

# Détermination des effets épigénétiques liés à l'exposition aux polluants de l'air

Période : avril 2014 à août 2014

Marie-Cécile CHALBOT et Ilias KAVOURAS | mchalbot@uams.edu

Université de l'Arkansas pour les Sciences Médicales – Santé Environnementale et Professionnelle – Little Rock – États-Unis

Mots-clés : épigénétique, exposition prénatale, métaux, méthylation, particules fines, polluants organiques persistants, trafic

Les modifications épigénétiques sont des liaisons covalentes effectuées sur la chromatine<sup>(1)</sup> formant l'ADN, qui se maintiennent lors de la division cellulaire (1-3). Le mécanisme épigénétique le plus étudié concerne la méthylation du Carbone 5 de résidus Cytosines (5-mC) au niveau des dinucléotides CpG. L'état de méthylation de l'ADN influe sur la structure et la stabilité de la chromatine<sup>(1)</sup>, ainsi que sur l'expression des gènes. Les expositions environnementales à des produits toxiques peuvent induire des modifications épigénétiques en interagissant avec les enzymes responsables de la méthylation de l'ADN. Les recherches en épidémiologie épigénétique tendent à montrer que des marques épigénétiques peuvent moduler le risque ou la sévérité d'une maladie, et être utilisés comme marqueurs de certains cancers ou d'exposition (4-8). Les trois articles analysés dans cette note présentent des études épigénétiques portant sur les modifications de la méthylation de l'ADN liées à la pollution. Les deux premiers articles portent sur l'effet de l'exposition aux particules de l'air et la troisième sur l'effet de l'exposition prénatale aux polluants organiques persistants (POP).

## Les influences épigénétiques sur les associations entre la pollution de l'air et la fonction respiratoire chez des hommes âgés : l'étude normative du vieillissement.

Lepeule J, Bind MAC, Baccarelli AA, Koutrakis P, Tarantini L, Litonjua A, Sparrow D, Vodkonas P, Schwartz JD. Epigenetic influences on associations between air pollution and lung function in elderly men: the normative aging study. *Environ Health Perspect* 2014;122(6):566-72.

### Résumé

La fonction respiratoire est généralement diminuée chez les personnes âgées (9). L'exposition aux polluants de l'air peut entraîner une diminution significative de la fonction respiratoire chez ces personnes (10). Des changements de méthylation de certains gènes de l'inflammation et de la fonction respiratoire chez les personnes âgées ont été associés aux marqueurs de la fonction respiratoire (CVF<sup>(2)</sup> et VEMS<sup>(3)</sup>)(11). L'article de Lepeule *et coll.* étudie si des changements dans la méthylation de l'ADN a un effet sur la réponse respiratoire à la pollution. Les mesures ont été faites sur une cohorte de 776 personnes âgées de sexe masculin vivant à Boston (âge moyen 72,3 ± 6,8 ans) lors d'une à quatre visites médicales entre 1999 et 2009 (au total 1515 visites). La méthylation (concentration des 5-mC) de 9 gènes exprimés dans les leucocytes et liés à la fonction respiratoire, l'inflammation et le stress oxydatif a été mesurée. Les effets de chaque polluant sur la fonction respiratoire (Carbone élémentaire (CE, marqueur du trafic), PM<sub>2,5</sub><sup>(4)</sup>, CO, O<sub>3</sub> et NO<sub>2</sub>) ont été estimés pour plusieurs fenêtres d'exposition allant de quatre heures à vingt-huit jours, sur chaque indicateur de santé respiratoire (CVF<sup>(2)</sup> ou VEMS<sup>(3)</sup>). Les modèles ont également été ajustés en fonction des paramètres obtenus à chaque visite médicale (asthme, maladies respiratoires

et cardiovasculaires, niveau d'études, tabagisme). Puis l'effet possible des taux de méthylation (élevé ou faible) fut déterminé dans les différents modèles obtenus pour une exposition cumulée de vingt-huit jours. Les concentrations ambiantes en CE et PM<sub>2,5</sub><sup>(4)</sup>, vingt-quatre heures avant les visites médicales (moyenne des 1515 mesures) étaient relativement faibles (moyenne de 0,9±0,4 et 11±7 µg/m<sup>3</sup> respectivement). Cette étude a déterminé qu'une augmentation d'un écart interquartile (IQR) lors d'une exposition subchronique de trois à vingt-huit jours cumulés, est associée avec une diminution de CVF<sup>(2)</sup> et VEMS<sup>(3)</sup> qui varie de 1 à 5 % selon le polluant. Cette association était plus forte chez les participants ayant un faible taux de méthylation en position 2 et 5 du gène *TLR2*<sup>(5)</sup>, ou un fort taux de méthylation du gène *GCR*<sup>(6)</sup>. Les taux de méthylation des autres gènes n'avaient pas d'effet sur cette association.

### Commentaire

Cette étude a montré que certaines marques épigénétiques ont un impact sur la fonction respiratoire et peuvent moduler les effets de la pollution. Cette étude ne tient pas compte de la variation des PM<sub>2,5</sub><sup>(4)</sup> en fonction du temps qui a pu diminuer entre le début et la fin de l'étude. Or, une détérioration moins importante de la fonction respiratoire qui a lieu avec l'âge a été associée à une diminution des concentrations en PM<sub>10</sub><sup>(7)</sup> suite aux politiques de réduction des émissions (12). Une autre étude a montré qu'une exposition aux polluants (PM<sub>2,5</sub><sup>(4)</sup>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>) lorsque l'indice de qualité de l'air est modéré entraîne une diminution de la fonction respiratoire par rapport à une exposition lorsque l'indice est bon (13). L'étude analysée ici montre que l'exposition aux polluants, même en quantité faible, sur une durée de plusieurs jours jusqu'à presque un mois, entraîne une diminution de la

fonction respiratoire. Ceci s'explique car les  $PM_{2,5}^{(4)}$  sont émis principalement par le trafic dans cette étude et affectent particulièrement la fonction respiratoire. Cette diminution est plus importante quand les taux de méthylation de certains gènes sont modifiés (hyperméthylation ou hypométhylation) et sont des marqueurs potentiels pour mesurer le degré de susceptibilité d'un individu à la pollution de l'air.

### Altération de la méthylation de séquences répétées en tandem et concentrations en composés élémentaires des particules de l'air inhalables

Hou L, Zhang X, Zheng Y, Wang S, Dou C, Guo L, Byun HM, Motto V, McCracken J, Diaz A, Kang CM, Koutrakis P, Bertazzi PA, Li J, Schwartz JD, Baccarelli AA. Altered methylation in Tandem Repeat Element and elemental component levels in inhalable air particles. *Environ Mol Mutagen* 2014;5(3):256-65

#### Résumé

L'exposition aux particules de l'air est associée à un risque accru de développement de cancer du poumon. Lors d'études *in vivo* sur des tissus cancéreux, des modifications de l'état de méthylation de séquences répétées en tandem<sup>(8)</sup> localisées près de gènes codants ont été observées. D'autre part, des études d'exposition au travail ont montré que l'exposition à des concentrations importantes de particules ( $PM_{10}^{(7)}$  moyen de 233  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pendant trois jours) entraîne une modification de la méthylation de gènes suppresseurs de tumeurs (14). L'article de Hou *et coll.* porte sur une cohorte de soixante chauffeurs routiers et de soixante employés de bureau à Pékin. L'objectif est de déterminer s'il existe une corrélation entre l'exposition des particules et la méthylation de séquences répétées en tandem<sup>(8)</sup>  $D4Z4^{(9)}$ ,  $NBL2^{(10)}$  et  $SAT\alpha^{(11)}$ , dont les changements de méthylation ont été liés au cancer. Les participants ont eu deux visites médicales espacées d'une à deux semaines avec une prise de sang à chaque visite. Les  $PM_{2,5}^{(4)}$  ont été prélevées à l'aide d'échantillonneurs personnels portés huit heures pendant le travail, les deux jours d'observation. Les 2 groupes présentent des caractéristiques similaires d'âge moyen ( $30,3 \pm 8,0$  et  $33,5 \pm 5,7$  ans chez les chauffeurs et les employés de bureau respectivement), de sexe (quarante hommes et vingt femmes pour chaque groupe), et de niveau d'éducation. Les routiers sont exposés en moyenne à  $126,8 \pm 68,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $PM_{2,5}^{(4)}$ , et les employés de bureau à  $94,6 \pm 64,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $PM_{2,5}^{(4)}$ . Les concentrations en composés minéraux mesurés dans les  $PM_{2,5}$  (Al, Si, S, K, Ca, Ti, Fe, Zn) étaient également supérieures chez les routiers. La méthylation moyenne des séquences étudiées ne diffère pas significativement entre les deux cohortes étudiées, car les deux populations sont exposées à des concentrations comparables de  $PM_{2,5}$ . Les associations entre une augmentation de 10 % de la concentration de chaque minéral et la méthylation des séquences ont été estimées en prenant en compte la concentration en  $PM_{2,5}^{(4)}$  (facteur confondant potentiel) et d'autres facteurs confondants (âge, sexe, BMI et tabagisme). Cette étude a montré que la méthylation de  $NBL2^{(10)}$  est directement associée aux concentrations de Si (0,12,  $IC_{95\%} = [0,03 ; 0,212]$ ) et Ca (0,065,

$IC_{95\%} = [0,014 ; 0,115]$  chez les routiers, tandis que la méthylation de  $SAT\alpha^{(11)}$  est directement associée aux concentrations de S (0,015,  $IC_{95\%} = [0,034 ; 0,196]$  chez les employés de bureau.

#### Commentaire

Cette étude a montré qu'une augmentation de l'exposition de certains minéraux présents dans les particules fines induit une augmentation de la méthylation de séquences répétitives en tandem spécifiques. D'une part, Ca et Si (traceurs des poussières de la route) sont associés à  $NBL2^{(10)}$  chez les routiers qui sont particulièrement exposés aux poussières de la route remises en suspension. Les poussières de la route sont identifiées ici comme élément important de la toxicité des particules à considérer en santé publique et professionnelle. Les émissions des pots d'échappement, les débris de pneu, les traces de frein modifient la composition chimique des poussières du sol sur les routes. D'autre part, les employés de bureau présentent une hyperméthylation de  $SAT\alpha^{(11)}$  due à une exposition au soufre, émis lors de la combustion du charbon. Les routiers sont également exposés à cette pollution, mais aucun effet n'est observé chez eux, ce qui tend à montrer que l'effet épigénétique induit par le soufre serait masqué par l'effet de l'exposition aux poussières de la route. Enfin, les routiers sont exposés à une concentration en  $PM_{2,5}$  plus grande par rapport aux employés de bureau, mais présentent des taux de méthylation similaires. Lors d'une autre étude (15) il a été montré que la méthylation de  $SAT\alpha^{(11)}$  est diminuée en prenant en compte la masse totale des  $PM_{2,5}^{(4)}$  et  $PM_{10}^{(7)}$ . Les effets épigénétiques observés sont donc liés à la composition chimique des particules.

### Effet de l'âge, du sexe et des polluants organiques persistants sur la méthylation de l'ADN chez l'enfant

Huen K, Yousefi P, Bradman A, Yan L, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B, Holland N. Effect of age, sex and persistent organic pollutants on DNA methylation in children. *Environ Mol Mutagen* 2014;23(3):209-22.

#### Résumé

La méthylation des éléments nucléaires intercalés courts ( $Alu^{(12)}$ ) ou longs ( $LINE-1^{(13)}$ ) est souvent étudiée pour élucider le mécanisme du cancer, car elles représentent 50 % de la méthylation globale du génome (16). Les polluants organiques persistants (POP) tels que les organochlorés, PCB ont été associés à des changements dans la méthylation de ces séquences (17). L'article de Huen *et coll.* porte sur la cohorte mère-enfant CHAMACOS dans une zone rurale de Californie et étudie l'exposition prénatale aux POPs mesurée dans le sérum maternel à la fin de la grossesse et la méthylation des séquences  $Alu^{(12)}$  et  $LINE-1^{(13)}$  chez des nouveau-nés et des enfants de neuf ans. Les POPs étudiés sont trois organochlorés (2DDT<sup>(14)</sup> et 1DDE<sup>(15)</sup>) et quatre congénères de PBDE<sup>(16)</sup>. 134 enfants ont eu une prise de sang à la naissance et à l'âge de neuf ans, 112 enfants ont eu une prise de sang à la naissance uniquement, et 112 enfants à neuf ans uniquement. Les

associations entre exposition aux POPs et méthylation ont été estimées en tenant compte de l'âge, du sexe, de la formulation sanguine en globules blancs, et des interactions possibles entre DDT<sup>(14)</sup>/DDE<sup>(15)</sup> et PBDE<sup>(16)</sup>. Les auteurs ont trouvé d'une part que la méthylation des séquences Alu<sup>(12)</sup> et LINE-1<sup>(13)</sup> est plus faible à l'âge de neuf ans par rapport à la naissance, et d'autre part ces séquences sont plus méthylées chez les garçons que chez les filles. Des associations significatives ont été observées entre exposition forte au DDT<sup>(14)</sup> et DDE<sup>(15)</sup> et une perte de méthylation à la naissance pour la séquence Alu, avec un coefficient  $\beta$  de -0,37 (IC<sub>95%</sub> = [-0,69;-0,05]) pour *o,p'*-DDT<sup>(14)</sup>, et de -0,33 (IC<sub>95%</sub> = [-0,64;-0,01]) pour *p,p'*-DDE<sup>(15)</sup>; entre méthylation de LINE-1<sup>(13)</sup> et co-exposition avec *o,p'*-DDT<sup>(14)</sup> et PBDE<sup>(16)</sup> ( $\beta$  = 0,70, IC<sub>95%</sub> = [-0,19;1,59]), et co-exposition avec *p,p'*-DDE<sup>(15)</sup> et PBDE<sup>(16)</sup> ( $\beta$  = 0,82, IC<sub>95%</sub> = [-0,03;1,67]). Pour finir, en stratifiant, les auteurs ont observé une hypométhylation de LINE-1<sup>(13)</sup> lors d'une exposition faible en *p,p'*-DDE<sup>(15)</sup> et forte en PBDE<sup>(16)</sup>, et une hyperméthylation lors d'une exposition forte en *p,p'*-DDE<sup>(15)</sup> et PBDE<sup>(16)</sup>. Chez les enfants de neuf ans, aucune association n'a été trouvée.

#### Commentaire

Cette étude a mis en évidence une association entre la méthylation de Alu et une augmentation de l'exposition à *o,p'*-DDT<sup>(14)</sup> et *p,p'*-DDE<sup>(15)</sup>, en ajustant le modèle en fonction de la nature des globules blancs. Il a en effet déjà été montré que la méthylation est différente selon le type de tissu (11). Cette étude montre aussi une différence de méthylation entre les filles et les garçons, et en fonction de l'âge. Cette notion est déjà connue mais n'avait pas été auparavant caractérisée chez les enfants. Des associations ont été trouvées avec la méthylation de LINE-1<sup>(13)</sup> seulement dans le cas de co-expositions, *o,p'*-DDT<sup>(14)</sup> et PBDE<sup>(16)</sup> d'une part, *p,p'*-DDE<sup>(15)</sup> et PBDE<sup>(16)</sup> d'autre part. Ces résultats, en accord avec d'autres études (18), indiquent que la méthylation d'Alu<sup>(12)</sup> et de LINE-1<sup>(13)</sup> sont indépendantes et ont une susceptibilité différente suite à une exposition de polluants. Les associations ont également été mises en évidence uniquement à la naissance donc ne sont pas stables dans le temps, ce qui n'exclut pas que d'autres associations peuvent exister en mesurant l'exposition aux POP pendant l'enfance, ce que les auteurs se proposent d'étudier par la suite. Les enfants sont fortement exposés aux PBDE<sup>(16)</sup>, car ces retardateurs de flamme sont largement utilisés dans les produits pour enfants (vêtements, matelas, couvertures, et autres). Les enfants de cette cohorte sont également exposés à de fortes concentrations en pesticides. L'exposition aux métaux, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et autres polluants serait également à prendre en compte, pour estimer au mieux les expositions environnementales des enfants et leur influence sur l'épigénome.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Récemment, des études *in vitro* d'exposition environnementale ou professionnelle ont lié exposition à des polluants de l'air et changements épigénétiques. L'épidémiologie épigénétique est une discipline émergente qui peut expliquer l'effet d'une exposition environnementale sur des maladies telles que asthme, maladies cardiovasculaires, respiratoires, et cancer. Cette note porte sur trois études reliant la méthylation de l'ADN, mécanisme épigénétique le plus souvent étudié, et l'exposition aux polluants environnementaux. Elles apportent des éléments de réponse à différentes questions sur l'impact des altérations épigénétiques sur le risque de maladies, et identifient les gènes pouvant être des biomarqueurs potentiels de maladies ou d'exposition. Le premier article porte sur une cohorte de personnes âgées qui, bien que subissant une faible exposition aux polluants (PM<sub>2,5</sub><sup>(4)</sup>), a une fonction respiratoire diminuée, mais cette diminution est moindre lorsque certains gènes sont hyperméthylés. La deuxième étude relie hyperméthylation de séquences répétitives en tandem liées au cancer, NBL2<sup>(10)</sup> et SAT $\alpha$ <sup>(11)</sup>, et la composition en métaux et minéraux des particules fines inhalées, en particulier Ca, Si et S. La séquence hyperméthylée n'est pas la même selon la nature de l'exposition. La troisième étude montre une association entre modification de la méthylation des séquences Alu<sup>(12)</sup> et LINE-1<sup>(13)</sup> chez les nouveau-nés et exposition prénatale aux POP (DDT<sup>(14)</sup>, DDE<sup>(15)</sup> et PBDE<sup>(16)</sup>). Ces deux dernières études portent sur des cohortes ayant une forte exposition aux polluants. Il ressort de cette note que, si d'autres associations peuvent être montrées (en étudiant d'autres polluants ou différents constituants des particules de l'air par exemple, et d'autres marqueurs d'exposition épigénétiques), il existe un besoin de recherche pour démontrer que les modifications épigénétiques nouvellement caractérisées et liées à une exposition environnementale sont un facteur de risque de maladies.

## GENERAL CONCLUSION

Recently, *in vitro* studies, environmental or occupational exposure have linked exposure to air pollutants and epigenetic changes. Epigenetic epidemiology is an emerging discipline that can explain the effect of environmental exposure on diseases such as asthma, cardiovascular and respiratory diseases, and cancer. This paper discusses three studies linking DNA methylation, epigenetic mechanism most often studied, and exposure to environmental pollutants. They provide answers to various questions about the impact of epigenetic changes on the risk of disease, and to identify genes that may be potential biomarkers of disease or exposure. The first article deals with a cohort of people who, although having low exposure to pollutants (PM<sub>2.5</sub>) has a lung function decreased, but the decrease is less when certain genes are hypermethylated. The second study connects hypermethylation of repetitive sequences in tandem related cancer, NBL2 and SAT $\alpha$ , and the composition of metals and inorganic fine particles inhaled, especially Ca, Si and S. The hypermethylated sequence is not the same depending on the nature exposure. The third study shows an association between change in methylation of Alu and LINE-1 sequences in newborn and prenatal exposure to POP (DDT, DDE, and PBDE). These last two studies focus on cohorts with high exposure to pollutants. It appears from this note that if other associations can be shown (by studying other pollutants or different components of air particles for example, and other epigenetic markers exposure), there is a need for research to show whether epigenetic modifications newly characterized and linked to environmental exposure is a risk factor for disease.

## Lexique

- (1) Chromatine : Structure nucléoprotéique constitutive de l'ADN dont l'état de condensation varie.
- (2) CVF : Capacité vitale forcée ou volume expiratoire mesuré après une expiration forcée après inspiration maximale.
- (3) VEMS<sub>1</sub> : Volume expiratoire maximal seconde, mesuré à la première seconde après une expiration rapide et forcée.
- (4) PM<sub>2,5</sub> : Particules de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5  $\mu$ m.
- (5) TLR2 : Gène codant pour le récepteur Toll-like 2, impliqué dans la réponse inflammatoire
- (6) GCR : Gène codant pour le récepteur des Glucocorticoïdes impliqué dans la réponse inflammatoire
- (7) PM<sub>10</sub> : Particules de diamètre aérodynamique inférieur à 10  $\mu$ m.
- (8) Séquences répétées en tandem : Séquences d'ADN de 5 à quelques milliers de bases qui se répètent de façon adjacente à différents endroits du génome (Séquence satellite)
- (9) D4Z4 : Séquence macrosatellite de 3,3 kb répétée en tandem (11 à 100 copies) située sur la région subtélomérique des chromosomes 4 et 10 (extrémité des bras longs).
- (10) SAT $\alpha$  : Séquence satellite de 170 paires de bases répétées un très grand nombre de fois et situées dans les régions centromériques des chromosomes.
- (11) NBL2 : Séquence satellite de 1,4 kb répétées un très grand nombre de fois et situées dans les chromosomes acrocentriques.
- (12) Alu : Séquence répétée de 300 paires de bases (de 300 000 à 900 000 copies) dispersée dans le génome des mammifères.
- (13) LINE-1 : Séquence répétée de 6,5 kb (de 20 000 à 50 000 copies) dispersée dans le génome des mammifères.
- (14) DDT : Dichlorodiphényl trichloroéthane, pesticide banni en 1972 mais utilisé au Mexique jusqu'en 2000 pour lutter contre le paludisme.
- (15) DDE : Dichlorodiphényl dichloroéthylène, produit de la décomposition du DDT
- (16) PBDE : Polybromodiphényléthers, retardateurs de flammes, présents dans les produits textiles, les plastiques, les appareils électroniques, et les produits automobiles.
- (17) Boîte Forkhead FOXP3 : Facteur de transcription régulant l'expression des lymphocytes T régulateurs qui ont une action immunosuppressive.

## Publications de référence

- (1) Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotech* 2010;**28**(10):1057-68.
- (2) O'Hagan HM, Tang WY. Increased understanding of the impact of environmental exposures on the epigenome. *Environ Mol Mutagen* 2014;**55**(3):151-4.
- (3) Freil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Rev Gen* 2012;**13**:97-109
- (4) Bakulski KM, Fallin MD. Epigenetic epidemiology: promises for public health research. *Environ Mol Mutagen* 2014;**55**(3):171-83.
- (5) Sakai E, Nakajima A, Kaneda A. Accumulation of aberrant DNA methylation during colorectal cancer development. *World J Gastroenterol* 2014;**20**(4):978-87.
- (6) Joubert BR, Haberg SE, Nilsen RM, et al. 450k epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2012;**120**:1425-31.
- (7) Yang M, Park JY. DNA methylation in promoter region as biomarkers of prostate cancer. *Methods Mol Biol* 2012;**863**:67-109
- (8) Perera F, Tang WE, Herbstman J, et al. Relation of DNA Methylation of 5'-CpG Island of ACSL3 to Transplacental Exposure to Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Childhood Asthma. *PLoS ONE* 4(2):e4488.
- (9) Vaz Fragoso CA, Gill TM. Respiratory impairment and the aging lung: a novel paradigm for assessing pulmonary function. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2012;**67A**(3):264-75.

- (10) Lee JT, Son JY, Cho YS. The adverse effect of fine particle air pollution on respiratory function in the elderly. *Sci total Environ* 2007;**385**(1-3):28-36.
- (11) Lepeule J, Baccarelli A, Tarantini L, et al. Gene promoter methylation is associated with lung function in the elderly. *Epigen* 2012;**7**(3):261-9.
- (12) Downs SH, Schindler C, Liu LJ, et al. Reduced exposure to PM<sub>10</sub> and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007;**357**:2338-47.
- (13) Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, et al. Short-Term Exposure to Air Pollution and Lung Function in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**188**(11):1351-7
- (14) Hou L, Zhang X, Tarantini L. Ambient PM exposure and DNA methylation in tumor suppressor genes: a cross-sectional study. *Part Fiber Toxicol* 2011;**8**
- (15) Guo L, Byun HM, Zhong J, et al. Effects of short-term exposure to inhalable particulate matter on DNA methylation of tandem repeats. *Environ Mol Mutagen* 2014;**55**:322-35.
- (16) Neale RE, Clark PJ, Fawcett J, et al. Association between hypermethylation of DNA repetitive elements in white blood cell DNA and pancreatic cancer. *Cancer epidemiol* 2014;**51877-7821** (14):146-5.
- (17) Rusicki JA, Baccarelli A, Bolatti V, et al. Global DNA methylation is associated with high serum-persistent organic pollutants in Greenlandic Inuit. *Environ Health Perspect* 2008;**116**:1547-52
- (18) Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr* 2009;**21** (2):243-51

## Revue de la littérature

Klingbeil EC, Hew KM, Nygaard, UC et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons, tobacco smoke, and epigenetic remodeling in asthma. *Immunol Res* 2014;**58**:369-73

## Autres publications identifiées

Guo L, Byun HM, Zhong J, et al. Effects of short-term exposure to inhalable particulate matter on DNA methylation of tandem repeats. *Environ Mol Mutagen* 2014;**55**:322-35.  
Cet article porte sur l'exposition aux PM<sub>2,5</sub> et PM<sub>10</sub>, et la méthylation des séquences répétées en tandem SAT $\alpha$ , NBL2 et D4Z4, sur la cohorte de 60 routiers et 60 employés de bureau de Pékin décrite dans l'analyse de la 2<sup>e</sup> publication sélectionnée. Une exposition à la fois aux PM<sub>2,5</sub> et PM<sub>10</sub> entraîne une perte de méthylation des séquences répétées SAT $\alpha$ . Cet effet est plus prononcé chez les routiers. D'autre part, l'exposition aux PM<sub>10</sub> est associée à une perte de méthylation de NBL2 chez les routiers, mais pas les employés de bureau. Le fait que la méthylation des séquences en tandem SAT $\alpha$  et NBL2 soit négativement associée à l'exposition aux PM, mais positivement associée à l'exposition aux métaux des PM<sub>2,5</sub> (publication sélectionnée 2) indique une spécificité de l'exposition.

Hew KM, Walker AI, Kohli A, et al. Childhood exposure to ambient polycyclic aromatic hydrocarbons is linked to epigenetic

modifications and impaired systemic immunity in T Cells. *Clin Exp Allergy* 2014, doi: 10.1111/cea.12377

Sur une cohorte de 256 enfants et jeunes adultes (10 à 21 ans dont 85 asthmatiques et 171 non asthmatiques), une association entre exposition aux HAP ambiants (particules et gazeux) plus importante que la normale et une augmentation de la méthylation de la boîte Forkhead FOXP317, entraînant une diminution de l'expression de la protéine FOXP3, a été observée chez les enfants ayant de l'asthme.

Fry RC, Rager JE, Bauer R, et al. Air toxics and epigenetic effects: ozone altered microRNAs in the sputum of human subjects. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;**306**:L1129-L1137.

Cet article présente les effets épigénétiques (expression des miARN) suite à une exposition à l'ozone en conditions contrôlées par analyse des expectorations provenant des voies aériennes centrales (trachée et grosses bronches), car l'ozone diffuse préférentiellement pendant un effort physique dans les voies respiratoires centrales. 20 adultes en bonne santé ont été exposés à 0,4 ppm d'ozone pendant 2 heures, en faisant de l'exercice pendant 4 fois 15 minutes. Les expectorations sont recueillies après inhalation d'une solution hypertonique à l'aide d'un nébuliseur pendant 21 minutes. L'exposition à l'ozone induit une augmentation significative de l'expression de 10 miARN. Des analyses de prédiction in silico ont déterminé que ces miARN et les ARN des gènes qu'ils ciblent sont impliqués dans dix fonctions biologiques et constituent les signatures de maladies, dont l'inflammation et des maladies immunitaires.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêts ;  
 avoir un ou plusieurs conflits d'intérêts.