélange de monoxyde de carbone, oxyde de nitrogène, PM, PAH, VOC et autres HAP. Parmi ces composantes, le PM_{2.5} est fortement associé avec la méthylation de l'ADN (35).

Une étude récente évalue l'épigénotoxicité de six polluants de l'air (36) incluant les polluants du sol, poussières de route, rejets agricoles, combustion de la biomasse, échappement dû au trafic et les particules de pollen. Les résultats montrent des effets très différents sur l'expression de la DNMT ainsi que son activité spécifique de méthylation. Ces effets sont dépendants de la dose et du moment d'exposition (36).

Dans une approche gène candidat, le gène *iNOS* (inducible nitric oxide synthase), suite à une exposition aux particules montrent des modifications de méthylation très significative (37). Le gène *iNOS* et autres gènes de la voie de synthèse du NO sont responsables de la production de l'oxyde nitrique, médiateur présent en très grande concentration (*FeNO*) dans l'air expiré des enfants asthmatiques ou atteints d'allergies respiratoires (37). De plus des interactions entre certains variant génétique et la méthylation de l'ADN ont été mis en évidence suite à l'exposition aux particules polluantes (37).

Une autre étude démontre, par une approche voie-candidat, l'association entre la méthylation de 31 gènes et l'exposition au charbon noir (38). Ces gènes regroupent HLA-DQB, FCER1A et FCER1G (récepteur IgE), IL-9 et la MBP (Protéine Basique Majeur des éosinophiles), qui sont reliés aux voies de signalisation Th2, à l'activation des lymphocytes B et au switch IgE, fonction des éosinophiles et l'inflammation des voies respiratoires (38). De même, certaines études associent l'hyperméthylation de l'INF- γ dans les LT effecteurs à l'exposition soutenue aux particules polluantes surtout dans les études portant sur le vieillissement et les pathologies associées (39).

L'exposition prolongée aux polluants ambiants est aussi associée à l'hyperméthylation du gène FOXP3 dont la fonction est altérée dans la pathologie asthmatique. L'exposition aux TRAP durant la 1^{ière} année de vie est associée à l'hyperméthylation de FOXP3 salivaire et la persistance de sibilants et d'asthme jusqu'à l'âge de 7 ans (série CCAAPS) (40). Ceci implique l'épigénétique comme mécanisme central

augmentant le risque de l'asthme chez les sujets exposés aux TRAP au cours de la petite enfance.

Plus récemment, il a été démontré que la méthylation du promoteur du gène TET1 est associée à une augmentation de la prévalence de l'asthme chez l'enfant (18). L'exposition des cellules épithéliales aux DEP est à l'origine d'une altération de son expression associé à un changement globale de la 5hmC (18). L'exposition sélective au PM10 est associée la hyperméthylation de 5hmC et l'exposition au PM est au contraire associée à une hypométhylation de gène NBL2 et SAT-alpha (41).

Conclusion

Les preuves associant l'exposition aux TRAP à l'apparition des symptômes et l'exacerbation de l'asthme chez l'enfant sont multiples. Cette revue pointe les résultats récents de l'épigénétique comme mécanisme physiopathologique expliquant l'effet délétère sur la santé suite à l'exposition aux TRAP. Ces changements épigénétique, peuvent être dans le futur, des biomarqueurs pour l'identification rapide et précise des individus à risque.

D'autres travaux sont nécessaires pour identifier plus précisément l'effet de chaque constituant des TRAP sur les variations de l'épigénome. Ces études permettront de répondre aux questions relatives à la durée d'exposition et le moment de la vie, à même de produire des changements et la persistance de ces changements dans le temps et leur transmission à la descendance.

Conflit d'intérêt: l'auteur déclare avoir aucun conflit d'intérêt.

Références:

1. HEI Panel on the Health Effects of Traffic-Related Air Pollution. Trafficrelated air pollution: a critical review of the literature on emissions, exposure, and health effects. Boston: Health Effects Institute; 2010.
2. Acciani TH, et al. Diesel exhaust particle exposure increases severity of allergic asthma in young mice. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(12):1406–18.
3. Guarnieri M, et al. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581–92.
4. Gowers AM, et al. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence; a review. *Respirology*. 2012;17(6):887–98.
5. Takahashi G, et al. Effect of diesel exhaust particles on house dust mite-induced airway eosinophilic inflammation and remodeling in mice. *J Pharmacol Sci*. 2010;112(2):192–202.
6. Waddington CH. Epigenetics and evolution. *Symp Soc Exp Biol*. 1953;7:186–99.
7. Berger SL, et al. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev*. 2009;23(7):781–3.
8. Zemach A, et al. Genome-wide evolutionary analysis of

- eukaryotic DNA methylation. *Science*. 2010;328(5980):916–9.
9. Feng S, et al. Conservation and divergence of methylation patterning in plants and animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(19):8689–94.
 10. Lister R, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*. 2009;462(7271):315–22.
 11. Guo JU, et al. Distribution, recognition and regulation of non-CpG methylation in the adult mammalian brain. *Nat Neurosci*. 2014;17(2):215–22.
 12. Arand J, et al. In vivo control of CpG and non-CpG DNA methylation by DNA methyltransferases. *PLoS Genet*. 2012;8(6):e1002750.
 13. Tahiliani M, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*. 2009;324(5929):930–5.
 14. Ji H, et al. Comprehensive methylome map of lineage commitment from haematopoietic progenitors. *Nature*. 2010;467(7313):338–42.
 15. Zhang X, et al. DNA methylation dynamics during differentiation and maturation of human dendritic cells. *Epigenet Chromatin*. 2014;7:21.
 16. Zhu J, et al. Differentiation of effector CD4T cell populations (*). *Ann Rev Immunol*. 2010;28:445–89.
 17. Verma M, et al. Epigenetic regulation of DNMT1 gene in mouse model of asthma disease. *Mol Biol Rep*. 2013;40(3):2357–68.
 18. Ichiyama K, et al. The methylcytosine dioxygenase Tet2 promotes DNA demethylation and activation of cytokine gene expression in T cells. *Immunity*. 2015;42(4):613–26.
 19. Begin P, et al. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):27.
 20. Zeng WP. 'All things considered': transcriptional regulation of T helper type 2 cell differentiation from precursor to effector activation. *Immunology*. 2013;140(1):31–8.
 21. Hwang ES. Transcriptional regulation of T helper 17 cell differentiation. *Yonsei Med J*. 2010;51(4):484–91.
 22. Runyon RS, et al. Asthma discordance in twins is linked to epigenetic modifications of T cells. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e48796.
 23. Alyasin S, et al. Interleukin-17 gene expression and serum levels in children with severe asthma. *Iran J Immunol*. 2013;10(3):177–85.
 24. Irvin C, et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1175–86.
 25. Yang BH, et al. Development of a unique epigenetic signature during in vivo Th17 differentiation. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(3):1537–48.
 26. Thomas RM, et al. Conserved intergenic elements and DNA methylation cooperate to regulate transcription at the il17 locus. *J Biol Chem*. 2012;287(30):25049–59.
 27. Yang IV, et al. DNA methylation and childhood asthma in the inner city. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):69–80.
 28. Liang L, et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature*. 2015;520(7549):670–4.
 29. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet*. 2012;13(7):484–92.
 30. van Eijk KR, et al. Genetic analysis of DNA methylation and gene expression levels in whole blood of healthy human subjects. *BMC Genom*. 2012;13:636.
 31. Morales E, et al. DNA hypomethylation at ALOX12 is associated with persistent wheezing in childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):937–43.
 32. Acevedo N, et al. Risk of childhood asthma is associated with CpG-site polymorphisms, regional DNA methylation and mRNA levels at the GSDMB/ORMDL3 locus. *Hum Mol Genet*. 2015;24(3):875–90.
 33. Liu J, et al. Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo. *Toxicol Sci*. 2008;102(1):76–81.
 34. Xia M, et al. Vehicular exhaust particles promote allergic airway inflammation through an aryl hydrocarbon receptor-notch signaling cascade. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):441–53.
 35. Breton CV, et al. Air pollution and epigenetics: recent findings. *Curr Envir Health Rpt*. 2014;1:35–45.
 36. Mioussé IR, et al. In vitro toxicity and epigenotoxicity of different types of ambient particulate matter. *Toxicol Sci*. 2015;148(2):473–87.
 37. Breton CV, et al. Particulate matter, DNA methylation in nitric oxide synthase, and childhood respiratory disease. *Environ Health Perspect*. 2012;120(9):1320–6.
 38. Sofer T, et al. Exposure to airborne particulate matter is associated with methylation pattern in the asthma pathway. *Epigenomics*. 2013;5(2):147–54.
 39. Kohli A, et al. Secondhand smoke in combination with ambient air pollution exposure is associated with increased CpG methylation and decreased expression of IFN-gamma in T effector cells and Foxp3 in T regulatory cells in children. *Clin Epigenet*. 2012;4(1):17.
 40. Brunst KJ, et al. Forkhead box protein 3 (FOXP3) hypermethylation is associated with diesel exhaust exposure and risk for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):592–4.
 41. Guo L, et al. Effects of short-term exposure to inhalable particulate matter on DNA methylation of tandem repeats. *Environ Mol Mutagen*. 2014;55(4):322–35.