

L'ASTHME : une maladie complexe mettant en jeu facteurs environnementaux et terrain génétique

R. LOUIS (1), F. SCHLEICH (2), J-L. CORHAY (3), E. LOUIS (4)

RESUME : L'asthme est une maladie complexe très dépendante des expositions environnementales, mais également du terrain génétique. Grâce aux études de «linkage», au clonage positionnel et au screening complet du génome, techniques fondées sur le principe d'une analyse génétique sans *a priori*, on a pu identifier de nouveaux gènes associés à l'asthme tels que le gène de l'ADAM-33 ou celui de l'OMRLD3. Les facteurs environnementaux importants dans la genèse et l'expression de l'asthme sont l'exposition allergénique, la pollution atmosphérique, et, en particulier, la pollution particulaire, le tabagisme, les expositions aux aérosols, les infections virales et le niveau d'exposition à l'endotoxine. Les effets de ces facteurs environnementaux sont modulés par les séquences géniques et l'existence de certains polymorphismes nucléotidiques. Des données récentes indiquent aussi que les facteurs environnementaux peuvent altérer de façon durable et transgénérationnelle l'expression génique par des méthylations du DNA ou des méthylations/acétylations des histones sans affecter la séquence primaire des gènes, et, par là, modifier le phénotype asthmatique.

MOTS-CLÉS : *Asthme - Génétique - Environnement*

ASTHMA : A COMPLEX DISEASE DETERMINED BY GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS

SUMMARY : Asthma is a complex disease highly dependent of environmental exposure and genetic background. Through linkage analysis, positional cloning and genome wide association studies, novel asthma genes have come out such as ADAM-33 or ORMLD3. Important environmental factors include allergenic exposure, pollutants and especially particulate matters, tobacco, aerosol exposure, viral infections and level of exposure to endotoxin. The effects of environmental factors are modulated by the genetic sequence and numerous single nucleotide polymorphisms (SNPs). Recently, it has also become clear that environmental factors may alter gene expression by DNA methylation or histone methylation/acetylation without changing the gene sequence and thereby changing asthmatic phenotype.

KEYWORDS : *Asthma - Genetics - Environment*

INFLUENCE GÉNÉTIQUE

DIFFICULTÉ D'APPRÉHENDER LE PHÉNOTYPE

L'asthme est une maladie génétique complexe. On entend par là qu'aucun gène isolé ne peut rendre compte, à lui seul, du phénotype asthmatique. La définition de l'asthme n'est pas aisée. Le vocable «asthme» regroupe un ensemble de caractéristiques à la fois immunologiques, telle l'atopie, et fonctionnelles respiratoires, telle que l'hyperréactivité bronchique. Il est souvent arrivé que les analyses génétiques cherchent un lien, non pas avec l'asthme lui-même, mais bien avec une de ses facettes (1). Ainsi certaines études ont pu se concentrer sur les liens entre génétique et production d'IgE quand d'autres se sont plutôt intéressées à des paramètres fonctionnels respiratoires, voire à l'inflammation éosinophilique.

GÈNES CANDIDATS

Les premières analyses génétiques ont utilisé la technique du «gène candidat». Ces études ont cherché à identifier une association préférentielle entre certaines variations dans les gènes codant pour des protéines supposées pertinentes dans la physiopathologie de l'asthme et l'existence de la maladie elle-même. Un nombre très élevé d'études ont été publiées. Peu de choses convaincantes s'en sont dégagées dans la mesure où les données ont été peu reproductibles (2).

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie fréquente dans les pays développés : elle atteint environ 5% de la population. On entend souvent dire que «l'asthme se transmet dans la famille». Il existe incontestablement une base génétique, mais celle-ci est complexe et ne se résume pas à une hérédité monogénique. Par ailleurs, comme dans la plupart des maladies respiratoires, l'influence de l'environnement est déterminante dans la genèse et l'expression symptomatique de l'asthme. Les études les plus récentes indiquent, en fait, que l'influence de l'environnement est dépendante du fond génétique du patient.

Nous nous proposons ici de passer en revue les mécanismes génétiques et les influences environnementales qui sont à la base de la maladie asthmatique.

(1) Chef de Service, (2) Chef de Clinique Adjoint (3) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

(4) Chef de Service, Service de Gastro-entérologie, CHU de Liège.

CLONAGE POSITIONNEL

Au début des années 2000, les techniques du «positional cloning» et du «genome scanning» se sont appliquées à la recherche dans l’asthme. Dans cette stratégie, on recherche, à l’aide de marqueurs disséminés dans le génome, une association entre des variations géniques et la transmission de la maladie au sein de familles comportant plusieurs sujets atteints, et ce sans *a priori*, sur les segments géniques concernés. Ces techniques révèlent des gènes nouveaux dont on connaît parfois très mal la fonction des protéines pour lesquelles ils codent. Une des études pivots utilisant cette approche a clairement montré que la production d’IgE, d’une part, et l’hyperréactivité bronchique, d’autre part, reconnaissent des déterminants géniques différents. De cette étude est sorti le gène codant pour l’ADAM-33 (A Desintegrine And Metalloprotease 33) gène qui s’est vu associé à l’hyperréactivité bronchique (3). Cette étude importante indiquait, pour la première fois, le rôle sans doute essentiel du tissu de soutien et des cellules de structure dans la genèse de l’hyperréactivité bronchique alors que les gènes évoqués au préalable étaient plutôt ceux régulant l’orientation de l’immunité vers la voie Th2. Par la suite, plusieurs études ont confirmé le rôle de l’ADAM-33 dans le déclin accéléré de la fonction respiratoire, une caractéristique reconnue chez les asthmatiques et, en particulier, chez ceux, sévères, qui évoluent vers l’obstruction bronchique permanente par remodelage (4). D’autres gènes ont émergé d’études subséquentes utilisant la technique génétique et sont repris dans le tableau I.

LE SCREENING COMPLET DU GÉNOME

Plus récemment, grâce aux progrès fulgurants de la technologie génétique, il est devenu possible d’analyser plus de 500.000 SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) à travers le génome d’un sujet. C’est la force des GWAS (Genome-Wide Association Studies) qui permet de découvrir de nouveaux gènes à travers des études d’association comparant cas et contrôles et ne nécessitant donc plus de cohortes familiales parfois difficiles à recruter. Ainsi, un nouveau gène dont le rôle est encore mystérieux a été trouvé associé à l’asthme dans plusieurs études (2, 5). Il s’agit du gène ORMDL3, situé sur le chromosome 17, dont une des fonctions consiste à réguler les signaux calciques à travers la membrane du réticulum endoplasmique, ce qui conditionne le processus d’«UPR» (Unfolded Protein Response) à la base de la réponse inflammatoire cellulaire (6).

TABLEAU I. GÈNES IDENTIFIÉS PAR LE CLONAGE POSITIONNEL COMME ÉTANT ASSOCIÉS À L’ASTHME

Acronyme	Nom complet
ADAM-33	A Distintegrin And Metalloprotease 33
CHI3LI	CHIitinase 3 Like-1
DPP10	DiPeptidyl-Peptidase 10
HLA-G	Major Histocompatibility complex, class I,G
PHF11	PHD finger protein 11
PTGDR	Prostaglandin D2Receptor
PLUAR	PLasminogen activator, urokinase receptor
PCDH1	Protocadherin 1 gene

Globalement, on peut classer les gènes associés à une susceptibilité pour l’asthme allergique en 4 catégories fonctionnelles : 1) le «sensing» de l’environnement, 2) la réponse immunitaire adaptative Th2 et l’inflammation éosinophilique, 3) la fonction de barrière de l’épithélium respiratoire, 4) la réponse tissulaire remodelante à l’agression inflammatoire (fig. 1) (1).

INFLUENCE DE L’ENVIRONNEMENT

ATOPIE

Depuis longtemps, les cliniciens connaissent le rôle central que joue l’exposition aux facteurs d’environnement dans la maladie asthmatique. L’exposition à un pneumallergène auquel le patient est sensibilisé va rapidement déclencher une obstruction bronchique aiguë suivie, dans 50% des cas, d’une obstruction bronchique tardive. Cette stimulation allergénique est associée à une poussée d’inflammation éosinophilique dans les voies aériennes. Environ 75% des asthmes sont associés à l’atopie, cette prédisposition génétique à synthétiser des IgE contre des aéroallergènes de l’environnement (7). Ce trait génétique est toutefois très répandu dans la population, de sorte que le risque d’asthme attribuable à l’atopie est, en fait, de 30% (8). Parmi les aéroallergènes courants dans nos contrées, ce sont les acariens de poussières domestiques, en particulier les dermatophagoïdes, qui sont le plus souvent associés à l’asthme, alors que les pollens de graminées représentent l’aéroallergène le plus souvent associé à la rhinite. Une sensibilisation aux moisissures semble être un facteur de risque d’asthme sévère (7).

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

Les données épidémiologiques mettent clairement en évidence une association entre les pics de pollution atmosphérique et les admissions hospitalières pour crise d’asthme. Deux

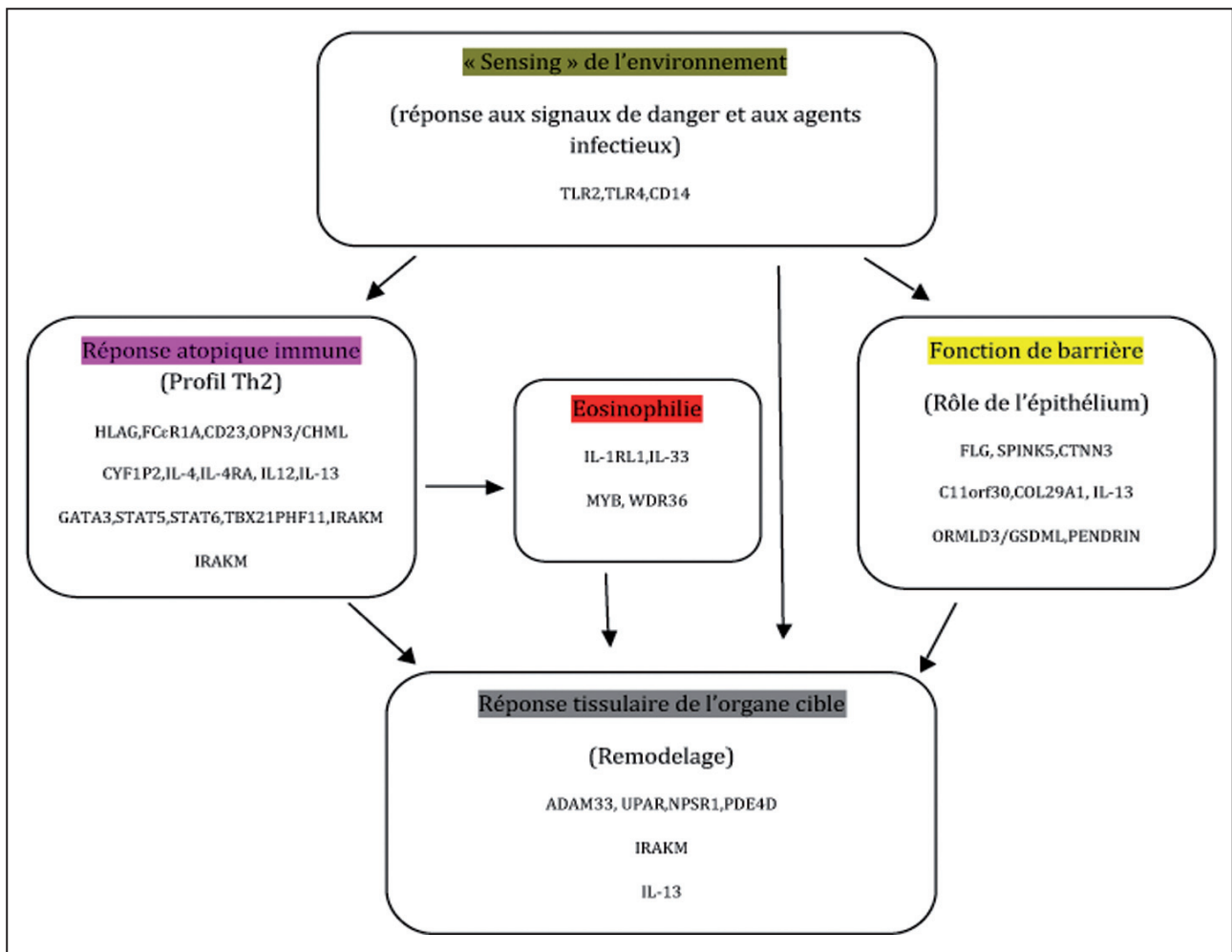


Figure 1. Grands groupes fonctionnels de gènes associés à l'asthme et interactions supposées entre eux (adapté de Holloway J. et al., *J Allergy Clin Immunol*, 2010).

types de polluants sont particulièrement incriminés. D'une part, l'ozone, gaz irritant pour les muqueuses respiratoires, dont les concentrations troposphériques augmentent fortement les jours d'été ensoleillés (9) et d'autre part, les particules fines dont les diamètres sont inférieurs à 10 µm, qui voient leur concentration augmentée en cas d'inversion thermique durant les périodes hivernales. Des arguments expérimentaux sont venus soutenir cette association entre exacerbation d'asthme et pollution en montrant les effets directs de l'ozone ou des particules diesel sur la fonction respiratoire et l'inflammation bronchique caractérisée, dans ce cas, par une augmentation des neutrophiles dans les voies aériennes (10).

TABAGISME

La prévalence du tabagisme dans une population d'asthmatique est voisine de ce qu'elle est

dans la population générale, à savoir 20%. Chez les asthmatiques, le tabagisme rend la maladie beaucoup plus difficile à contrôler et accélère le déclin de la fonction respiratoire. Il rend, en outre, l'asthmatique moins sensible à la perception d'une obstruction bronchique. Sur le plan moléculaire, le tabagisme empêche l'action anti-inflammatoire des corticoïdes par réduction de liaison aux histone-déacétylases 2 (11).

EXPOSITION PROFESSIONNELLE

On estime généralement la fréquence de l'asthme professionnel à 5 à 10% de tous les asthmes. Chez nous, les métiers le plus souvent incriminés dans l'asthme professionnel sont ceux de boulanger et de carrossier. Dans le premier cas, ce sont des allergènes de haut poids moléculaire de la farine qui sont impliqués et l'asthme du boulanger est très souvent associé à un état atopique avec détection d'IgE

spécifiques. Dans le second cas, on incrimine des substances de bas poids moléculaire (isocyanates) contre lesquelles des IgE ne sont que rarement détectées. Les asthmes par allergie au latex médiée par les IgE sont aussi assez fréquents, notamment dans le personnel hospitalier. D'autres activités professionnelles, comme la coiffure et la soudure, favorisent également l'émergence d'un asthme (12). Celui-ci apparaît généralement après plusieurs années d'exposition et le sujet peut garder une hyperréactivité bronchique significative longtemps après avoir cessé son activité professionnelle (13). On peut rapprocher de cet asthme professionnel, les asthmes déclenchés par des sprays utilisés dans le nettoyage domestique (14).

INFECTIONS VIRALES

Les infections virales sont responsables de la majorité des exacerbations d'asthme chez l'enfant comme chez l'adulte. Les virus les plus souvent incriminés sont les rhinovirus. De façon intéressante, il est démontré que les virus agissent en synergie avec les allergènes pour amplifier l'inflammation bronchique. Les asthmatiques semblent présenter une immunité innée défaillante (notamment, une carence de production d'interféron λ à partir de leurs cellules épithéliales respiratoires) qui fait en sorte qu'ils ont plus de difficulté à se débarrasser du virus, ce qui prolonge l'effet cytopathogène du virus et la poussée inflammatoire qui s'ensuit (15). Par ailleurs, certaines infections virales pourraient avoir un rôle protecteur contre l'apparition de l'atopie. C'est le cas des virus de l'Herpes et de celui de l'Epstein Barr (EBV) (16).

ENDOTOXINES

Il est aujourd'hui admis que l'exposition à de grandes quantités d'endotoxine dans la petite enfance réduit le risque d'apparition d'un asthme atopique. Ainsi, les enfants qui vivent leurs premières années en milieu rural et agricole ont moins de risque de développer de l'asthme que les enfants vivant en milieu urbain ou périurbain. Dans les matelas des enfants, la quantité d'endotoxine et d'acide muramique, marqueurs respectifs des bactéries Gram négatives et positives, est inversement proportionnelle à l'asthme et l'atopie. Ces observations ont été à l'origine de «l'hypothèse de l'hygiène» comme explication à l'accroissement des allergies et de l'asthme dans les pays occidentaux. Notre mode de vie ne mettrait plus les jeunes enfants suffisamment en contact avec des agents microbiens producteurs d'endotoxine qui stimulent la voie

immunologique Th1, ce qui laisserait le système immunitaire dévier vers la voie Th2, laquelle favorise les réactions médiées par les IgE (16). La raréfaction des infections à mycobactéries, dont on connaît le caractère puissamment inducteur de la voie Th1 par libération d'interféron- γ , pourrait avoir eu le même effet (17). L'exposition à de hautes doses d'endotoxine chez des asthmatiques avérés rend, par contre, l'asthme plus symptomatique (18).

INTERACTIONS ENTRE GÉNÉTIQUE ET ENVIRONNEMENT

Si nombre d'études génétiques n'ont pu être répliquées dans différentes populations, c'est parce que les gènes incriminés avaient un rôle limité dans l'expression du phénotype asthmatique étudié et/ou qu'ils requéraient un environnement particulier pour démontrer leur influence. Les principaux domaines dans lesquels les interactions gène-environnement ont été étudiés sont le tabagisme, la pollution atmosphérique et l'exposition microbienne (2).

TABAGISME

L'effet de l'exposition à la fumée de tabac chez les jeunes enfants affecte le niveau de réactivité bronchique et la sévérité de l'asthme chez ces enfants. Les études de screening génique ont révélé que cet effet est modulé par des gènes situés sur les chromosomes 3 et 5. En ce qui concerne les études avec les gènes candidats, elles ont essentiellement porté sur des gènes du stress oxydatif, de l'immunité et du récepteur $\beta 2$ adrénergique.

La Glutathion-S-Transférase (GST) est une enzyme cytosolique majeure dans les processus de détoxification. Certaines mutations entraînent une perte d'activité importante de l'enzyme. Les variants nuls pour la GSTM1 sont associés à un effet très délétère de l'exposition tabagique *in utero* pour le futur enfant. Ainsi, les enfants dont la GSTM1 est non fonctionnelle et dont la mère a fumé pendant la grossesse ont une prévalence accrue d'asthme à début précoce, très symptomatique et persistant à l'âge adulte par rapport aux enfants avec une GSTM1 fonctionnelle. Par ailleurs, les déficiences en GSTM1, GSTP1 et GSTT1 sont associées à une réduction de la croissance de la fonction respiratoire. D'autres associations entre tabagisme passif et diminution de la fonction respiratoire ont été démontrées pour des variants du gène codant pour le récepteur CD14, récepteur pour l'endotoxine que l'on sait être présente dans la fumée de cigarette. Des associations entre variants géni-

ques de l'interleukine-13 (IL-13), du récepteur à l'antagoniste de l'IL-1 ou encore du TNF- α et émergence de l'asthme chez des enfants exposés à la fumée de cigarette ont aussi été démontrées. Dans une population asiatique, un polymorphisme du récepteur au β 2 agoniste (Arg16 / Arg16) a été associé à un risque accru d'asthme parmi les fumeurs actifs.

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

Les études sont plus limitées dans ce domaine. Néanmoins, de façon assez similaire à ce qui a été démontré pour l'exposition au tabac, des variants géniques des GSTM1 et GSTP1 modulent la réponse bronchospastique des asthmatiques en réponse à l'exposition à l'ozone, la dysfonction de la glutathion transférase s'accompagnant d'une obstruction bronchique accrue sous l'effet du gaz irritant.

EXPOSITION MICROBIENNE

Les PAMPs (Pathogens Associated Molecular Patterns) tels que l'endotoxine ou l'acide muramique sont reconnus par des «pattern recognition receptors». Parmi ceux-ci, on distingue notamment les «Toll Like Receptor» (TLR), les «Nucleotide-binding Oligodimerisation Domain» (NOD) et le CD14. Des polymorphismes du TLR2 et du TLR4 et du NOD1 ont été associés à la prévalence de l'asthme, du rhume des foies et de l'atopie. Un polymorphisme pour le CD14, récepteur de l'endotoxine, semble moduler la relation entre l'exposition à des aéroallergènes, en l'occurrence ceux émanant des animaux domestiques, et la production des IgE spécifiques de ces allergènes. D'autres polymorphismes du CD14 modulent le rôle protecteur de la consommation de lait de ferme sur l'émergence d'un asthme ou d'autres manifestations atopiques.

EPIGÉNÉTIQUE

L'épigénétique est cette science qui étudie les changements biologiques de l'ADN qui ne sont pas liés à une modification de la séquence génique. Il s'agit essentiellement de l'acétylation ou de la méthylation des histones et de la méthylation de l'ADN. Ces modifications chimiques s'opèrent sous l'effet de l'environnement et peuvent profondément altérer la transcription génique. Ainsi, il a été récemment démontré que le taux de méthylation de l'ADN des leucocytes circulants est proportionnel au taux d'exposition aux particules environnementales du trafic routier. L'observation que le tabagisme chez

la grand-mère accroît le risque d'asthme chez ses petits-enfants suggère un effet épigénétique transgénérationnel (19).

CONCLUSION

Le rôle central de l'environnement dans la genèse et l'expression de l'asthme est établi. L'asthme a aussi une base génétique incontestable. Toutefois, le terrain génétique qui favorise les effets des facteurs environnementaux est encore mal défini et fait l'objet d'intenses recherches. Les progrès dans l'étude des interactions entre le génome et l'environnement permettront sans doute d'affiner les stratégies de prévention et de traitement de la maladie asthmatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST.— Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, **125**, S81-S94.
2. von Mutius E.— Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, **123**, 3-11.
3. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al.— Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*, 2002, **418**, 426-430.
4. Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, et al.— Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy*, 2004, **34**, 757-760.
5. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al.— Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*, 2007, **448**, 470-473.
6. Cantero-Recasens G, Fandos C, Rubio-Moscardo F, et al.— The asthma-associated ORMDL3 gene product regulates endoplasmic reticulum-mediated calcium signaling and cellular stress. *Hum Mol Genet*, 2010, **19**, 111-121.
7. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al.— F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma : cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ*, 2002, **325**, 411-414.
8. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, et al.— Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, **114**, 1033-1039.
9. Kleis S, Louis R, Bartsch P.— Ozone et asthme : un couple dans l'air du temps. *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 132-138.
10. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M.— Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma. *Eur Respir J*, 2002, **20**, 763-776.
11. Gusbin N, Garzaniti N, Louis R.— Asthme et tabac. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 81-86.
12. Vandenplas O, Lantin AC, D'Alpaos V, et al.— Time trends in occupational asthma in Belgium. *Respir Med*, 2011, **105**, 1364-1372.
13. Vandenplas O, Dressel H, Wilken D, et al.— Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *Eur Respir J*, 2011, **38**, 804-811.

14. Zock JP, Plana E, Jarvis D, et al.— The use of household cleaning sprays and adult asthma: an international longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, **176**, 735-741.
15. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL.— Asthma exacerbations : origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, **128**, 1165-1174.
16. Schaub B, Lauener R, von Mutius E.— The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, **117**, 969-977.
17. Louis R.— La vaccination à base de mycobactéries : vaincra-t-elle les allergies. *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 392-395.
18. Michel O, Kips J, Duchateau J, et al.— Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, **154**, 1641-1646.
19. Miller RL, Ho SM.— Environmental epigenetics and asthma : current concepts and call for studies. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, **177**, 567-573.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : R.Louis@chu.ulg.ac.be