



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Epigénome : comment l'environnement influence le développement de l'allergie

Epigenome: How the environment affects the development of allergic diseases

V. Siroux

Équipe d'épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et à la santé respiratoire, institut pour l'avancées des biosciences, Inserm U 1209, CNRS UMR 5309, université Grenoble-Alpes, 38000 Grenoble, France

Reçu le 16 février 2018 ; accepté le 19 février 2018

Mots clés : Épigénétique ; Méthylation ; Environnement ; Allergie ; Asthme

Keywords: Epigenetic; Methylation; Environment; Allergy; Asthma

1. Introduction

Les mécanismes épigénétiques contrôlent l'expression des gènes à travers des modifications chimiques qui n'altèrent pas la séquence de l'ADN, telles que les modifications des histones et la méthylation de l'ADN. L'épigénome, qui rassemble l'ensemble de ces modifications, ou marques épigénétiques, est sous l'influence du génome (l'ensemble des variants génétiques d'un individu) et de l'exposome (l'ensemble des expositions environnementales d'un individu) (Fig. 1). L'impact de l'environnement sur des modifications épigénétiques peut être transitoire, ou au contraire persister dans le temps, même en l'absence des facteurs environnementaux qui en sont à l'origine. Contrairement aux polymorphismes génétiques qui sont identiques dans tous les tissus et irréversibles, les marques épigénétiques peuvent varier d'un tissu à l'autre et dans le temps. Ainsi, un changement de notre environnement peut modifier l'expression de nos gènes via des modifications épigénétiques, et ainsi influencer notre phénotype (Fig. 1). Quels sont les arguments scientifiques récents qui étayent ce mécanisme dans le développement des maladies allergiques ?

2. Le rôle de l'épigénome dans les maladies allergiques

Des modifications épigénétiques contribuent de façon certaine au développement et à la progression des cancers et elles

sont fortement suspectées d'être impliquées dans de nombreuses maladies multifactorielles complexes, telles que les maladies allergiques [1]. La méthylation de l'ADN est à ce jour le mécanisme épigénétique le plus étudié, en particulier en épidémiologie car c'est le seul qu'il est actuellement possible d'étudier à l'échelle de l'épigénome dans de grandes populations.

Les premières études ont porté sur la méthylation d'un nombre limité de sites CpGs, situés dans des régions promotrices de gènes à priori candidats dans l'allergie. Puis, grâce à l'évolution des technologies, notamment à l'apparition des puces de méthylation de l'ADN, des études d'association à l'échelle de l'épigénome (EWAS) ont permis d'investiguer plus largement ces associations. Ces études EWAS ont initialement été menées sur des échantillons sanguins. L'étude de Liang a ainsi identifié 36 sites CpGs hypométhylés chez les sujets avec un taux d'IgE totales élevé, certains étant localisés dans des régions génomiques comportant des gènes connus pour coder pour des protéines associées aux éosinophiles (IL5RA, CCR3, IL1RL1, PRG2, GATA1...) [2]. Depuis, d'autres EWAS conduits sur différents phénotypes (taux d'IgE totales, asthme allergique) et dans différentes populations (notamment différents groupes ethniques), ont permis de répliquer certaines régions génomiques ou d'en suggérer de nouvelles, incluant notamment des gènes impliqués dans le système immunitaire (IL13, IL4, ZFP1, PRG2...). Récemment, une étude réalisée sur l'épithélium nasal, suggère que les modifications épigénétiques associées au phénotype asthme allergique

Adresse e-mail : valerie.siroux@univ-grenoble-alpes.fr

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.02.209>

1877-0320/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

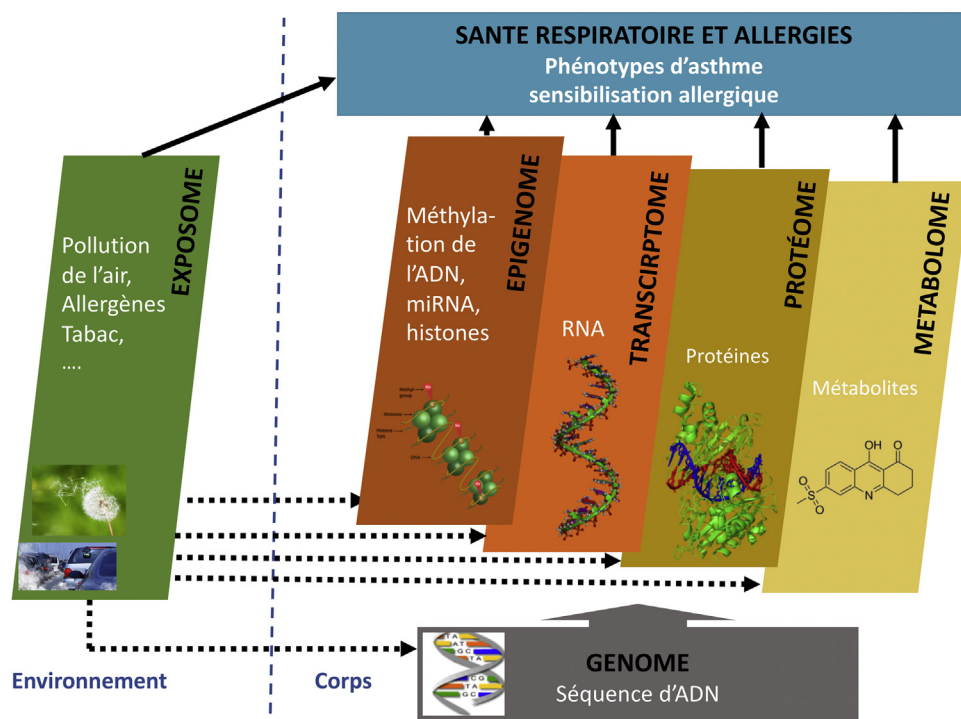


Fig. 1. Représentation des différentes couches de « omics » dans la relation entre l'environnement et le phénotype.

et à l'expression des gènes sont largement supérieures dans ce tissu comparativement aux observations faites dans le sang, incitant à porter une attention particulière à ce tissu, en particulier dans les études sur les allergies respiratoires [3].

Malgré l'originalité de ces études, leur interprétation reste discutable car il est difficile dans des études transversales de déterminer si les altérations épigénétiques associées aux phénotypes allergiques sont une cause ou une conséquence de la maladie. Dans ce contexte, les études portant sur la méthylation de l'ADN à la naissance sont pertinentes car elles permettent d'identifier les marques épigénétiques associées au développement ultérieur du phénotype. DeVries et collaborateurs ont publié la première étude qui identifie des sites de méthylation dans le sang du cordon associés à l'asthme à 9 ans [4]. Ces sites étaient localisés sur ou à proximité de gènes principalement impliqués dans des mécanismes immuno-régulateurs et pro-inflammatoires. Par ailleurs, cette étude montre que la méthylation de sites situés sur le gène SMAD3 était spécifiquement augmentée chez les enfants asthmatiques qui avaient une mère asthmatique, suggérant le rôle de mécanismes épigénétiques dans l'association entre l'asthme maternelle et le développement de l'asthme dans l'enfance.

Au-delà de la causalité inverse, un défi dans l'interprétation de ces résultats réside dans la prise en compte de l'effet des variants génétiques sur les niveaux de méthylation. En effet, les variants génétiques identifiés dans l'asthme et l'allergie peuvent influencer le niveau de méthylation, et ainsi expliquer en partie les signaux observés dans les EWAS. Une étude récente illustre ces associations sur le niveau circulant de la protéine YKL-40 [5].

3. Le rôle de l'environnement sur l'épigénome

Des premières études ont cherché à identifier les signatures épigénétiques associées à des expositions environnementales, parmi lesquelles l'exposition au tabac et à la pollution de l'air, deux facteurs de risque du développement des maladies allergiques.

Le consortium PACE (Pregnancy And Childhood Epigenetics), construit sur 13 cohortes ($n=6685$), a identifié près de 3000 nouveaux sites CpGs correspondant à 2017 gènes associés à l'exposition au tabagisme maternel pendant la grossesse [6]. Certains de ces gènes sont particulièrement pertinents dans des maladies associées au tabagisme maternel, et notamment l'asthme (ex : ESR1). Une étude récente a cherché à déterminer si la supplémentation en vitamine C réduit les changements de méthylation en réponse au tabagisme maternel [7]. Les auteurs ont observé que la majorité (69 %) des sites CpGs avec au moins 10 % de différence de méthylation entre les groupes placebo et non-fumeur ont été modifiés (d'au moins 50 %) avec le traitement à la vitamine C, pour se rapprocher des niveaux observés chez les non-fumeurs. Il est particulièrement important de noter qu'une part significative de ces sites était également associée aux phénotypes respiratoires (sifflements à 1 an ou mesure de la fonction ventilatoire à la naissance).

Plusieurs études suggèrent que l'exposition à court et long terme aux particules (PM) influence la méthylation de l'ADN, notamment dans des régions génomiques incluant des gènes de l'immunité innée et des gènes identifiés dans l'asthme. Par exemple, une étude américaine a mis en évidence des associations entre les expositions au CO, NO₂ et PM_{2,5} et des altérations de la méthylation sur les gènes FOXP3 et IL10 ;

ces altérations étaient persistantes dans le temps et étaient aussi associées à l'asthme [8].

En conclusion, des éléments scientifiques récents étayent le rôle de mécanismes épigénétiques dans le développement de l'asthme et des maladies allergiques, et par ce biais permettent d'apporter de nouvelles connaissances moléculaires dans l'étiologie de ces maladies. Par ailleurs, l'étude du rôle de l'environnement sur l'épigénome fait l'objet de nombreux travaux de recherche, et pourraient à terme permettre d'identifier des biomarqueurs d'exposition. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires, notamment des études de médiation à large échelle permettant de tester l'effet des expositions environnementales sur le méthylome puis du méthylome sur les phénotypes, afin de mieux caractériser le rôle de la méthylation dans la relation entre l'environnement et les phénotypes. L'ensemble de ces connaissances pourront permettre de développer des stratégies de prévention, notamment via la plasticité des marques épigénétiques.

Déclaration de liens d'intérêts

V.S. : Conférences: invitations en qualité d'intervenant pour TEVA, AstraZeneca and Novartis-France.

Références

- [1] Davidson EJ, Yang IV. Role of epigenetics in the development of childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:132–8, <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000429>.
- [2] Liang L, Willis-Owen SA, Laprise C, Wong KC, Davies GA, Hudson TJ, et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature* 2015;520:670–4.
- [3] Yang IV, Pedersen BS, Liu AH, O'Connor GT, Pillai D, Kattan M, et al. The nasal methylome and childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1478–88.
- [4] DeVries A, Wlasiuk G, Miller SJ, Bosco A, Stern DA, Lohman IC, et al. Epigenome-wide analysis links SMAD3 methylation at birth to asthma in children of asthmatic mothers. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:534–42.
- [5] Guerra S, Melen E, Sunyer J, Xu CJ, Lavi I, Benet M, et al. Genetic and epigenetic regulation of YKL-40 in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.030> [pii: S0091-6749(17)31111-9].
- [6] Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet* 2016;98:680–96.
- [7] Shorey-Kendrick LE, McEvoy CT, Ferguson B, Burchard J, Park BS, Gao L, et al. Vitamin C prevents offspring DNA methylation changes associated with maternal smoking in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:745–55.
- [8] Prunicki M, Stell L, Dinakarpanian D, de Planell-Saguer M, Lucas RW, Hammond SK, et al. Exposure to NO₂, CO, and PM_{2.5} is linked to regional DNA methylation differences in asthma. *Clin Epigenetics* 2018;10:2.