



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 (2016) xxx–xxx

L'épigénétique aux sources de l'allergie

The role of epigenetic mechanisms in the origin of allergies

V. Siroux^{a,b,c,*}

^a IAB, Team of Environmental Epidemiology applied to Reproduction and Respiratory Health, University Grenoble-Alpes, 38000 Grenoble, France

^b Inserm, IAB, Team of Environmental Epidemiology applied to Reproduction and Respiratory Health, 38000 Grenoble, France

^c IAB, Team of Environmental Epidemiology applied to Reproduction and Respiratory Health, CHU de Grenoble, 38000 Grenoble, France

Reçu le 20 janvier 2016 ; accepté le 20 janvier 2016

Mots clés : Épigénétique ; Méthylation ; ADN ; Environnement ; Allergies ; Asthme

Keywords: Epigenetics; Methylation; DNA; Allergy; Asthma

Les maladies allergiques et l'asthme résultent d'interactions complexes entre des facteurs de risque génétiques, environnementaux et comportementaux. Une importante question de recherche réside dans la compréhension des mécanismes biologiques par lesquels les expositions au long cours à des facteurs environnementaux et comportementaux affectent le développement de ces maladies. Dans ce contexte, les mécanismes de régulation épigénétique suscitent actuellement un grand intérêt.

Les mécanismes épigénétiques contrôlent l'accessibilité du génome et conduisent à des modifications dans l'expression des gènes, qui surviennent sans modification de la séquence d'ADN. Ils sont multiples, les principaux étant la méthylation de l'ADN dans les clusters de séquences dinucléotidiques CpG principalement situés dans les régions promotrices, l'acétylation des histones et les miRNA, qui sont de simples brins non codants d'ARNm qui se fixent sur l'extrémité 3' non transcrite complémentaire de l'ARNm et bloquent la transcription. La méthylation de l'ADN est à ce jour le mécanisme épigénétique le plus étudié, en particulier en épidémiologie. Contrairement aux polymorphismes génétiques, les marques épigénétiques peuvent varier d'un tissu à l'autre et dans le temps. Les modifications de l'expression des gènes d'origine épigénétique jouent un rôle important dans la survenue des cancers, notamment par des modifications sur des gènes de l'apoptose, de la réparation de

l'ADN, de l'angiogenèse, et dans des maladies du système immunitaire. Il existe un nombre croissant d'éléments scientifiques qui étayent le rôle de mécanismes épigénétiques dans le développement de l'asthme et des maladies allergiques [1,2]. Dans ces maladies, les mécanismes épigénétiques pourraient expliquer des effets de l'environnement, l'origine parentale et multi-générationnelle, la plasticité au cours du développement ou l'effet pharmacologique de certains traitements.

Au-delà des études sur des modèles animaux, il existe de plus en plus d'études chez l'homme qui suggèrent un rôle des expositions prénatales ou précoces sur des modifications épigénétiques. Des expositions précoces à de multiples facteurs environnementaux (pollution atmosphérique [3], tabagisme maternel pendant la grossesse [4], facteurs nutritionnels – acide folique –, environnement fermier [5], situation de stress) sont associées à des modifications de signatures épigénétiques. Par ailleurs, ces mêmes facteurs environnementaux jouent (ou sont suspecter de jouer) un rôle dans développement de maladies allergiques. Ces observations étayent l'hypothèse DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease, ou origine développementale de la santé et des maladies) selon laquelle les expositions subies dans la période prénatale ou au cours des premières années de vie influenceraient la santé ultérieure de l'enfant et de l'adulte. Les mécanismes épigénétiques pourraient avoir un rôle important dans le processus sous-jacent. Une étude récente suggère par exemple que les effets des expositions aux phtalates sur l'asthme pourrait être en partie médiés par des altérations de la méthylation de l'ADN, notamment sur le gène *TNF-alpha* [6]. Outre l'environnement

* Correspondance. Institut Albert-Bonniot, équipe d'épidémiologie environnementale, Inserm/UJF U 823, Rond Point de la Chantourne, 38706 La Tronche cedex, France.

Adresse e-mail : valerie.siroux@ujf-grenoble.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.01.029>

1877-0320/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

précoce, l'environnement tout au long de la vie peut induire des modifications épigénétiques comme suggéré par des études de jumeaux monozygotes qui ont montré des niveaux de méthylation de l'ADN et d'acétylation des histones similaires chez les paires de jeunes enfants mais différents chez des paires de jumeaux âgés [7]. Des expositions à l'âge adulte, telles que le tabagisme actif ou les polluants atmosphériques, ont aussi été associées à des signatures épigénétiques spécifiques.

Bien qu'encore limitées il y a quelques années, les études chez l'homme qui associent directement des changements épigénétiques avec les maladies allergiques sont en nette augmentation ces dernières années. Ces études portaient initialement sur un nombre limité de sites CpG situés dans des régions promotrices de gènes candidats compte tenu de leur fonction biologique mais des premières études à l'échelle du génome entier (EWAS, Epigenome-Wide Association Studies) ont fait l'objet de publications récentes et ont permis d'avancer de nouvelles hypothèses [8–10]. Les travaux de Liang et al. ont permis d'identifier différents sites de méthylation associés au taux d'IgE totales, certains localisés dans des régions génomiques comportant des gènes connus pour coder pour des protéines associées aux éosinophiles (*IL5RA*, *CCR3*, *IL1RL1*, *PRG2*, *GATA1*...) [9]. Cette étude indiquait que les 3 sites de méthylation majeurs permettaient d'expliquer 13 % de la variation des IgE totales, soit 10 fois la variance expliquée par les variants génétiques (SNPs) majeurs précédemment identifiés dans les études pangénomiques (GWAS, Genome-Wide Association Studies). À ce jour, des associations entre des phénomènes épigénétiques et différents événements de santé ou mécanismes associés aux maladies allergiques (hyperréactivité bronchique, fonction ventilatoire, persistance des sifflements chez l'enfant, réponse aux traitements de l'asthme, réponse immune allergique notamment dans la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th1 et Th2 et la différenciation des Treg et Th17) ont été mises en évidence.

En conclusion, il existe un nombre croissant d'éléments scientifiques qui étayent le rôle de mécanismes épigénétiques dans le développement de l'asthme et des maladies allergiques, et notamment dans la relation entre les expositions environnementales et les maladies allergiques. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires, notamment des études longitudinales sur des cohortes pour analyser les fenêtres de temps

et l'évolution dans le temps de la susceptibilité des régulations épigénétiques aux expositions environnementales, et leur contribution dans l'apparition et l'évolution des maladies allergiques. L'étude des modifications épigénétiques dans l'asthme et les maladies allergiques pourrait permettre d'améliorer notre compréhension de ces maladies complexes et de mettre en place des stratégies de prévention, notamment à travers la plasticité des signatures épigénétiques.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Bégin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):27.
- [2] Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(1):15–24.
- [3] Salam MT, Byun HM, Lurmann F, Breton CV, Wang X, Eckel SP, et al. Genetic and epigenetic variations in inducible nitric oxide synthase promoter, particulate pollution, and exhaled nitric oxide levels in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(1):232–9 [e1–7].
- [4] Markunas CA, Xu Z, Harlid S, Wade PA, Lie RT, Taylor JA, et al. Identification of DNA methylation changes in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2014;122(10):1147–53.
- [5] Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy* 2013;68(3):355–64.
- [6] Wang JJ, Karmaus WJ, Chen SL, Holloway JW, Ewart S. Effects of phthalate exposure on asthma may be mediated through alterations in DNA methylation. *Clin Epigenetics* 2015;7(1):27.
- [7] Talens RP, Christensen K, Putter H, Willemsen G, Christiansen L, Kremer D, et al. Epigenetic variation during the adult lifespan: cross-sectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs. *Aging Cell* 2012;11(4):694–703.
- [8] Morales E, Bustamante M, Vilahur N, Escaramis G, Montfort M, de Cid R, et al. DNA hypomethylation at ALOX12 is associated with persistent wheezing in childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(9):937–43.
- [9] 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(7549):670–4.
- [10] Everson TM, Lyons G, Zhang H, Soto-Ramirez N, Lockett GA, Patil VK, et al. DNA methylation loci associated with atopy and high serum IgE: a genome-wide application of recursive random forest feature selection. *Genome Med* 2015;7(1):89.