

## EXPOSITION À L'ARSENIC *IN UTERO* : À LA RECHERCHE DE MARQUEURS ÉPIGÉNÉTIQUES D'INTÉRÊT

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir – Volume 16, numéro 6, Novembre-Décembre 2017

**Dans le champ des origines développementales de la santé et des maladies, cette étude exploratoire contribue à faire avancer la compréhension des mécanismes liant l'exposition *in utero* à l'arsenic à la survenue ultérieure de pathologies. Elle identifie en particulier cinq biomarqueurs épigénétiques de l'exposition potentiellement prédictifs du risque de maladies cardiovasculaires et de diabète.**

Utilisant les données de cohortes de naissances établies au Mexique, aux États-Unis et au Bangladesh, trois études récentes ont ouvert la voie de l'exploration des effets épigénétiques de l'exposition prénatale à l'arsenic chez l'homme, en examinant, dans de petits échantillons (respectivement 38, 134 et 127 paires mère-enfant), le profil de méthylation de l'ADN de leucocytes du sang du cordon en relation avec la concentration d'arsenic dans l'urine maternelle.

Ce nouveau travail s'appuie sur les données d'une cohorte taïwanaise constituée entre décembre 2000 et novembre

2001. Sur 299 échantillons de sang du cordon, 64 (recueillis à la naissance de 38 garçons et 26 filles, à un âge gestationnel moyen de 39 semaines d'aménorrhée [SA]) étaient exploitables pour une analyse pangénomique de la méthylation de l'ADN. L'urine avait été collectée durant le troisième trimestre de la grossesse, entre 28 et 38 SA. La concentration médiane d'arsenic total (arsénite, arsénate, et leurs métabolites acide monométhylarsonique [MMA] et acide diméthylarsinique [DMA]) était de 11,5 µg/L, supérieure à la valeur observée dans l'étude états-unienne (4,1 µg/L) et inférieure à celles des études mexicaine (32,6 µg/L) et bangladaise (66 µg/L).

### IDENTIFICATION DE MARQUEURS ÉPIGÉNÉTIQUES

Une méthode de régression linéaire multiple (régression robuste) a été appliquée pour examiner la relation entre la concentration urinaire d'arsenic (ajustée sur la créatinine et log-transformée) et la méthylation des dinucléotides cytosine-phosphate-guanine (sites CpG dont les résidus cytosine peuvent être méthylés [5-méthylcytosine] et dont la distribution au sein de l'ADN est caractérisée par des zones de forte concentration [îlots] impliqués dans la régulation de l'expression génique). Les covariables incluses dans le modèle étaient le sexe de l'enfant, l'âge de la mère, son indice de masse corporelle (IMC) de pré-grossesse, son niveau d'études, la formule leucocytaire (proportion des différents types de cellules mono- et polynucléées) et l'effet batch (inhérent à la procédure de traitement par lots).

Sur 385 183 sites CpG, 579 présentant un degré de méthylation associé au niveau de l'arsenic ont été identifiés et retenus après prise en compte du risque de fausses découvertes lié à

la multiplicité des tests. L'association était positive dans près de 60 % des cas. Ces 579 sites CpG ont été reliés à 437 gènes, dont 56 (contenant 58 sites) jouant un rôle significatif sur 17 voies en relation avec les pathologies associées à l'exposition chronique à l'arsenic, selon l'analyse fonctionnelle en référence à la base de données KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome*).

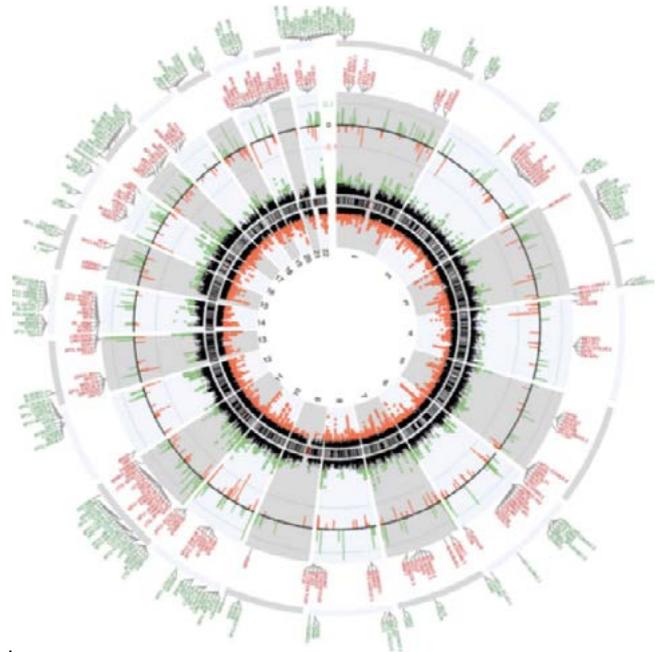
Les auteurs ont réalisé une étude de réplication dans la cohorte états-unienne (*New Hampshire Birth Cohort Study*) mise en place en 2009. Les données de 109 paires mère-enfant ont pu être utilisées et la relation entre la concentration urinaire d'arsenic total (urine collectée entre 24 et 28 SA) et la méthylation des sites CpG a pu être examinée pour 553 des 579 sites identifiés dans la cohorte taïwanaise. Les résultats (sens de l'association et coefficients de régression) étaient cohérents pour 252 sites, dont 27 des 58 localisés dans des gènes d'intérêt (46,5 %).

## RELATION AVEC LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DES LDL

L'analyse s'est poursuivie pour 11 sites CpG localisés dans 10 gènes impliqués dans les maladies cardiovasculaires et le diabète, pour lesquels l'effet de l'exposition *in utero* à l'arsenic avait été validé par l'étude de réplication.

Les lipoprotéines de basse densité (LDL), considérées comme un marqueur du risque cardiovasculaire et de diabète, avaient été mesurées à plusieurs reprises chez les enfants de la cohorte taïwanaise, aux âges de 2, 5, 8, 11 et 14 ans. Utilisant ces données longitudinales, les auteurs ont examiné la valeur prédictive de la méthylation des 11 sites CpG et sa persistance dans le temps. Les covariables incluses dans le modèle étaient l'âge, le sexe et le poids de naissance. Les corrélations (positives ou négatives) les plus fortes avec le niveau des LDL sont généralement observées à l'âge de 2 ans. Une corrélation est constamment retrouvée par la suite pour cinq sites CpG, pour lesquels la base de données ARIES (*Accessible Resource for Integrated Epigenomic Studies*) indique que les marques de méthylation sont relativement stables au cours de la vie. Ces sites pourraient ainsi constituer de bons candidats biomarqueurs, à la fois de l'exposition prénatale à l'arsenic et du risque de maladies cardiovasculaires et de diabète. Leur pertinence nécessite d'être examinée plus précisément dans des études incluant des populations exposées à l'arsenic de tailles suffisantes.

Dans ce petit échantillon d'enfants, la corrélation entre la méthylation des sites CpG et la concentration plasmatique des LDL change de sens au fil du temps, sauf pour cg25189764 localisé sur le gène *FYN* (qui joue un rôle important dans la régulation du métabolisme et a été associé à la sensibilité à l'insuline chez la souris), dont la méthylation reste positivement corrélée au niveau des LDL (coefficient de corrélation égal à 0,157 ;  $p = 0,047$ ). Pour les quatre autres sites CpG, l'inversion (positive vers négative dans deux cas, en direction contraire pour les deux autres) est observée à partir de l'âge de 8 ans. Les deux dernières mesures ayant eu lieu à l'adolescence, les auteurs émettent l'hypothèse d'une influence de changements significatifs liés à la puberté (notamment croissance rapide et augmentation de l'IMC). Après ajustement supplémentaire sur l'IMC (z-score), l'interaction entre l'effet et le temps persiste pour les quatre sites et l'effet de la méthylation de cg25189764 sur les LDL n'est plus significatif.



## Représentation circulaire du génome

**Publication analysée :** Kaushal A<sup>1</sup>, Zhang H, Karmaus W, *et al.* Genome-wide methylation at birth in relation to *in utero* arsenic exposure and the associated health in later life. *Environ Health* 2017; 16: 50.

doi: 10.1186/s12940-017-0262-0

<sup>1</sup> Division of Epidemiology, Biostatistics, and Environmental Health, University of Memphis, États-Unis.