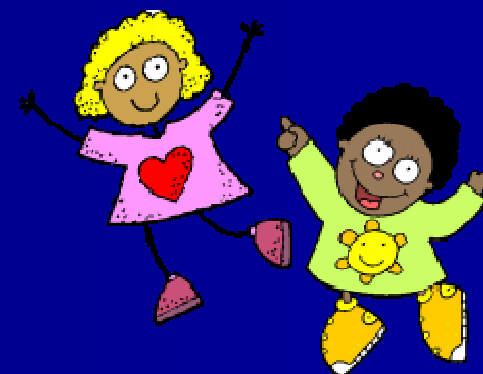


# Pollution et Genèse de l'Asthme : Expérience des cohortes néonatales



UNIVERSITE  
PIERRE & MARIE CURIE  
LA SCIENCE A PARIS

Jocelyne JUST  
Centre de l'Asthme et des Allergies,  
EA 4064 Santé Publique et  
Environnement  
Hôpital TROUSSEAU  
Paris 12

# Introduction

---

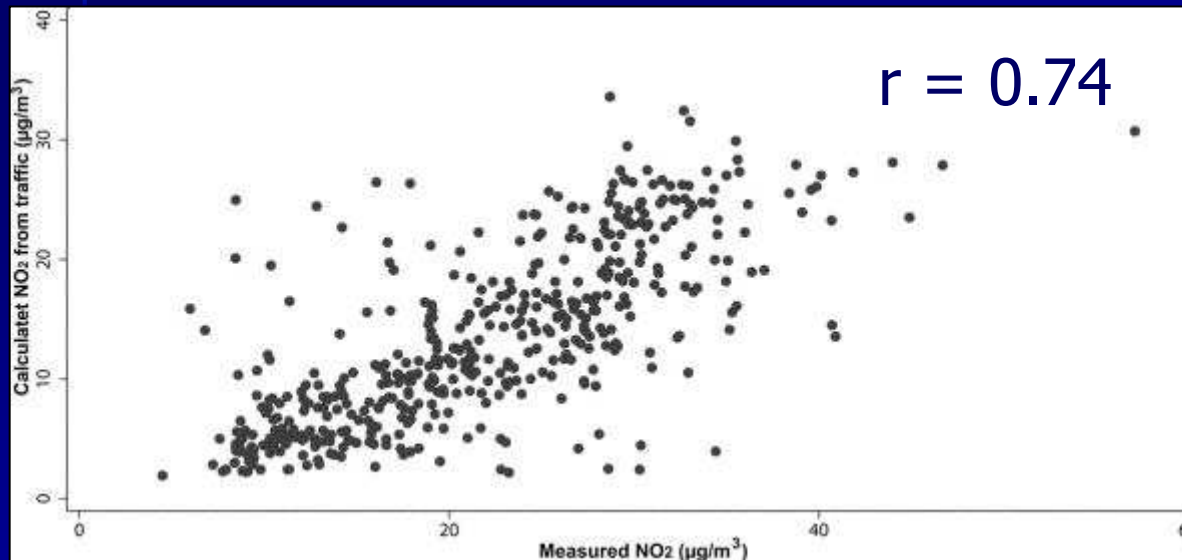
- Rôle des pics de pollution dans aggravation des symptômes respiratoires chroniques
- Rôle de la pollution de fond contesté dans la genèse de l'asthme
  - Amélioration globale de la qualité de l'air (surveillance)
- Expérience des cohortes néonatales
  - Rôle de la pollution dans la genèse de l'Asthme et des Allergies avec des expositions même faibles, mais chroniques
- Avancés : fenêtres d'exposition précoce et un rôle déterminant de l'épigénétique

# Plan

---

- Pollution de fond genèse de l'asthme ?
  - Comment mesurer la pollution de fond
  - Morbidités à explorer (infections, asthme, marqueur de l'atopie et/ou de l'inflammation)
  - Ampleur de la relation, Polluants de l'air intérieur
  - Variables de modulation : génétique

# Mesure de la pollution de fond, comment la mesurer ? Géocodage



Cohorte néonatale  
: BAMSE

NO<sub>2</sub> du trafic  
calculé  
par un modèle de  
dispersion  
à partir de 487  
adresses  
et moyenné annuel

Nordling et al. Epidemiology. 19(3):401-408, May 2008.

# Plan

---

- Pollution de fond genèse de l'asthme ?
  - Comment mesurer la pollution de fond
  - Morbidités à explorer (infections, asthme, atopie marqueur de l'inflammation)
  - Ampleur de la relation Polluants de l'air intérieur
  - Variables de modulation : génétique

# Morbidité (Phénotypes d'Asthme)

**TABLE 2.** Association of Residential Levels of Air Pollution During the First Year of Life With Various Wheezing Outcomes up to Age 4 yr (n = 3515)

| Wheezing Outcomes        | No.  | Traffic-PM <sub>10</sub><br>OR (95% CI) <sup>a</sup> | Traffic-NO <sub>x</sub><br>OR (95% CI) <sup>a</sup> | Heating-SO <sub>2</sub><br>OR (95% CI) <sup>a</sup> |
|--------------------------|------|--|---|---|
| No wheezing <sup>b</sup> | 2725 | 1.00   | 1.00  | 1.00  |
| Any wheezing up to age 4 | 790  | 1.17 (0.76 to 1.80)                                  | 1.13 (0.84 to 1.53)                                 | 0.84 (0.56 to 1.27)                                 |
| Transient                | 269  | 0.90 (0.45 to 1.81)                                  | 0.82 (0.48 to 1.40)                                 | 1.06 (0.57 to 1.97)                                 |
| Late onset               | 194  | 0.94 (0.42 to 2.11)                                  | 0.87 (0.47 to 1.60)                                 | 0.82 (0.39 to 1.73)                                 |
| Persistent               | 327  | 1.64 (0.90 to 3.00)                                  | 1.60 (1.09 to 2.36)                                 | 0.69 (0.37 to 1.29)                                 |
| Girls                    | 194  | 2.32 (0.93 to 5.79)                                  | 1.94 (1.07 to 3.50)                                 | 0.69 (0.27 to 1.78)                                 |
| Boys                     | 133  | 1.52 (0.68 to 3.40)                                  | 1.55 (0.92 to 2.63)                                 | 0.72 (0.31 to 1.66)                                 |

<sup>a</sup>Odds ratios are calculated for a difference in the source-specific air pollution level corresponding to the difference between the 5th and 95th percentile range in the cohort (6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for PM<sub>10</sub>, 44  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for NO<sub>x</sub>, and 3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for SO<sub>2</sub>). Adjusted for municipality, socioeconomic status, heredity, mother's smoking during pregnancy and infancy, year that house was built, damp or mold in the home at birth, and sex of the child.

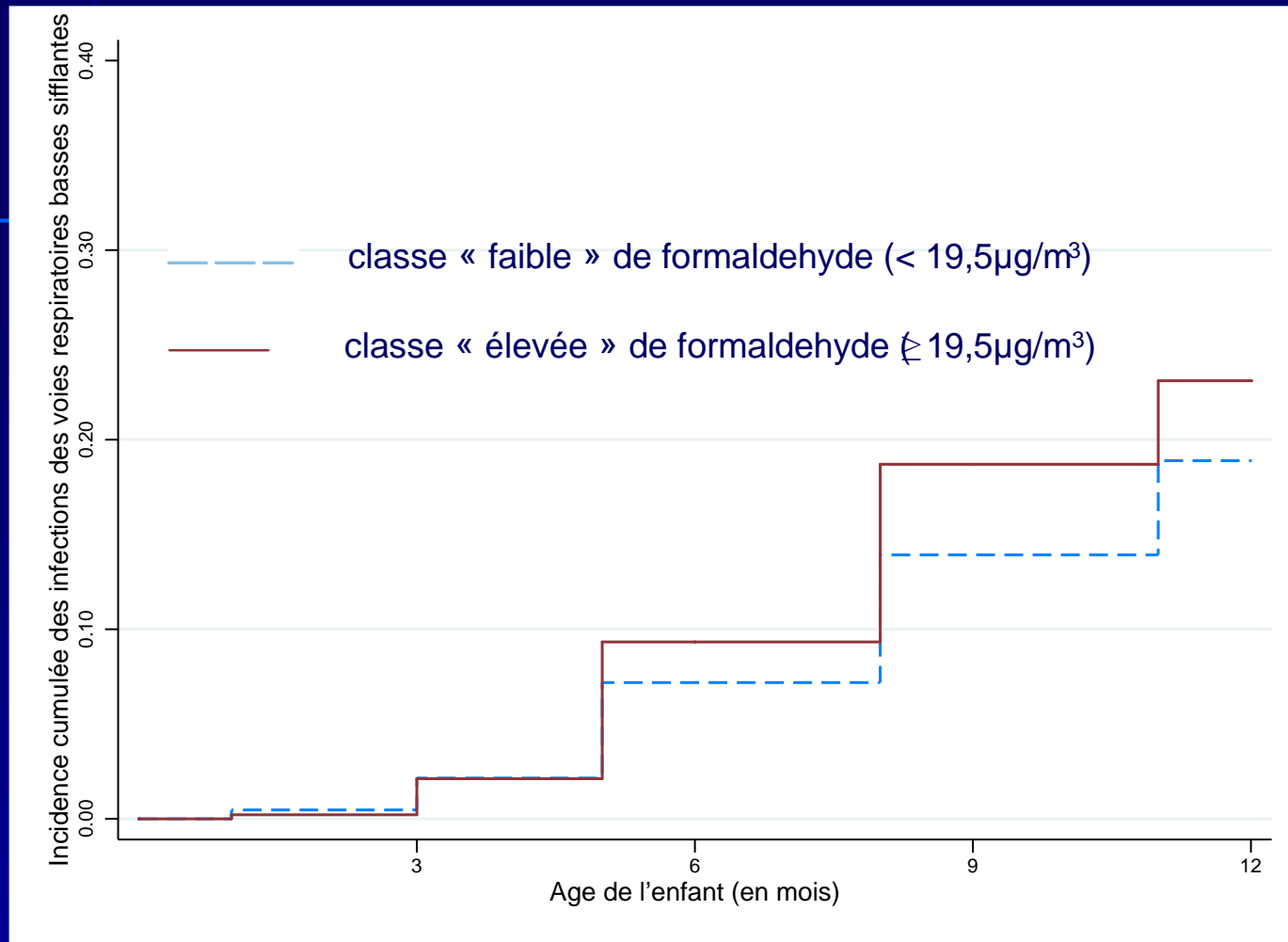
<sup>b</sup>Reference category.

Cohorte néonatale  
: BAMSE

NO<sub>2</sub> calculé du  
trafic  
moyen annuel et  
par un modèle de  
dispersion  
des adresses

Nordling et al. Epidemiology. 19(3):401-408, May 2008.

# Morbidité (Bronchiolite)



**Early formaldehyde exposure and the incidence of lower respiratory infections: findings from the PARIS cohort**

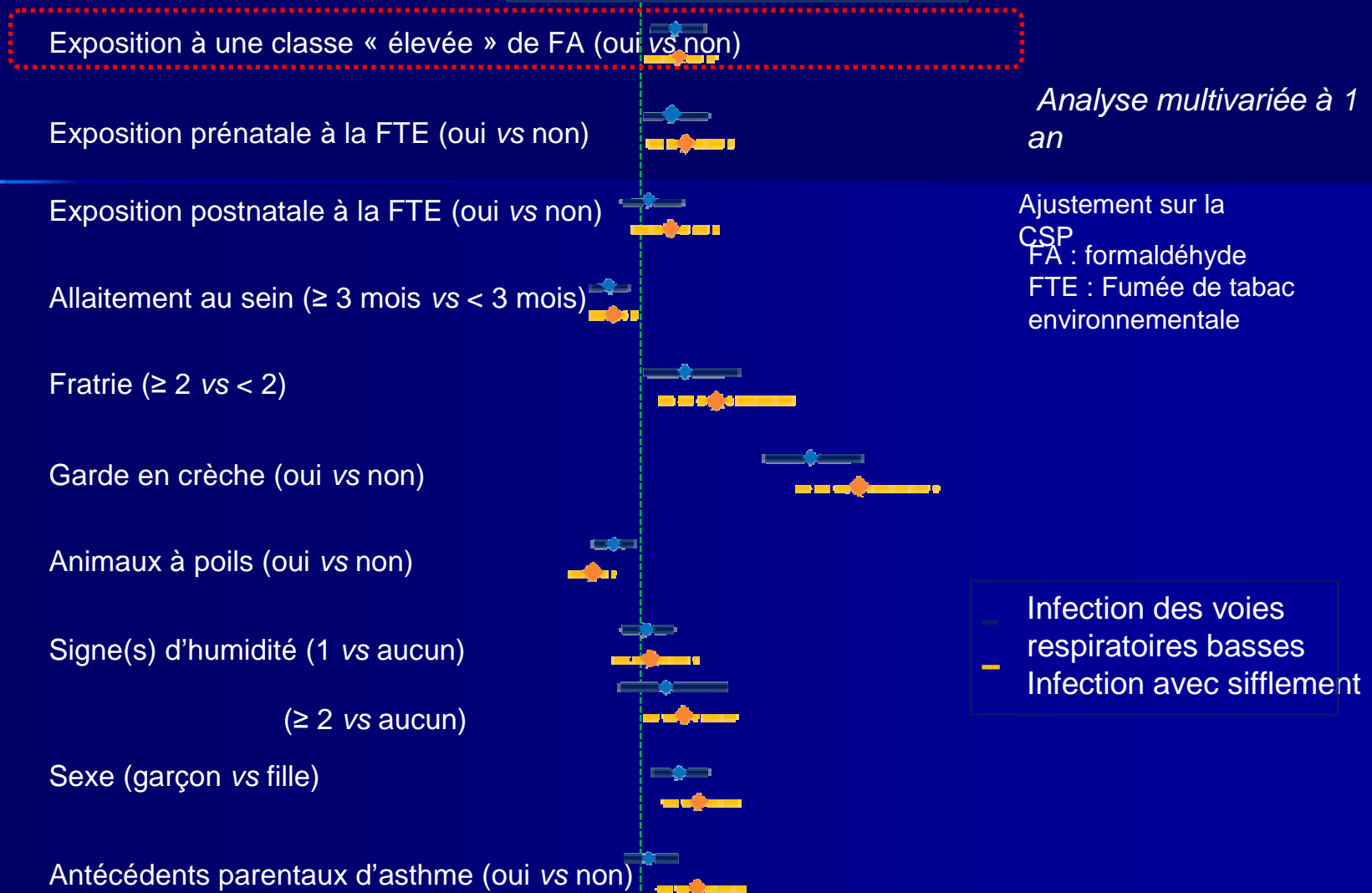
**Céline RODA A, Isabelle KOUSIGNIAN A, Ioannis NICOLIS B, Jocelyne JUST and Isabelle MOMAS Environmental Health Perspectives Aout 2011**

# Plan

---

- Pollution de fond et genèse de l'asthme ?
  - Comment mesurer la pollution de fond
  - Morbidités à explorer (infections, asthme, atopie marqueur de l'inflammation)
  - **Ampleur de la relation** Polluants de l'air intérieur
  - Variables de modulation : génétique

# Ampleur du risque par rapport aux facteurs connus



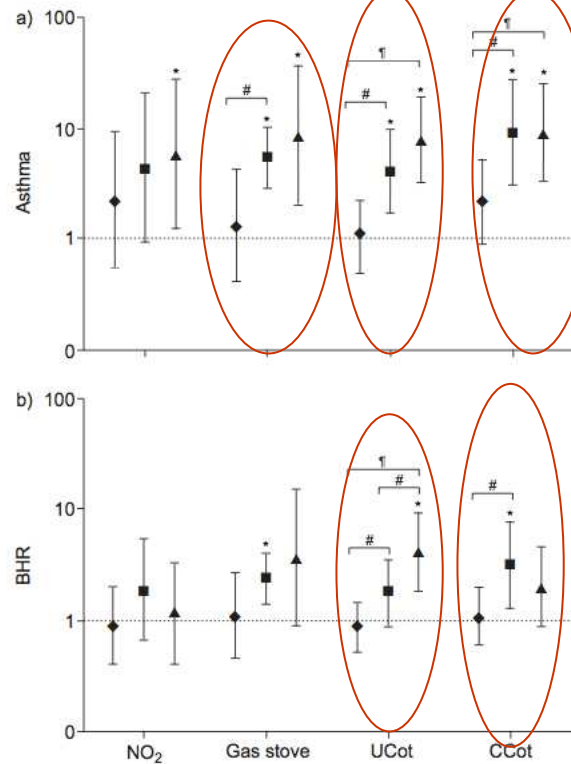
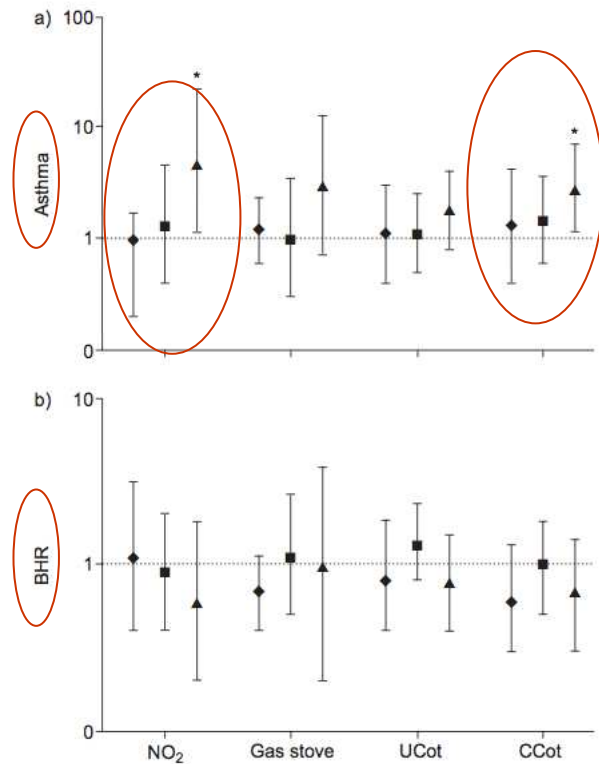
**Early formaldehyde exposure and the incidence of lower respiratory infections: findings from the PARIS cohort**

**Céline RODA A, Isabelle KOUSIGNIAN A, Ioannis NICOLIS B, Jocelyne JUST and Isabelle MOMAS Environmental Health Perspectives Aout 2011**

# Polluants de l'air extérieur et intérieur action synergique: Chien et tabac

ASTHMA

C. CARLSTEN ET AL.



Cohorte NN à haut risque (asthme et/ou allergie parentaux)  
380 à 7 ans

Cotinine sang cordon (CCot) cotinine urinaire, No<sub>2</sub>, moyenné dans la première année  
Can-f1  
Atopie (Pr'ick positif a l'âge de 1 an)

Chien et No<sub>2</sub> et Chien et c Cot OR 4.8 et 2.7

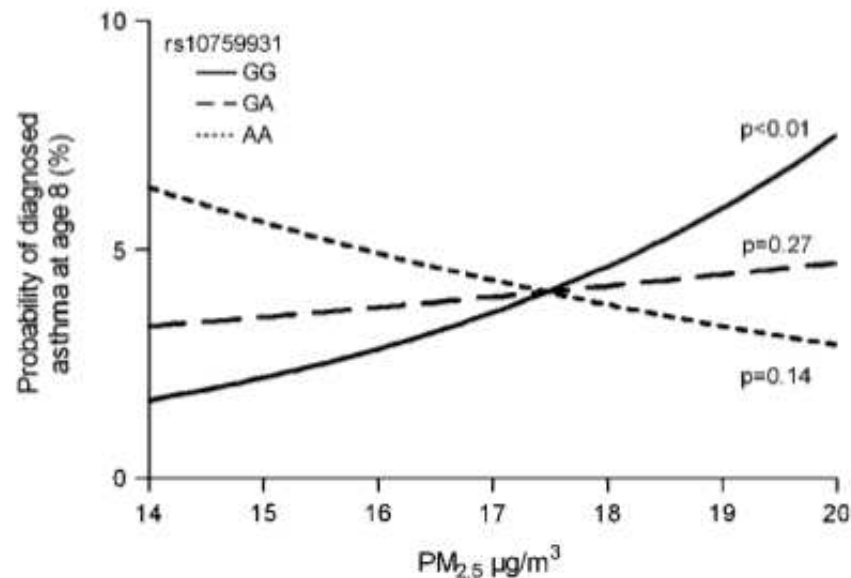
Atopie avec UCot OR 3.1

# Plan

---

- Pollution de fond et genèse de l'asthme ?
  - Comment mesurer la pollution de fond
  - Fenêtre exposition aux polluants
  - Morbidités à explorer (infections, asthme, atopie marqueur de l'inflammation)
  - Ampleur de la relation
  - Polluants de l'air intérieur
  - Variables de modulation : génétique

# Génétique de l'asthme induit par la pollution extérieur



**Figure 3** Mean predicted probability of having doctor-diagnosed asthma at age 8 years by estimated exposure to particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) stratified by single nucleotide polymorphism rs10759931 as calculated from an overall generalised estimating equation model adjusted for confounders from birth up to age 8 years.

## PIAMA

Exposition Polluant à la naissance  
Par modèle de régression  
Diagnostic asthme à l'âge de 8 ans  
Par questionnaire annuel  
Polymorphismes de TLR2 et TLR4  
Relation OR de l'ordre de 2

# Environnement et asthme: mécanismes épigénétiques

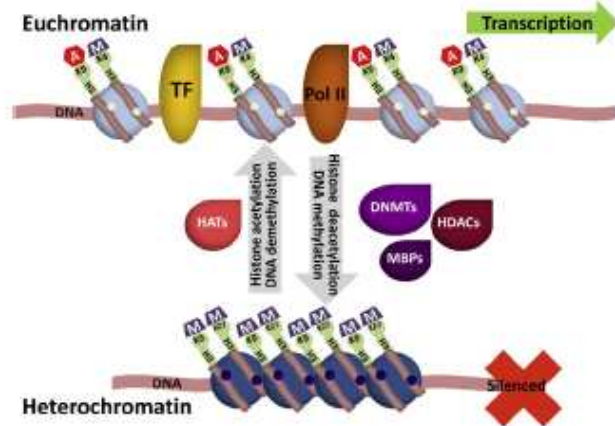


FIG 1. DNA methylation and histone modification collaborate in regulating gene expression. DNA methylation refers to the covalent addition of a methyl group to a cytosine (C) residue in a CpG dinucleotide (acid citric, methylated cytosine, open circle, unmethylated cytosine). The carboxyl ends of histones have specific amino acids that are sensitive to posttranslational modifications. These 2 major epigenetic mechanisms collaborate to package genes in euchromatin (active chromatin) or heterochromatin (silenced chromatin), a packaging that determines whether a gene or a set of genes is silenced or activated. CpG sites are underrepresented in the mammalian genome but tend to cluster as CpG islands (CGIs) in gene promoter regions. Hypermethylation of promoter CGIs is associated with transcriptional silencing (red X) because of loss of affinity for transcription factors (TF) and accessibility by the transcriptional machinery (represented by Pol II in this figure). The heterochromatin has increased affinity for methylated DNA-binding proteins (MBPs), which further recruit histone deacetylases (HDACs), DNA methyltransferases (DNMTs), and other corepressors. Methylated promoters are associated with unique repressive histone markers, which classically include trimethylation of histone 3 (H3), lysine (K9), and H3-K27. Unmethylated promoters are associated with gene activation (green arrow). They have reduced affinity for MBPs, increased affinity for histone acetyltransferases (HATs), and histone marks associated with active chromatin, including acetylated H3-K9 and trimethylated H3-K4. Histone modifications are believed to mediate more rapid responses to environmental influences, whereas DNA methylation provides gene silencing over a longer time frame. A, Acetylation; M, methylation; Pol II, RNA Polymerase II.

- Méthylation ADN,
- Modification des histone
- alération de la chromatine

Shuk JACI 2010

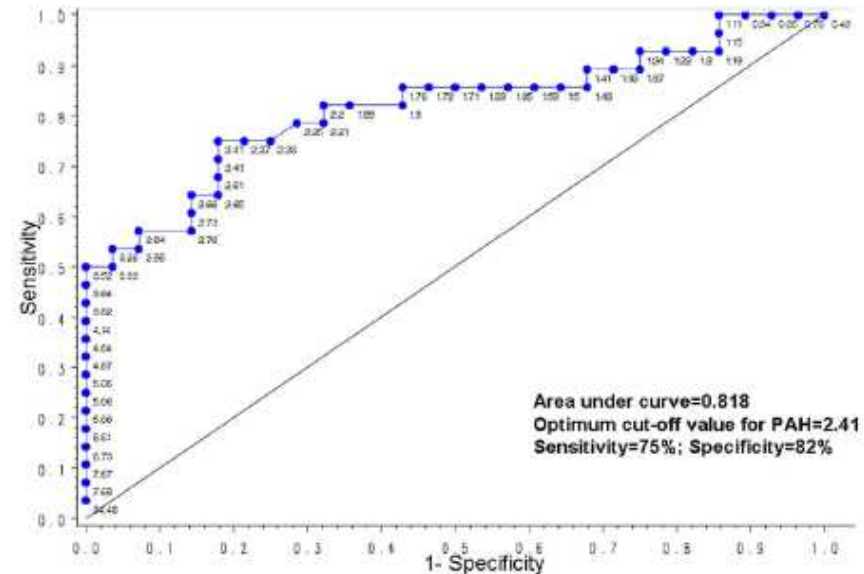


Figure 5. Receiver operating characteristics (ROC) plot for 56 children on PAH values and methylation status of ACSL3 analyzed by MSPCR. Point labels are values of PAH of each children. Statistical software, sas, was used for ROC plot and R was used for determination of cutoff value. The cutoff value corresponds to the desired sensitivity and specificity (or 1-specificity). doi:10.1371/journal.pone.0004488.g005



20 NN (cohorte nn 700 à NY) répliqué sur  
56 enfants, Sang du cordon  
Methylation différentiel ADN, ACL3  
OR :13,8 p<0,007 PAH> 241 ng/ m<sup>2</sup>  
OR 3,9 p<0,005 asthme diagnostiqué  
avant 5 ans

Perera PloS 2009

# Conclusions

---

- A condition d'une mesure correcte de la la pollution de fond, notamment chez le jeune enfant
- La pollution est responsable de cas incident d'asthme et d'atopie, avec un effet dose-réponse
- Ampleur de l'effet proche de celui du terrain d'atopie et est amplifiée par le stress ou le terrain génétique