

Mémoire de Maîtrise en Médecine No 4495

## **Effets cardio-vasculaires des expositions environnementales et rôle de l'épigénétique**

### **Etudiant**

Livio Franchetti

### **Tuteur**

PD. Dr. Hassib Chegade  
MD, Médecin spécialiste FMH en pédiatrie et néphrologie pédiatrique  
Médecin-adjoint  
Chef de l'Unité de néphrologie pédiatrique

### **Cotutrice**

Bénazir Siddeek  
Chercheuse en biologie  
Laboratoire de recherche DOHaD CHUV Lausanne

### **Experte**

Dr. Claire Mauduit, MCU-PH

Lausanne, janvier 2018

## Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>2</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>Contexte</b> .....	<b>5</b>
<b>Objectif</b> .....	<b>5</b>
<b>Méthode</b> .....	<b>5</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>5</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>5</b>
<b>Mots-clefs</b> .....	<b>6</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>6</b>
<b>Méthodologie</b> .....	<b>7</b>
<b>Maladies CV induites par PE et toxiques, sans liens épigénétiques démontrés</b> .....	<b>8</b>
<b>Polluants organiques persistants</b> .....	<b>8</b>
Dioxines.....	8
Polychlorobiphényle.....	8
<b>Métaux et métalloïdes</b> .....	<b>9</b>
Arsenic .....	9
Mercure .....	11
Cadmium.....	11
Zinc .....	11
Plomb .....	12
<b>Habitudes de vies</b> .....	<b>12</b>
Tabac .....	12
Particules de soudure.....	13
Alcool.....	14
Produits de glycation avancée.....	14
<b>Matières plastiques</b> .....	<b>14</b>
Bisphénol A.....	14
Diéthylexylphtalate .....	17
Phtalate de butyle et 6-aminonicotinamide .....	18
<b>Autres produits industriels</b> .....	<b>18</b>
Organophosphorés .....	18
Méthylènedianiline.....	18
Acide perfluorooctanoïque .....	19
Toluène.....	19
<b>Toxique naturel</b> .....	<b>20</b>
Cantharidine.....	20
<b>Mécanismes épigénétiques – généralités</b> .....	<b>20</b>
<b>Méthylation de l'ADN</b> .....	<b>20</b>
<b>Modifications post-traductionnelles des histones</b> .....	<b>21</b>
Acétylation .....	21
Méthylation.....	21
Phosphorylation .....	22
Ubiquitination.....	22
<b>Facteurs de remodelage de la chromatine ATP dépendant</b> .....	<b>22</b>
<b>ARN non-codants</b> .....	<b>23</b>
<b>Rôle de l'épigénétique dans la pathogenèse</b> .....	<b>23</b>

**Maladies CV induites par PE et toxiques, avec liens épigénétiques mis en évidence** ..... 24

**Polluants organiques persistants**..... 24

**Trichloréthylène** ..... 25

**Arsenic**..... 26

**Tabac**..... 26

**Alcool** ..... 27

**Pollution de l'air**..... 28

**Discussion** ..... 29

## Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la composition de ce travail. En premier lieu, je remercie Monsieur Chehade et Madame Siddeek qui, en tant que tuteur et cotutrice de mémoire, se sont montrés disponibles, et parfois patients, durant toute la réalisation. Je vous suis particulièrement reconnaissant pour les conseils avisés et la confiance que vous m'avez accordée.

Je n'oublie pas non plus les idées éclairées de quelques personnes proches qui se reconnaîtront.

Merci finalement à Madame l'experte, Claire Mauduit, pour la lecture qui permet de clore ce chapitre enrichissant de fin d'études.

## Abstract

### Contexte

Les recherches concernant les origines développementales de la santé et des maladies (DOHAD) affirment que le développement d'un organisme ne dépend pas uniquement de son héritage génétique. Celui-ci est également influencé par les événements environnementaux auxquels un fœtus est exposé, tels le stress, les maladies et habitudes alimentaires maternelles, ou des toxiques et perturbateurs endocriniens. Tous ces éléments, sans changer la séquence primaire de l'ADN, modifient l'expression des gènes et accroissent la possibilité d'engendrer des maladies non transmissibles à l'âge adulte. Ces phénomènes de changements d'expression sont en partie liés à l'épigénétique qui agit via des mécanismes de méthylation d'ADN, de modifications post-traductionnelles des histones et des ARNs non-codants.

### Objectif

Etudier le rôle des divers mécanismes, avec ou sans liens épigénétiques, dans la programmation des dysfonctions cardiovasculaires, sous l'influence de perturbateurs endocriniens et toxiques environnementaux.

### Méthode

Revue de littérature à partir de 3 recherches issues de la base de données PubMed, au travers des mots clefs ci-dessous. A partir d'une méthode en entonnoir, 121 des 328 articles initiaux, publiés entre 1998 et 2017, sont retenus.

### Résultats

Diverses expositions à des perturbateurs endocriniens et des toxiques, sans implications de l'épigénétique, sont à la base de maladies cardiovasculaires. Six familles englobant les habitudes de vie, les métaux et métalloïdes, les polluants organiques persistants, les matières plastiques et autres produits industriels, ainsi que des toxiques naturels, causent ces pathologies. Elles engendrent majoritairement des troubles du rythme cardiaque par modification des flux ioniques, un stress oxydatif endovasculaire via une augmentation de substrats oxygénoréactifs, une hypertension artérielle et de l'athérosclérose, ainsi qu'un risque accru d'infarctus du myocarde.

Des sous-membres de ces mêmes familles jouent également un rôle dans la prédisposition à des maladies cardiovasculaires avec une origine épigénétique. Les mécanismes les plus fréquemment identifiés sont les changements dans la méthylation et l'acétylation de l'ADN. Ils affectent particulièrement les molécules impliquées dans l'immunorégulation et la cardiogenèse. Ces altérations engendrent, d'une part, un état inflammatoire anormal capable de générer majoritairement de l'athérosclérose et, d'autre part, des malformations cardiaques.

### Conclusion

Cette étude traite d'un problème de santé publique majeur, les maladies cardiovasculaires associées à l'environnement. Elle permet une meilleure compréhension des dysfonctions cardiovasculaires liées à l'environnement et de leurs mécanismes épigénétiques sous-jacents, étant majoritairement des

modifications de la méthylation et l'acétylation de l'ADN. De ce fait, divers champs d'application s'ouvrent face à cette nouvelle manière de considérer l'origine des maladies. Un schéma de prévention novateur pourrait se déployer en parallèle aux nouvelles possibilités thérapeutiques afin de réduire les couts immenses engendrés par les maladies cardiovasculaires.

### Mots-clefs

Endocrine disruptors - cardiovascular system - epigenetic - environnemental - toxifiant

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires (CV) représentent un groupe de pathologies responsables de la première cause de mortalité mondiale. En effet, le nombre de décès par maladies CV s'élève à plus de 17 mio, ce qui représente pratiquement un tiers de la mortalité annuelle globale, toutes causes confondues (1). La première révolution quant à la compréhension de l'origine de ces maladies date de 1948, année qui signifie le début de l'étude de Framingham. Cette étude épidémiologique de grande envergure a permis de dévoiler les fameux facteurs de risques des maladies cardiovasculaires (2). Ces dernières étaient jusqu'alors considérées comme une conséquence inévitable liée à l'âge, sans aucune influence de l'environnement et des comportements. Toutefois, l'étude des causes de ces pathologies cardiovasculaires ne s'est pas arrêtée là, puisqu'une deuxième révolution fut initiée par David Barker. Il était le premier à mettre en évidence, dans les années 90, une origine fœtale aux pathologies cardiovasculaires et évoqua un lien direct entre l'état nutritionnel *in utero* et les maladies coronariennes chez l'adulte (3). De là découlent les recherches concernant les origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD), qui indiquent que le développement d'un organisme ne dépend pas uniquement de son héritage génétique, mais est influencé par les événements environnementaux auxquels un fœtus est exposé, tels le stress et les habitudes alimentaires maternels, le diabète, l'exposition à des toxiques ou à des perturbateurs endocriniens (4). Tous ces éléments, de par leur seule modification de l'expression de gènes et non pas de la séquence d'ADN, accroissent la possibilité d'engendrer des maladies non transmissibles à l'âge adulte. Ces phénomènes de modifications d'expression sont le résultat de l'épigénétique qui agit via des mécanismes de méthylation d'ADN, de modifications post traductionnelles des histones et des ARN non codants (5-7). L'épigénétique peut donc être considéré comme la mémoire adaptative face aux contraintes environnementales, mémoire qui influence prolifération, migration, apoptose et remodelage structurel (8).

Le but de cette revue de littérature est, premièrement, d'identifier des maladies cardiovasculaires en lien avec une exposition à des perturbateurs endocriniens et des toxiques, sans causalité épigénétique. L'objectif secondaire est d'étudier le rôle des divers mécanismes épigénétiques globaux et puis, troisièmement, les mécanismes épigénétiques spécifiques à la programmation des dysfonctions cardiovasculaires sous l'influence des expositions environnementales, en particulier toxiques et perturbateurs endocriniens.

Au travers de ces trois premiers points cités, cette étude servira d'outil afin de comprendre la place qu'occupe l'épigénétique, de saisir son impact sur la prédisposition des maladies cardiovasculaires et de, parallèlement, mettre en lumière quels sont les manquements actuels dans la littérature scientifique qui empêchent une connaissance exhaustive du sujet.

En effet, cette compréhension relève d'un problème de santé publique majeur, car ces événements de modifications d'expression des gènes pourraient être anticipés et contrôlés. Par ailleurs, les modifications épigénétiques étant réversibles, ce travail pourrait mettre en évidence des cibles thérapeutiques potentielles. De ce fait, la prévention primaire pourrait être améliorée et la morbidité, au sein d'une catégorie de pathologie extrêmement fréquente, réduite. Les enjeux humains et économiques prennent donc des proportions non négligeables.

## Méthodologie

Cette revue de littérature est effectuée à l'aide de l'outil de recherche PubMed en utilisant les mots clefs suivants : endocrine disruptors, cardiovascular system, epigenetic, environnemental et toxicant. Les articles sont ensuite classés en 3 catégories :

- 1) endocrine disruptors and cardiovascular system
- 2) toxicant and cardiovascular system
- 3) environmental and epigenetic and cardiovascular system.

Ces recherches donnent respectivement 58, 101 et 169 articles, pour un total de 328 articles.

Une première sélection des articles par la méthode en entonnoir est faite au travers de la lecture du titre et de l'abstract en considérant deux éléments fondamentaux : la langue d'écriture et la pertinence du sujet face à la problématique.

Par ce premier filtre, 4 articles sont exclus à cause de la langue (2 en polonais, 1 en chinois et 1 en russe) et 191 en raison d'une thématique jugée non compatible avec la question de recherche.

Parmi les 133 articles restants, 12 sont écartés car aucune publication libre n'existe malgré les accès privilégiés de l'Université de Lausanne (UniL), du CHUV et de la Bibliothèque Universitaire de Médecine (BiUM). Nous arrivons donc à un total de 121 articles sur 3 recherches, chacune d'elles regroupant 4 sous-classifications : expériences animales, expériences humaines, expériences mixtes, revues de littérature. La période de publication s'étend de 1998 à nos jours.

A noter qu'au fil des lectures plus approfondies pour la composition du travail, 46 articles supplémentaires sont écartés. Ces derniers ne sont en effet pas retenus, car après une analyse plus précise, soit ils ne dévoilent pas d'étiologies environnementales à l'origine de maladies cardiovasculaires, soit ils évoquent uniquement des méthodes de traitement. Ces deux sujets méritent en effet, à eux seuls, une autre revue de littérature.

Avec les 87 articles ainsi triés, les deux premières recherches permettent d'identifier les maladies cardiovasculaires dues à l'exposition à des perturbateurs

endocriniens (PE) et à des toxiques, sans liens émis avec l'épigénétique. La troisième recherche, quant à elle, informe des mécanismes épigénétiques globaux possibles au sein d'une cellule, ainsi que, selon exposition, des mécanismes épigénétiques plus spécifiques à l'origine de maladies cardiovasculaires (CV).

## Maladies CV induites par PE et toxiques, sans liens épigénétiques démontrés

### Polluants organiques persistants

Les polluants organiques persistants (POP) englobent toutes les substances toxiques issues de l'industrie humaine qui persistent et s'accumulent de par leurs propriétés dans l'environnement et les êtres vivants (9). Ce sont 3 expériences animales et une revue de littérature qui se sont spécifiquement intéressées à leurs impacts sur la santé.

#### Dioxines

De par leur caractéristiques lipophiles, les dioxines ont la capacité de s'accumuler en particulier dans le tissu adipeux (10). Cette contamination de la chaîne alimentaire via les animaux est la source principale d'exposition pour les humains. Le TCDD est considéré comme la dioxine la plus toxique (11,12). Il atteint surtout le développement des vertébrés. Le système cardiovasculaire est typiquement affecté par une contamination au TCDD. Une exposition durant des fenêtres de développement particulièrement sensibles chez les poissons a montré des malformations cardiaques et un œdème péricardique avec une baisse de la fonction cardiaque conséquente, ainsi qu'une inhibition définitive de l'érythropoïèse (13). Il est aussi démontré que le TCDD est capable de bloquer la différenciation de cellules souches en cardiomyocytes en se liant au récepteur aryl hydrocarbure (AhR) (14).

Le PBDE est un autre membre de la famille des dioxines. Il comprend différents sous-membres, selon l'état de bromation, dont le plus fréquent dans l'environnement s'avère être le BDE47. Celui-ci génère chez le poisson zèbre une tachycardie, des arythmies et des blocs atrioventriculaires (15).

#### Polychlorobiphényle

Le perturbateur endocrinien polychlorobiphényle (PCB) est un autre membre des POP. Il se lie aux récepteurs œstrogènes. Cette substance, à l'instar des dioxines TCDD et PBDE, est connue pour induire des pathologies cardiovasculaires à travers ses capacités d'augmenter le nombre de substrats oxygénoréactifs dans les cellules endothéliales vasculaires. Ces substrats, tels le peroxyde d'hydrogène, l'anion superoxyde et le peroxyde nitrite, induisent des lésions vasculaires dont les stades avancés sont caractérisés par une augmentation de la masse tissulaire locale. Cet événement peut augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Le PCB, malgré sa liaison aux ER et contrairement aux œstrogènes, n'induit pourtant pas de vascularisation. A l'origine de cette différence d'effet se trouve la principale découverte de cette étude : il est démontré que la signalétique diffère selon le ligand, et ce malgré que le PCB et l'E2 se lient sur les mêmes récepteurs alpha et beta (16).



Il paraît alors important d'éclaircir, dans l'avenir, les effets bien spécifiques aux perturbateurs endocriniens. Uniquement supposer leurs effets selon l'hormone avec laquelle ils entrent en compétition pour lier un récepteur ne s'avère pas suffisant.

De plus, les études ne se basent souvent que sur l'analyse des effets d'une seule molécule. Or, nous sommes exposés à une multitude de composants altérant notre homéostasie endocrinienne. Il semble intéressant de considérer, pour les recherches futures, les effets « cocktails » par l'analyse des différentes interactions possibles entre les molécules. Ceci permettrait d'identifier des effets potentiellement synergiques ou amplifiés, et nous procurerait une vue d'ensemble plus vaste quant à l'impact de ces perturbateurs sur notre santé (17).

Il n'est pas sans dire que certains perturbateurs endocriniens comme le PCB et les dioxines, dont le TCDD ou le PBDE, n'endommagent pas uniquement le système cardiovasculaire directement, mais aussi indirectement de par leur altération des systèmes gluco- et minéralocorticoïdes (18,19). D'autres substances peuvent toucher par exemple plus spécifiquement le métabolisme du glucose et induire indirectement des conditions favorables à des événements cardiaques (20).

## Métaux et métalloïdes

La pollution métallique représente un dilemme majeur pour l'environnement et la santé car les métaux ne sont pas biodégradables. Malgré tout, hormis l'Arsenic, cette catégorie se trouve être relativement peu corrélée à des maladies cardiovasculaires. L'Arsenic se retrouve dans 7 études, notamment dans 2 revues de littérature, 2 études prospectives sur des populations humaines exposées, une expérience sur du tissu humain et deux autres sur du tissu animal. Quant aux autres métaux et métalloïdes, une étude animale par sous-groupe seulement est disponible à partir des mots de recherche pour cette partie de la revue de littérature.

### Arsenic

L'arsenic (As) est un composé élémentaire très toxique dans sa forme inorganique, présent naturellement aussi bien dans la terre que dans l'eau, et de ce fait dans notre chaîne alimentaire. Une ingestion chronique d'arsenic est liée à de nombreuses maladies. Son exposition peut affecter différents systèmes comme le digestif, cardiovasculaire, cutané, nerveux ou encore pulmonaire. L'As possède, entre autres, un haut potentiel carcinogène. Le spectre d'intensité de la pathologie est lié à la durée et la source d'exposition, et la susceptibilité de développer une atteinte dépend de l'âge et de l'état générale de la personne (21). Une étude démontre que l'état nutritionnel joue un rôle très important dans la susceptibilité face à l'As. En effet, l'ingestion d'antioxydants comme les vitamines C et E, ainsi que le sélénium amoindrissent les dégâts induits par le stress oxydatif. La nutrition s'avère essentielle aussi dans la métabolisation de l'As dans le foie qui passe par différentes méthylations et réduction. Ces réactions biochimiques sont fortement dépendantes de groupes méthyl présents dans la nourriture, dont majoritairement dans la vitamine B (22).

D'un point de vue cardiovasculaire, l'arsenic peut affecter l'homéostasie des plaquettes. En effet, ce métal de la famille des métalloïdes augmente

l'agrégation plaquettaire. Cette caractéristique est observable chez les rats, où l'ingestion de l'As via l'eau engendre la formation de thrombi (23). Un risque accru d'ischémie cardiaque est aussi constaté dans des populations asiatiques qui sont particulièrement exposées à l'As présent dans leurs sources d'eau. Finalement, un autre lien est fait au sujet de la prévalence d'athérosclérose, également augmentée dans les expositions chroniques (23).

Dans le système vasculaire plus périphérique, l'As engendre une pression systolique subnormale dans les doigts pouvant favoriser des événements vasospastiques, ce qui donne lieu à la maladie de Raynaud. Ce phénomène, associé à la formation de thrombi, d'une ATS et de radicaux libres, peut occasionner la « black foot disease ». Celle-ci se présente initialement par des extrémités froides, suivi de différents symptômes allant de l'acrocyanose à la claudication ou l'ulcération de la peau, voire à une gangrène. De plus, l'As semble toucher le système veineux à un endroit bien spécifique : le système porte. En effet il est rapporté qu'une hypertension portale non cirrhotique peut être due à une synthèse anormale de collagène et de cellules musculaires lisses dans les veinules intrahépatiques (24,25).

Combien de temps faut-il pour que ces maladies surviennent ? Un article affirme qu'il y a une latence d'environ 20 à 40 ans avant l'apparition de maladies cardiovasculaires, et qu'il n'y a pas de différence de mortalité entre femmes et hommes (26).

A une échelle moléculaire, l'As perturbe la stabilité vasculaire maintenue par des protéines vasoactives, l'angiopoïétine 1 (Ang-1) et le VEGF, toutes deux synthétisées par les cellules endothéliales et les péricytes dans le cadre de vaisseaux cérébraux. Il s'est avéré que dans les péricytes humains, l'As fait abaisser la sécrétion d'Ang-1 en la cantonnant dans les cellules, et augmenter celle de VEGF en majorant leur synthèse. Il apparaît alors que d'une part, via la baisse d'Ang-1, se fait une dérégulation de la stabilité vasculaire, et que d'autre part, via l'augmentation de VEGF, s'y surajoute une néoangiogenèse et une perméabilité vasculaire accrue. Deux conditions qui prouvent que l'As pourrait générer des dysfonctionnements ou pathologies vasculaires, dont l'atteinte des veines intrahépatiques ou l'athérosclérose par exemple (27).

Toujours dans le même registre cellulaire, une étude sur l'aorte de lapins démontre le rôle clef de l'As dans la génération de l'ATS en promouvant la triade classique. Premièrement, l'As favorise le développement de molécules d'adhésion comme les sélectines et les intégrines qui permettent à des monocytes de se fixer aux vaisseaux. Dans un deuxième temps, l'As stimule l'expression de chémokines qui sont nécessaires à la migration des monocytes sous l'endothélium. Troisièmement et finalement, l'As soutient un effet localement inflammatoire à travers la formation de cytokines inflammatoires pro athérogènes de la part des macrophages entrés préalablement. Toutes ces altérations endothéliales favorisent la pénétration de lipoprotéines qui seront oxydées par la suite et entraîneront l'apparition de cellules spumeuses en saturant les monocytes. Les lipoprotéines attirent aussi le cortège de substances vasoactives, procoagulantes et promultiplicatives de VSMC, indispensable au développement de la plaque (28,29).

A noter que le fluorure présente les mêmes caractéristiques que l'As dans cette étude, mais que conjointement ils abaissent paradoxalement la signalisation des cytokines inflammatoires nécessaires au développement de l'ATS. Il est supposé

que ces deux molécules mélangées empêchent l'absorption suffisante de l'une ou de l'autre par compétitivité, ou que des effets antagonistes entrent en jeu. A préciser que ces deux toxiques altèrent aussi le profil lipidique plasmatique, mais d'une manière qui n'est pas jugée déterminante dans le développement de l'ATS (28).

L'As n'est pas seulement un toxique environnemental, mais il est aussi utilisé, sous sa forme trioxyde, comme traitement contre certains cancers. Malheureusement, ce médicament anti tumoral engendre chez des rongeurs des effets toxiques sur le tissu cardiaque, à savoir : la peroxydation lipidique par des radicaux libres entraînant un état inflammatoire local. Celui-ci crée des zones œdématisées et nécrotiques qui désorganisent la structure des cardiomyocytes. Au microscope, une congestion des capillaires cardiaques et des microhémorragies sont aussi observées.

Chez l'homme, le traitement par As trioxyde peut induire une prolongation du QT, des torsades de pointe, voire la mort subite. Ces événements arythmiques sont dus à l'altération de canaux ioniques, en particulier les calciques qui permettent un influx majeur d'ions Ca qui causent des troubles de la repolarisation. Ce même calcium est à la base de l'apoptose des cardiomyocytes. A cette mort cellulaire contribue aussi le fait que l'As trioxyde endommage l'intégrité des mitochondries, entraînant de ce fait des altérations dans la chaîne respiratoire, et donc énergétique, des cellules cardiaques (30,31).

#### Mercurure

Le méthylmercure (MeHg) est la forme organique la plus toxique du mercure. Malgré sa neurotoxicité malheureusement bien connue chez les enfants, plusieurs études se regroupent pour affirmer que chez les adultes, c'est le système cardiovasculaire qui est le plus susceptible d'être atteint. Les recherches qui soutiennent cette théorie évoquent un lien entre l'exposition à de faibles doses de MeHg et des infarctus myocardiques, une HTA, le développement d'ATS et une variabilité de la fréquence cardiaque réduite. Toutefois, un grand nombre d'articles certifient ne trouver aucun rapport entre une faible exposition au MeHg et une quelconque maladie cardiovasculaire (32). Des recherches futures quant aux possibles fonctionnements du MeHg et son impact à petites doses sur la santé cardiovasculaire sont donc nécessaires.

#### Cadmium

Le cadmium (Cd) est utilisé dans l'industrie et se retrouve dans les pesticides et les engrais, ainsi que de la fumée de tabac. Il est démontré que le Cd péjore une hypertension déjà présente, qu'il induit l'apoptose de cellules musculaires lisses et qu'il induit de l'athérosclérose. Il est supposé que les effets du Cd sont liés à la signalisation intracellulaire du calcium, notamment en agissant sur différentes protéines kinases (33). Le Cd semble également être à l'origine d'une fibrose du cœur, caractérisée par un excès de matrice extracellulaire dans l'interstice du tissu cardiaque (34).

#### Zinc

Le zinc est un élément avec des propriétés antiinflammatoires, qui est crucial pour maintenir l'intégrité du système vasculaire, ainsi que son développement correct. Il joue également un rôle important dans l'expression des gènes issus de

l'activation du récepteur aryl hydrocarbure (AhR) dans les cellules endothéliales vasculaires.

L'Ahr est impliqué dans la régulation des enzymes métabolisant des substances toxiques comme le Cytochrome P450, et plus spécifiquement ceux de la famille CYP1. Plus récemment, l'Ahr s'est avéré être un facteur important dans l'homéostasie du système cardiovasculaire. Chez des souris sans gène AhR par exemple, sont observées différentes atteintes cardiovasculaires, telles une fibrose ou une hypertrophie cardiaques, et des valeurs plasmatiques d'angiotensine 2 et d'endothéline 1 augmentées, toutes deux impliquées dans la régulation de la tension artérielle.

L'Ahr possède une multitude de ligands, entre autres, les toxiques exogènes qui enclenchent d'une certaine manière leur propre dégradation. Par ces fonctions, le récepteur zinc-dépendant se montre très utile face à des produits toxiques cardiopathogènes comme le PCB, ainsi que pour le développement harmonieux du système cardiovasculaire

Il est en effet prouvé qu'une trop faible quantité intracellulaire de zinc engendre une moins grande production de CYP1 dans les cellules endothéliales suite à la liaison avec un produit toxique. Cette baisse de synthèse est réversible par l'adjonction de zinc intracellulaire. Il est également prouvé que cette déplétion en zinc affecte la capacité d'Ahr d'effectuer son rôle d'inducteur de gènes nécessaires au bon développement cardiovasculaire.

Une fois n'est pas coutume, ce n'est pas l'excès qui porte préjudice cette fois-ci, mais plutôt une carence (35).

### Plomb

Les intoxications au plomb (Pb) sont connues pour engendrer des maladies cardiaques. Toutefois, les mécanismes étaient encore peu compris. Récemment, une analyse plus fine de la physiopathologie a démontré que l'administration de Pb chez des rats engendre une élévation des valeurs telles les chaînes de myosine lourdes alpha et beta, la BNP, ainsi que les enzymes cardiaques comme la créatine kinase et la lactate déshydrogénase. A noter que des taux de la famille des CYP1 s'élèvent toujours conjointement à ces valeurs. Cette sous-catégorie du CYP450 est déjà connue par des études passées pour induire des gènes responsables de l'hypertrophie cardiaque et de la formation de radicaux libres.

Un lien a pu être établi entre la liaison du Pb avec AhR, et l'origine de ces CYP1 aux effets cardiotoxiques. Cette hypothèse se vérifie à l'aide d'un antagoniste AhR administré en parallèle au Pb : l'atteinte cardiaque médiée par le Pb est nettement amoindrie.

Il est donc possible de conclure qu'une exposition au Pb induit une toxicité et une hypertrophie cardiaque à travers un mécanisme AhR/CYP1 dépendant (36).

### Habitudes de vies

#### Tabac

Les effets du tabac sont multiples. Ils sont relevés dans trois revues de littérature et une expérience humaine prospective issues des mots clefs.

Outre le stress oxydatif, d'autres implications du tabac sont notamment étudiées chez les enfants de mères fumeuses. Ces enfants présentent un risque accru de développer une maladie cardiovasculaire au cours de leur vie (37).

In vitro, il est prouvé que la fumée de cigarette inhibe la réparation de l'endothélium vasculaire par l'hormone de croissance VEGF. Celle-ci stimule en effet, au travers de la migration et la prolifération cellulaire, une réparation endothéliale accélérée et empêche une formation néointimale après une blessure. Les études ne sont malheureusement pas assez fournies pour savoir quels sont les toxiques à l'origine de cette inhibition de la réparation tissulaire, mais il a pu être certifié qu'elle reste indépendante du taux de stress oxydatif (38).

Malgré ces manquements, il est possible de formuler l'hypothèse que la fumée de cigarette peut, si ce n'est pas initier, du moins, favoriser le développement d'une atteinte endothéliale comme l'athérosclérose par une capacité réduite de réparation de l'endothélium.

Néanmoins, et indépendamment de ce phénomène de réparation endovasculaire inhibé, une molécule spécifiquement athérogène issue de la consommation de tabac est identifiée. Il s'agit du benzo[a]pyrène (BaP), un des toxiques les plus puissants de la fumée de cigarette. Le BaP est en soi non toxique, mais devient un métabolite actif une fois transformée par CYP1, qu'il induit lui-même en se liant à l'AhR. La forme oxydée du BaP est un puissant athérogène chez les rongeurs.

La question est de savoir si le toxique est primairement à l'origine de l'ATS, ou seulement secondairement via la simple activation de AhR, puisque celui-ci celui joue un rôle dans le développement cardiovasculaire et dans l'inflammation, pilier de l'ATS (39).

Au même titre que la fumée de cigarette, les effets toxiques du narguilé, pipe à eau de plus en plus répandue, sont passés sous la loupe. Il en résulte que les fumeurs de narguilé présentent une résistance vasculaire et une fréquence cardiaque augmentées, des atteintes coronaires plus sévères que les non-fumeurs ou les fumeurs de cigarettes uniquement. D'autres analyses s'avèrent essentielles afin d'isoler spécifiquement les effets du narguilé car ses adeptes consomment en quasi-totalité des cigarettes parallèlement (40).

Une de ces analyses plus spécifiques, justement, a pu mettre en avant que la fumée du narguilé abaisse la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC), indépendamment du produit fumé, c'est-à-dire qu'il y ait ou non de la nicotine. La VFC est le reflet du système nerveux autonome et permet d'évaluer les risques cardiaques. En effet, plus cette valeur est basse, plus le risque de décès augmente (41). La fumée du narguilé baissant cette VFC peut donc être considéré comme un risque accru de développer une maladie cardiovasculaire (42).

#### Particules de soudure

La soudure consiste à consumer des électrodes à hautes températures afin de joindre des métaux. Ce processus engendre une fumée contenant de nombreux gaz et particules de fer, chrome, magnésium, nickel, aluminium et silicium. Un article au sujet d'une expérience animale ressort particulièrement les effets de son inhalation ; cette fumée engendre des pathologies pulmonaires mais aussi cardiaques. Plus particulièrement un risque élevé d'infarctus du myocarde, une dysfonction vasculaire et une progression accélérée de l'ATS via une inflammation systémique et un stress oxydatif. Afin de mieux pouvoir cerner les mécanismes à l'origine de ces pathologies, une analyse globale est effectuée quant à l'expression des gènes impliqués dans les cellules sanguines, les

poumons et l'aorte. Il en résulte différents changements d'expressions par rapport à un schéma normal, dont une qui est particulièrement augmentée, celle de l'interferon regulatory factor 7 (Irf7). Irf7 est facteur de transcription impliquant l'activation de l'interféron de type 1 (INF1), une cytokine inflammatoire. Dans le cas de l'exposition à la fumée de soudure, la signalisation via INF1 est détectable dans les poumons, les cellules sanguines et dans l'aorte. Ceci laisse supposer que cette réponse inflammatoire systémique et uniforme via Irf7 surexprimé est probablement à l'origine des pathologies induites par une exposition à la fumée de soudure (43).

Cet exemple nous permet une fois de plus, comme dans le chapitre précédent au sujet de l'altération de la différenciation cellulaire, de considérer l'utilité de l'analyse des déviations dans l'expression génique.

### Alcool

A partir des mots clefs, deux expériences sur le poisson zèbre affirment que l'éthanol est un toxique développemental réputé de longue date. Son effet délétère est mis sur le compte de l'augmentation du stress oxydatif augmentant le taux de mort cellulaire embryonnaire, surtout neuronale. Chez le poisson zèbre, un animal jugé être un bon modèle pour tous les vertébrés, l'éthanol, d'un point de vue strictement cardiovasculaire, engendre un œdème péricardique (44). Y a-t-il toutefois un lien entre cet événement cardiaque et la mort cellulaire ? Selon le type d'antioxydants administrés parallèlement à l'éthanol, il est démontré que le taux d'œdèmes péricardiques s'estompe, contrairement au taux de mort cellulaire qui reste stable. Certes l'éthanol semble être cardiotoxique, mais il existe probablement deux manières bien distinctes entre l'atteinte cardiaque et la mort cellulaire majoritairement neuronale (45).

Une autre expérience animale, sur des rats cette fois-ci, s'est intéressée aux effets d'une consommation légère mais chronique d'alcool durant le temps gestationnel et de son impact sur la progéniture. Il s'est avéré qu'une diète composée d'un liquide ayant une teneur de 6% de volume d'alcool n'affecte en rien l'expression des gènes cruciaux pour le développement correct du cœur, ni le nombre de cardiomyocytes chez le fœtus. Toutefois, à l'âge de 8 mois, apparaissent une hypertrophie du ventricule gauche significative, ainsi qu'un flux aortique maximal notablement abaissé. Une faible quantité d'alcool ingérée de manière chronique durant la gestation peut donc mener à des pathologies cardiaques qui ne s'expriment qu'à l'âge adulte (46).

### Produits de glycation avancée

Plus récemment, dans une revue de littérature, les produits de glycation avancée (AGE) sont corrélés avec un impact négatif sur les tissus cardiométaboliques. Issus majoritairement d'aliments cuits à hautes températures, de certaines boissons et du tabac, ils sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Par leur liaison aux récepteurs RAGE, les AGE forment des radicaux libres dans les cellules cardiaques et engendre un stress oxydatif délétère (20).

### Matières plastiques

#### Bisphénol A

Dans l'ensemble des recherches, 12 articles traitent du Bisphenol A (BPA). Parmi eux, 9 résument des expériences animales, un papier traite une expérience

mixte, c'est-à-dire sur du tissu humain et animal, et enfin 2 articles sont des revues de littérature.

Le BPA est un œstrogène synthétique fabriqué à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. Il est utilisé dans les polymères et grâce à ses propriétés anti oxydantes, on retrouve le BPA dans une multitude de films plastiques servant à conserver aliments et boissons. Il est également présent dans des instruments médicaux et produits dentaires. Selon la température et le pH auxquels le BPA peut se retrouver exposé, l'absorption dans l'organisme est facilitée. On estime que 90% de la population a des taux de BPA urinaires détectables et que 90% des taux retrouvés sont probablement issus de la nourriture (47). Sa capacité de traverser la barrière placentaire, ainsi que de se retrouver dans le lait maternel en fait une molécule hautement biodisponible au sein du corps, capable d'affecter un embryon (48).

Au travers de ses interactions avec les récepteurs à œstrogènes, les récepteurs alpha (ERalpha) et majoritairement beta (ERbeta), plusieurs troubles métaboliques sont associés à l'exposition au BPA. Il est question d'infertilité, de puberté précoce, de tumeurs hormonodépendantes ou bien encore de maladie polykystique des ovaires (49).

Des maladies cardiovasculaires conséquentes à l'exposition au BPA sont souvent évoquées (50). La National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indique par exemple que le taux de BPA urinaire est lié aux angines de poitrines, à l'hypertension, aux infarctus myocardiques, artériopathies coronariens et périphériques. Les valeurs de BPA sérique quant à elles augmentent le taux de LDL. Ces résultats sont jugés très fiables au vu de l'immense suivi de patients effectué par la NHANES (51).

#### *Atteintes structurelles du cœur*

Une exposition prénatale et postnatale au BPA par injection sous cutanée chez des agneaux n'a pas montré d'altération de la morphologie cardiaque, ni de la tension artérielle. Toutefois, une baisse d'expression de collagène au sein du tissu cardiaque droit est constatée, ce qui abaisse la compliance cardiaque et amène à une augmentation significative du atrial natriuretic peptide (ANP) dans les ventricules.

Toujours sous la même forme, le BPA associé à une surnutrition, en revanche, provoque un épaississement du septum. Dans ces mêmes conditions, le BPA semble toutefois bloquer une hypertension artérielle et une hypertrophie compensatrice du ventricule gauche, induites par la surnutrition (48).

Dans des cœurs de rats, une autre altération architecturale est mise en lumière après une exposition de 48 semaines à 50 µg/kg/j, dose jugée comme sûres par l'United States Environmental Protection Agency (USEPA). L'interstice entre les cardiomyocytes se trouve augmenté, ce qui entraîne une dilatation et hypertrophie cardiaque avec pour conséquence une baisse de la fraction d'éjection et de contraction du cœur. D'autre part, via la méthylation du régulateur du métabolisme énergétique PGC 1alpha, la densité mitochondriale de ces mêmes cellules est apparue diminuée, avec pour effets un potentiel de membrane et une production d'ATP affaiblies (52). La question est de savoir si les mitochondries défectueuses engendrent des cardiopathies, et à quel point la dose de BPA et le timing d'administration influencent l'émergence d'anomalies structurales et moléculaires.

### *Athérosclérose*

L'administration orale quotidienne de 400 µg/kg durant 12 semaines chez des lapins hyperlipidémiques a démontré une augmentation de l'athérosclérose (ATS) aortique et coronarienne, identifiée par la présence de nécrose, inflammation, fibrose et calcification tissulaire. Malgré tout, les mécanismes ne sont pas bien compris : il est possible que ce risque augmente en raison du surplus de tissu gras engendré par le BPA, ou bien par l'effet inflammatoire provoqué directement par la molécule exogène. Le BPA facilite en effet l'inflammation vasculaire en augmentant la perméabilité aux leucocytes via un excès de molécule d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM), mais aussi l'expression de cytokines proinflammatoires telles que IL-6 et TNFalpha (53).

### *Arythmies*

Le potentiel arythmogène du BPA est soulevé à plusieurs reprises. Il est avancé que le BPA, via sa liaison aux ERbeta, altère le mécanisme calcique des myocytes en augmentant le relargage de calcium (Ca) depuis les reticuli sarcoplasmiques (RS) ainsi que sa recapture. Ces changements sont dus à une variation de l'expression de protéines sarcoplasmiques par le BPA, telles les ATPases SERCA2 pour majorer la recapture ou bien encore la calsequestrine (CASQ2) pour un stockage plus important de Ca (54). Ces altérations d'expression de protéines du RS et les variations calciques subséquentes induisent des changements de potentiels cellulaires. Ces derniers ne restent pas focaux, mais se propagent de manière inexpliquée dans tout le cœur (55).

L'exposition au BPA crée des arythmies surtout chez des femelles, puisque son effet agoniste sur les ERbeta se trouve augmenté par E2. Ce fait laisse supposer que les femmes ayant plus de E2, c'est-à-dire des femmes enceintes ou sous contraceptifs oraux par exemple, sont plus à risque de développer des arythmies. Cette interaction n'est toujours pas bien comprise, en raison d'un manque de relation dose-effet-affinité et d'une signalisation intracellulaire différente (56).

L'effet arythmique sexe spécifique est également documenté après administration de BPA et E2 suite à une ischémie générale induite chez des souris, suivie d'une reperfusion après 20 minutes. Malgré l'effet cardioprotecteur de l'E2 visible par une zone nécrotique moins diffuse, les arythmies ventriculaires se voient prolongées par l'administration des deux molécules (57).

La suractivation des ERalpha, qui ont un effet contraire aux ERbeta, annule les arythmies induites par la liaison aux ERbeta, ce qui confirme le pouvoir arythmogène de E2 et BPA. De même, l'abolition génétique de ERbeta ou une ovariectomie, puisque les ovaires sont le principal site de production d'E2, empêche toute arythmie (58).

Nous constatons que l'E2 favorise les événements arythmiques malgré ses vertus cardioprotectrices qui réduisent la zone infarctée et qui inhibent l'épaississement des parois vasculaires en régulant la réponse inflammatoire des vaisseaux et en inhibant la réplication et migration des cellules musculaires lisses (VSMC) (59,60).

Il apparaît dès lors essentiel de comprendre les spécificités liées aux sexes afin de bénéficier de traitements plus ciblés qui diminueraient les disparités de médication entre hommes et femmes, notamment en se basant sur les effets et propriétés antagonistes mais exploitables des ER alpha et beta (58).



### *Effets vasculaires*

Le BPA, comme le font également les ions calcium, joue aussi un rôle dans la régulation de la contraction musculaire lisse. Selon sa concentration, il augmente l'activation des canaux potassiques MaxiK via la sous unité beta1, ce qui hyperpolarise la membrane des cellules musculaires lisses et abaisse en conséquence l'excitabilité des cellules concernées via l'efflux des ions potassiques. Il y a donc une diminution du tonus vasculaire qui se traduit par un effet vasodilatateur des coronaires (61).

Cet exemple et celui des arythmies citées précédemment illustrent à quel point le BPA peut interagir avec l'homéostasie ionique intracellulaire. Il semble important d'effectuer des recherches similaires de l'effet potentiel du BPA sur d'autres canaux ioniques.

### *Effets moléculaires*

Des variations sexe spécifiques quant à l'état de méthylation de l'ADN cardiaque sont mises en évidence. Ceci conforte l'idée que le cœur est aussi probablement une cible au niveau moléculaire face au BPA et potentiellement d'autres composants oestrogéniques (54).

### *Diéthylexylphtalate*

Trois études, deux expériences animales et une revue de littérature, se sont penchées sur les effets du diéthylexylphtalate (DEHP). Le DEHP est un des composants du polychlorure de vinyle, un plastique mondialement utilisé. Le DEHP se retrouve, entre autres, dans des jouets, des contenants alimentaires et du matériel médical, notamment dans les poches de sang. Cette molécule est déjà associée au développement de certains cancers, ainsi qu'à une hépatotoxicité. Il favorise également l'apparition d'athérosclérose de par son effet promoteur sur l'oxydation des lipoprotéines et sur l'expression de facteurs inflammatoires comme le TNFalpha, l'IL-6.

Plus récemment, malgré des dosages jugés sûrs par l'European commission et la Taiwan food and drug administration, il est découvert que la présence de DEHP induit une plus grande expression de métalloprotéinases telles MMP-2 et MMP-9 au sein des VSMC. Ces protéinases s'avèrent être en lien avec le développement d'athérosclérose (ATS) (62).

De plus, des modèles in vitro d'exposition aiguë au DEHP ont démontré des arythmies et des anomalies dans le métabolisme des cardiomyocytes ; des taux élevés de phtalates urinaires semblent quant à eux engendrer une HTA subclinique chez les enfants et adolescents. Les mécanismes restent toutefois inexplicables (63).

A noter, finalement, que l'exposition au DEHP durant la lactation altère la signalisation insulinaire et l'oxydation du glucose dans les cardiomyocytes. Toute la chaîne énergétique s'en trouve atteinte. Le cœur est un organe qui requiert beaucoup d'énergie, la quantité d'ATP intracellulaire s'avère être donc cruciale pour le maintien du cycle de contraction et relaxation cardiaque (64). Sachant que le DEHP perturbe cet apport énergétique, il est alors imaginable que ceci affecte d'une manière ou d'une autre la fonction cardiaque.

### Phtalate de butyle et 6-aminonicotinamide

D'après une unique expérience sur des cellules souches animales ressortie de la recherche de littérature, le phtalate de butyle, également présent dans les plastifiants, et le 6-aminonicotinamide altèrent les voies de signalisation nécessaires au développement des cardiomyocytes. Ce sont des séries de gènes, au nombre de 1355 identifiés de nos jours et regroupés en une sorte de paquets fonctionnels distincts, qui effectuent la transition en cardiomyocytes dans un ordre très précis. Ces deux molécules entraînent donc des déviations du chemin de différenciation en altérant l'expression de certains gènes (65).

L'idée d'étudier un enchaînement d'expressions de gènes dans un développement jugé normal pourrait être étendu à d'autres différenciations cellulaires. Ceci permettrait par exemple de créer des cartes de développement selon les gènes impliqués, et de les confronter à des toxiques ou perturbateurs endocriniens afin d'identifier de quelles manières ils sont capables d'affecter les différenciations cellulaires (66), ou d'induire des mécanismes pathogéniques.

### Autres produits industriels

Une série de substances émanant de la recherche de littérature n'entre pas dans les catégories évoquées précédemment. Malgré leur forte présence dans l'environnement, leurs implications sur le système cardiovasculaire ne sont que peu étudiées jusqu'à présent. Le nombre d'études à leur sujet le témoignent : hormis le toluène qui en possède deux, uniquement une expérience animale par molécule n'est disponible à partir des termes utilisés pour la revue.

### Organophosphorés

Les organophosphorés (OP) sont utilisés comme pesticides dans le monde entier et ont la capacité d'affecter la signalisation de l'acétylcholine par des moyens divers. Ils furent d'abord considérés uniquement comme des inhibiteurs de l'acétylcholine estérase (AChE) qui est responsable de la dégradation du neurotransmetteur acétylcholine (ACh). Par la suite, divers papiers ont démontré que les OP peuvent aussi se lier aux récepteurs muscariniques et faire office d'agonistes. Cette liaison s'est avérée être covalente avec certains types d'OP. Deux genres de récepteurs existent, les nicotiques (nACh) et les muscariniques (mACh). Les mACh sont représentés dans le cœur et sont directement impliqués dans ses fonctions contractiles. Du fait que certaines liaisons soient covalentes, donc irréversibles, il est fortement envisageable qu'une exposition à certains OP puisse altérer chroniquement les capacités fonctionnelles du cœur. A noter que le nombre et l'affinité des mACh cardiaques baissent au fil des années, laissant supposer une toxicité cardiaque plus sévère chez les jeunes individus (67).

### Méthylènedianiline

Le méthylènedianiline (DAPM) se retrouve dans une multitude d'objets tels que dans les adhésifs et les colles, ainsi que dans les colorants, caoutchoucs et les matières anticorrosives (68). Chez les rats, une exposition chronique intermittente au DAPM induit une hyperplasie de la media des artérioles pulmonaires quasi uniquement chez les femelles, avec pour conséquence une HTAP. In vitro, une augmentation marquée du taux de sérotonine circulante et des récepteurs de la sérotonine dans les artérioles pulmonaires est constatée en parallèle. Le système sérotoninergique semble jouer un rôle clef dans la pathophysiologie de l'HTAP. Toutefois, cette cascade est non seulement inhibée

par des antagonistes de la recapture de la sérotonine, mais aussi par les inhibiteurs des récepteurs aux œstrogènes. Ceci suggère donc que le système oestrogénique est intimement lié à ces changements, ce qui peut expliquer la prépondérance majoritairement féminine de la maladie, comme chez les humains (69).

#### Acide perfluorooctanoïque

L'acide perfluorooctanoïque (PFOA) est utilisé mondialement dans l'industrie pour ses propriétés ignifuges et imperméables. Du fait qu'il n'est pas biodégradable, on le retrouve de plus en plus dans notre environnement. Au niveau épidémiologique, les effets du PFOA ne sont pas encore bien décrits et largement contredits d'études en études. Dans les laboratoires par contre, cette substance est assimilée à une toxicité multisystémique : elle peut engendrer divers cancers digestifs, altérer le système immunitaire, retarder des développements et induire des malformations, voire augmenter la mortalité fœtale. Du point de vue cardiovasculaire, les effets du PFOA sont étudiés sur des embryons de poules qui présentent des similitudes anatomovasculaires avec les humains. Mis en évidence sont des atteintes morphologiques et fonctionnelles.

Morphologiquement, on constate un amincissement du ventricule droit, contre un épaissement du ventricule gauche qui pourrait traduire un état hypertensif précoce ; toutefois il n'est pas possible de savoir si ces changements d'épaisseurs sont primaires à cause d'une architecture ou d'une contractilité altérée, ou s'ils sont secondaires à une surcharge de pression ou de volume. De plus, l'effet direct du PFOA n'est pas certain car il a la capacité d'interagir avec le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR $\alpha$ ). Ce dernier influence la protéine bone morphogenic (BMP) qui joue différents rôles dans la prolifération, différenciation, migration ou par exemple encore l'apoptose des cardiomyocytes néonataux. De ce fait, il est possible que la cardiotoxicité du PFOA s'effectue par intermittence via PPAR $\alpha$ , ou bien qu'il agisse directement sur la BMP.

Fonctionnellement, sont retrouvés une fréquence cardiaque et un volume d'éjection systolique très variables selon la dose de PFOA administrée, tandis que la fraction d'éjection se voit élevée dans tous les cas (70).

#### Toluène

Le toluène est un composé organique volatile largement utilisé dans l'industrie comme solvant, mais aussi dans des pesticides, colles, cires et peintures. Cette molécule atteint majoritairement le système nerveux et cardiovasculaire. Chez l'humain, plus spécifiquement chez les « sniffeurs de colle » et chez les exposés professionnellement, des effets arythmiques sont observés, sans comprendre les mécanismes derrière. Afin de mieux saisir la manière d'affecter le cœur, divers essais sont conduits sur des rats radio télémétrés et exposés à du toluène per os, reproduisant un maximum une exposition aiguë à des inhalations. Sont constatées une tachycardie biphasique persistante sur 7h et dose-dépendante, ainsi qu'une hypertension. Celle-ci est à interpréter avec précaution car elle peut être simplement secondaire à la tachycardie. L'effet arythmogène n'est pas retrouvé dans l'expérience. En clinique, son effet serait dû à l'impact direct du toluène sur le tissu cardiaque.

Il existe une origine possible quant à l'effet de tachycardie. Le toluène impacte sur la signalisation des catécholamines et sérotoninergique dans le système nerveux central, ce qui rendrait une origine centrale possible (71).

Il est aussi prouvé que les effets du toluène varient en fonction de l'âge. Les rats âgés montrent manifestement moins de sensibilité à l'effet tachycarde, mais l'étiologie n'est pas encore clairement identifiée. On constate cependant des variations dans la pharmacocinétique de l'élimination du toxique, ainsi que dans les taux des biomarqueurs comme l'endothéline 1 et les antioxydants. L'ordre dans lequel ces changements apparaissent et une étiologie précise manquent encore. De ce fait, il est impossible d'affirmer quels facteurs jouent un rôle prépondérant dans cette susceptibilité différente au toluène selon l'âge (72).

## Toxique naturel

### Cantharidine

La cantharidine est un toxique naturel produit par plusieurs insectes afin de se protéger. D'un point de vue physiologique, elle est connue pour son action inhibitrice sur les protéines phosphatases. Cette particularité affecte divers fonctionnements cardiovasculaires en altérant l'homéostasie calcique. Elle augmente par exemple la phosphorylation du phospholamban, ce qui induit une contraction cardiaque via une activité accrue de la Ca-ATPase sarcoplasmique. Outre cet effet inotrope positif, la cantharidine provoque une contraction vasculaire par la phosphorylation des chaînes légères régulatrices de la myosine des cellules musculaires lisses, ce qui permet de déplacer l'actine. Ce changement de tonus vasculaire a pu être observé sur des artères coronaires et sur l'aorte humaine (73).

## Mécanismes épigénétiques – généralités

L'épigénétique se trouve littéralement au-dessus de la génétique. En effet, il régit des changements dans l'expression des gènes, processus essentiel pour la détermination de l'identité cellulaire et pour la propagation de traits héréditaires, sans pour autant modifier le code génétique en lui-même. La période du développement initial, c'est-à-dire durant les mille premiers jours dès la fécondation, s'avère être particulièrement susceptible à ces variations dues aux influences de l'environnement, telles la nutrition ou les habitudes de vie.

Toutes les modifications ont lieu dans la structure tertiaire de l'ADN, la chromatine, elle-même composée de nucléosomes qui sont les piliers de base servant à l'enroulement de notre patrimoine génétique. La chromatine adopte deux configurations : l'une, dite hétérochromatine, inapte à la transcription de par sa position fermée, et l'autre, l'euchromatine, compatible avec la transcription. Ces deux stades de présentation de la chromatine, condensée ou décondensée, dépendent de divers mécanismes épigénétiques qui définissent quels gènes seront exposés à la transcription ou non par l'ARN polymérase afin de créer l'ARN pré-messager, intermédiaire cruciale à la synthèse de protéines. Quelles sont les réactions biochimiques à la base de ces processus et sur quelles structures agissent-elles ? (5-7,74,75)

### Méthylation de l'ADN

L'un des mécanismes fondamentaux est la méthylation de l'ADN, synonyme de répression transcriptionnelle. Il apparaît dans la quasi-totalité du temps sur la

paire de base cytosine-guanine (CpG), par le biais de différentes ADN méthyltransférases (DNMT) qui fixent de manière covalente un groupe méthyl, issu de la S-adénosylméthionine, en position 5 de la base pyrimidique (5). Diverses DNMT furent décrites mais les plus importantes sont DNMT3A et DNMT3B car elles sont à l'origine des méthylations de novo durant le développement, ainsi que la DNMT1 qui maintient les méthylations acquises. Leurs actions se trouvent potentialisées par la DNMT3L qui n'a pourtant, si isolée, aucun effet catalytique. La coopération entre ces DNMTs s'avère donc être aussi essentielle que complexe (76).

Somme toute, ces méthylations affectent le statut de la chromatine en modifiant globalement les propriétés des liaisons protéines-ADN, ce qui induit une perte d'affinité de fixation de certains facteurs de transcriptions ou favorise une fixation de protéines capables de recruter des complexes enzymatiques contenant des histone-méthyltransférases (HMT) et des histone-désacétylases (HDAC). La méthylation de l'ADN ne reste alors pas un phénomène isolé mais implique directement, par ces changements d'affinités protéines-ADN, une transformation des histones (75).

### Modifications post-traductionnelles des histones

Les histones sont formées d'octamères, eux-mêmes composés de deux H3-H4 et deux H2A-H2B hétérodimères. Ils sont emballés par 146 nucléotides d'ADN afin de former des nucléosomes, directement liés à l'organisation de la chromatine. Les histones sont composés d'un domaine central stable et d'une queue N-terminale, riche en arginine et lysine, qui est sujette à diverses modifications covalentes, telles l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation et l'ubiquitination (7).

Ainsi, l'ensemble de ces modifications histonales génèrent un code variable qui attirent certaines protéines régulatrices qui possèdent des domaines spécialisés les reconnaissant. Ces dernières composent un état chromatinien particulier qui dicte la manière de réguler un gène ou un locus (77).

#### Acétylation

De nombreuses enzymes sont identifiées en tant qu'histone acétyltransférases (HAT). Celles-ci neutralisent la charge basique positive des lysines sur la queue N-terminale en y ajoutant un groupe acétyle, ce qui a pour effet de diminuer les contacts entre les nucléosomes et entre certaines protéines stabilisant l'hétérochromatine. La chromatine devenant plus flexible, les gènes se laissent plus facilement transcrire. Les histone-désacétylases (HDAC) sont, inversement, des corépresseurs (5,77,78).

#### Méthylation

La méthylation est possible, via des histones méthyltransférases (HMT), sur les résidus lysine et arginine. L'effet sur l'expression des gènes en est très variable selon en quelle position est méthylé le résidu et selon le degré de méthylation, allant d'un état mono-, di-, ou triméthylé. Ceci entraîne des distinctions hautement spécifiques : la di- et triméthylation de la lysine 9 de l'histone H3 (H3K9) sont corrélées avec une répression de transcription, tandis que la mono- ou triméthylation de la lysine 4 (H3K4) s'avèrent favorables à la transcription (5).

La méthylation des histones témoigne donc d'une complexité extrême de par la multitude des possibilités, chacune ayant potentiellement un effet différent. A noter qu'aucun résidu ne peut être méthylé et acétylé en même temps.

#### Phosphorylation

Le mécanisme de phosphorylation, par le biais de la protéine kinase, peut avoir lieu sur les résidus sérine, thréonine et tyrosine. La phosphatase rend la réaction biochimique réversible. La phosphorylation des histones, à l'instar des mécanismes précédents, affecte également le degré de compaction de la chromatine mais joue un rôle crucial supplémentaire dans la réparation de l'ADN. Il est d'autant plus étonnant que la phosphorylation d'un même résidu peut avoir un impact totalement différent selon le contexte dans lequel elle survient : certaines histones phosphorylées telles H3S10 et H3S28 sont impliquées autant dans la condensation de la chromatine durant la méiose, que dans la relaxation durant l'activation de transcription (79).

#### Ubiquitination

Cette modification sur les histones implique une simple monoubiquitination d'une lysine dans le domaine carboxy terminal des histones H2A ou H2B (77). Ce mécanisme joue un rôle critique dans divers processus tels la transcription et la réparation de l'ADN. La monoubiquitination sur les histones H2A est fréquemment associée à l'extinction d'un gène, tandis que sur les histones H2B le même mécanisme induit plutôt une activation de la transcription, notamment en agissant sur la cinétique de l'ARN polymérase II.

Toutes ces modifications histonales post-traductionnelles sont connectées entre elles : en effet, pour que la méthylation H3K4 et H3K79 soient possibles, la monoubiquitination H2B est indispensable (80).

Nous constatons donc, à travers ces 4 mécanismes biochimiques actifs sur les histones, qu'un nombre indéfini de combinaisons sont cruciales pour la formation d'un code épigénétique unique et extrêmement polyvalent.

#### Facteurs de remodelage de la chromatine ATP dépendant

En plus des changements de chromatine induit par la méthylation de l'ADN et des modifications histonales, il existe des facteurs de remodelage de la chromatine qui sont ATP dépendant. L'énergie de l'ATP, extraite par des ATPases qui sont elles-mêmes régulées par des sous-unités, est utilisée pour modifier la structure ou la conformation du nucléosome. Ceci régule l'accès aux facteurs de transcription le long de l'ADN. L'ensemble des différentes ATPases et de leurs sous-unités permet un vaste spectre capable de déstabiliser les liens Histone-ADN et d'en modifier la compaction de la chromatine.

Les ATPases font partie de la famille des ADN hélicases SNF2, qui elle se divise en 4 sous familles contenant des sous-unités spécifiques à l'origine de leur régulation catalytique. La composition des sous-unités régulatrices est unique selon dans quel tissu ces mécanismes se déroulent (81).

Il existe chez les mammifères une variante de l'une de ces 4 sous familles, la SWI/SNF, originellement découverte chez la levure : le complexe BAF (82). Celui-ci, à l'instar de son homologue unicellulaire, contient différentes sous-unités qui ont chacune leurs spécificités. Par exemple, au niveau cardiovasculaire, BRG1 joue un rôle dans la différenciation et la prolifération des

cardiomyocytes, ainsi que dans la composition des chaînes de myosine. BAF200 et BAF180, quant à eux, sont impliqués dans formation des coronaires, alors que BAF250A transforme les cellules progénitrices en cellules pacemaker (81,83).

Les exemples ci-dessus montrent à quel point les facteurs de remodelage ATP dépendants peuvent influencer et prédestiner le devenir cardiovasculaire en modifiant simplement le rapport Histone-ADN au travers de leur région catalytique.

### ARN non-codants

L'expression des gènes peut aussi être affectée par des ARN non-codants (ncARN) qui représentent plus de 95% du génome et qui ne seront jamais traduits en protéines. Ils se distinguent en longs ou courts ncARN selon s'ils possèdent plus ou moins 200 nucléotides. Ce sont spécifiquement les longs ncARN qui fonctionnent en tant que régulateurs de l'expression en se liant et puis guidant des molécules activatrices ou répressives de la chromatine sur des loci précis. Ils sont également capables d'interagir directement sur la transcription des gènes par leur aptitude à décaler des facteurs de transcription et des polymérases (84,85).

### Rôle de l'épigénétique dans la pathogenèse

Une étude met en avant, au travers de la programmation cardiaque, le rôle complexe de l'épigénétique dans la pathogenèse. Elle démontre que les mécanismes épigénétiques sont eux-mêmes encodés par des gènes susceptibles de subir des altérations, notamment par divers métabolismes cellulaires (86). Ce phénomène rajoute une dimension supplémentaire quant aux possibilités d'influencer quelconque développement. Afin d'illustrer cette problématique plus concrètement, voici une série de quelques changements épigénétiques qui altèrent l'homéostasie cardiovasculaire, sans qu'il n'y ait de causes réellement identifiées.

La méthylation de l'ADN est un mécanisme épigénétique qui survient fréquemment. Celui-ci peut, entre autre, être altéré par un quelconque stress oxydatif qui survient, comme nous l'avons déjà vu, suite à l'exposition à des PCB, DEHP, AGE, à du tabac ou encore de l'arsenic (87).

Une étude affirme, par exemple, que la méthylation de l'ADN, sans identifier des loci précis, peut induire l'activation de fibroblastes. Ces cellules jouent notamment un rôle majeur dans la fibrose cardiaque de par leur capacité de sécréter différentes cytokines, des facteurs de croissance et des protéines de matrice extracellulaire. Il apparaît donc possible que l'hyperméthylation de l'ADN représente un risque cardiovasculaire, entre autres, de par son aptitude à augmenter l'expression de fibroblastes (34).

Un autre papier s'est penché, quant à lui, sur la méthylation de loci précis en rapport avec des cardiomyopathies dilatées. En effet, dans ce type de pathologie, on retrouve une méthylation de certaines bases C-G présentes sur l'exon 1 du gène LY75 humain, ce qui inhibe son expression. Cette dysfonction cardiaque est également repérée au sein de modèles animaliers présentant le même manque de LY75 (88).

Venons-en maintenant aux changements sur les histones. A travers elles, l'épigénétique contrôle aussi en partie l'expression de certains gènes cardiaques, comme par exemple ceux de la forme fœtale de la troponine 1. Celle-ci est de moins en moins exprimée lorsqu'on observe une baisse de l'acétylation H3 et une augmentation concomitante de la triméthylation de la lysine 9 H3 dans ses zones critiques de régulation, c'est à dire le domaine SURE et le premier intron du gène. Une déficience en troponine 1 est corrélée avec des dysfonctions diastoliques et des arrêts cardiaques. Certains changements épigénétiques semblent alors impliqués dans la régulation de l'expression des gènes codant pour les myofibrilles durant le développement (89).

De plus, sont reconnues certaines modifications post-traductionnelles des HDAC impliquées dans la régulation des cellules endothéliales, dans la production d'oxyde nitrique ou encore dans la différenciation des cellules cardiaques par exemple. A ce titre, une surexpression de l'HDAC3 et de l'HDAC2 sont constatées dans athérosclérose de l'aorte (90), tandis qu'une absence des HDAC 5 et 9 ou encore un excès des HDAC 1, 2 et 3 sont associées à une hypertrophie cardiaque (87,91). A l'inverse, une autre étude met en avant qu'un déficit de ces mêmes HDAC 1 et 2 se trouve à la base d'arythmies et d'arrêts cardiaques, et qu'une dérégulation des micro ARN 133-a peut causer des cardiomyopathies dilatées et hypertrophiques (88,92).

D'autres maladies, comme la calcification des artères, présentent cette fois-ci plusieurs types bien distincts de mécanismes épigénétique à l'origine de la pathogenèse. D'une part, la région promotrice codant pour la protéine SM22a issue de cellules musculaires lisses subit une hyperméthylation, ce qui entraîne une hyperphosphatémie. D'autre part, les cellules musculaires lisses passent d'un phénotype contractile à un phénotype sécréteur par l'inhibition de la co-liaison du serum response factor (SRF) et de la myocardine à la CARG box du gène SM22, une séquence ADN répétitive. Ce phénomène dépend de modifications post traductionnelles des histones, comme de l'acétylation de la lysine 9 sur H3, et la diméthylation des lysine 4 et 79 également sur H3. Le phénotype sécréteur est en effet nécessaire à la formation d'une matrice et l'attraction de facteurs de transcription à l'origine des processus de minéralisation. Troisièmement, une inhibition et/ou une baisse de synthèse de certains micro ARN est associée à la calcification des artères.

Nous constatons donc que la calcification artérielle dépend de trois niveaux différents de changements épigénétiques qui doivent agir de concert.

Cet aperçu de diverses maladies cardiovasculaires induites par des mécanismes épigénétiques sans étiologies appuie la complexité des pathogenèses d'origine environnementale.

## Maladies CV induites par PE et toxiques, avec liens épigénétiques mis en évidence

### Polluants organiques persistants

Dans la famille des polluants organiques persistants (POP) le TCDD et le PCB furent évoqués précédemment pour leurs capacités d'altérer le développement



des vertébrés, en affectant particulièrement le système cardiovasculaire. Leurs effets toxiques n'ont pas été mis sur le compte de changements épigénétiques. Un article évoque toutefois que d'autres molécules de la catégorie des POP telles, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et le polybromodiphényléther (PBDE), mais aussi le PCB, quant à elles, font apparaître des changements dans l'expression des gènes liés au développement de maladies cardiovasculaires. Ces changements d'expression ne sont que potentiellement dus à des influences épigénétiques, comme la méthylation ou l'acétylation selon l'étude (17).

Selon les deux études sur du tissu vasculaire humain mises en évidence par la recherche de littérature, il existe des liens non seulement potentiels, mais prouvés entre des événements épigénétiques induits par les POP et des pathologies cardiovasculaires.

Il est maintenant clairement établi que le PCB contribue au développement de maladies cardiovasculaires, notamment l'ATS, en promouvant l'inflammation vasculaire au travers d'une expression augmentée d'interleukines, de cytokines et de molécules d'adhésions vasculaires et cellulaires. C'est un facteur nucléaire, le NF- $\kappa$ B, qui maintient tout l'orchestre inflammatoire car son domaine d'activation transcriptionnelle est sujet à des changements d'acétylation via des HAT et HDAC. C'est précisément la balance entre ces deux enzymes qui détermine le taux d'expression du facteur de transcription NF- $\kappa$ B, et donc le niveau d'inflammation des vaisseaux (93). Une autre étude démontre que le PCB induit aussi l'accumulation d'une histone triméthyl déméthylase qui inhibe les méthylations de répression du domaine d'activation de la transcription de NF- $\kappa$ B (94).

Ce sont donc deux phénomènes affectant l'état de méthylation et/ou d'acétylation de certaines histones qui génèrent un état inflammatoire vasculaire nocif.

### Trichloréthylène

Le trichloréthylène (TCE) est un solvant peu inflammable beaucoup utilisé dans l'industrie. D'après l'unique article sur une expérience animale qui ressort des moteurs de recherche, il possède, ainsi que son métabolite l'acide trichloracétique (TCAA), une toxicité spécifique envers le cœur d'embryons. Une exposition chez des femmes enceintes au TCE à travers l'eau engendre dans la progéniture des malformations cardiaque congénitales. Ceci s'est vérifié chez des embryons de rats dont les mères furent exposées également. Ce sont majoritairement les septa et les valves qui sont le plus affectés mais le mécanisme est encore peu clair. Il est toutefois prouvé que le TCE et le TCAA affectent l'expression de la vimentine, un filament de protéine intermédiaire exprimé normalement dans les cellules épithéliales formant le cœur embryonnaire, en respectivement abaissant et augmentant ses taux. Cette différence suggère que chaque molécule engendre des malformations par des signalisations biochimiques différentes. Il est possible que les deux molécules interfèrent avec la signalisation de l'acide folique, et de ce fait affectent la méthylation de l'ADN. Le TCE pourrait donc inhiber la transformation de l'homocystéine en méthionine, l'homocystéine s'accumulerait. Celle-ci fut déjà mise en relation avec des déformations congénitales, notamment des malformations cardiaques. De plus, l'homocystéine s'avère être un antagoniste du récepteur NMDA, responsable du transfert de calcium et qui est largement

exprimé dans le cœur embryonnaire et la crête neurale. L'altération des taux de vimentine pourraient donc être due aux variations des concentrations calciques, ou à des changements dans l'ADN.

A noter aussi que la crête neurale fournit justement les cellules mésenchymateuses impliquées dans la formation du septum cardiaque, ainsi que dans la formation des grands vaisseaux et de leurs valves associées, éléments particulièrement touchés après exposition aux deux toxiques. Il paraît alors fort probable que des altérations de la vimentine au sein des cellules de la crête neurale, par manque de méthylation ou par trouble calcique, peut être le mécanisme à l'origine des malformations typiques (95).

## Arsenic

Trois articles, une expérience sur du tissu humain et deux revues de littérature, évoquent l'influence de l'As sur les mécanismes épigénétiques. Une exposition in utero à de l'As est clairement associée avec un risque augmenté de pathologie. Beaucoup d'études associent un passage transplacentaire de ce métal avec un développement et une progression d'athérosclérose. Le délai d'apparition des maladies post exposition et la susceptibilité observée en prénatal, via des cancers de cellules souches par exemple, suggèrent très probablement des effets épigénétiques, d'autant plus que la programmation fœtale implique des méthylations de l'ADN durant des fenêtres développementales critiques. Des changements de méthylation sont clairement mis en évidence dans des analyses de sang, sans toutefois identifier des loci précis.

De nos jours, il apparaît qu'une exposition in utero à de l'As induit une hypométhylation d'ilots CpG dans du tissu artériel. Dans des études animales et humaines, cette hypométhylation CpG est mise en lien avec des pathologies artérielles, dont l'ATS. Dans le placenta, au contraire, c'est une hyperméthylation de plages CpG qui est constatée, notamment sur le gène NR3C1 codant pour les récepteurs glucocorticoïdes. Il n'y a pas de lien direct entre les changements épigénétiques du placenta et des maladies cardiovasculaires, mais cet organe qui sert d'interface entre le fœtus et la mère est tout de même composé d'un bon nombre de cellules mésenchymateuses souches. Il n'est donc pas exclu que des événements altérant l'état de méthylation du placenta n'affectent pas le développement du système sanguin (96,97).

L'état nutritionnel semble non seulement jouer un rôle important dans la métabolisation de l'As via des méthylations successives, mais également dans la méthylation de l'ADN. Des parallèles sont faits entre une hypométhylation de l'ADN induit par l'As, qui s'avère être néfaste, et un apport carencé de groupements méthyl (22). En plus de promouvoir une élimination de ce toxique, une bonne nutrition reverse peut-être aussi des mécanismes épigénétiques délétères.

## Tabac

Trois études indépendantes, une prospective sur des soudeurs et deux revues de littérature, démontrent un lien entre la consommation de tabac et la méthylation de l'ADN. Celle-ci est corrélée avec un risque CV accru avant même que les premières lésions d'athérosclérose ne soient détectables. Ceci se vérifie par exemple avec la méthylation de certaines séquences d'ADN répétées, comme les domaines Alu et Satellite 2 chez les lymphocytes périphériques, qui parlent pour

un risque cardiovasculaire plus élevé (90). De plus, la méthylation globale de l'ADN induite par la fumée est également associée à une hyperhomocystéinémie, connue pour augmenter elle aussi le risque relatif de maladies cardiovasculaires par différents mécanismes : elle engendre une dysfonction endothéliale, ainsi qu'une altération de la production d'oxyde nitrique, elle réduit les processus anticoagulants et augmente parallèlement la production de thrombine et la réactivité plaquettaire (98).

Une autre étude affirme que la consommation de tabac, tout comme l'exposition à des particules de soudure, engendre plus spécifiquement l'hypométhylation du gène F2RL3, impliqué dans le recrutement de globules blancs et considéré comme marqueur de risque cardiovasculaire. L'hypométhylation de F2RL3 est supposée compromettre le système cardiovasculaire en induisant une inflammation chronique de par sa capacité augmentée de recruter des globules blancs (99).

## Alcool

En plus de son effet délétère sur le système cardiovasculaire par le biais d'un stress oxydatif augmenté, deux revues de littérature obtenues à l'aide des mots clefs affirment que des mécanismes épigénétiques interviennent également dans la pathogenèse.

L'alcool engendre des malformations cardiaques sévères si l'embryon y est exposé durant la phase critique de gastrulation. En effet, cette phase du développement embryonnaire dépend fortement de la signalisation par Wnt/beta-caténine qui définit le moment de la différenciation cellulaire cardiaque, de la prolifération et de la morphogenèse. La fonction de Wnt/beta-caténine n'est pas constamment la même, elle est initialement inhibée dans la différenciation cellulaire, puis stimulée dans la septation du cœur. L'alcool peut justement altérer ce timing en hyperméthylant des îlots CpG de l'antagoniste de Wnt, dont son effet se voit alors potentialisé durant une phase où il devrait être absent. De ce fait, Wnt surexprimé indirectement par l'alcool inhibe l'induction de gènes importants dans la cardiogenèse comme Hex et Islet-1.

A noter que chez des embryons de poules et de souris, une administration d'acide folique, à des doses plus élevées qu'actuellement pour la neuroprotection, peut reverser l'effet inhibiteur de l'alcool sur les gènes impliqués dans la cardiogenèse. Cet effet est d'autant plus fort lorsque du myo-inositol, présent dans certains fruits, est administré conjointement à l'acide folique ; le taux de malformations cardiaques baisse considérablement (100).

Il est dès lors légitime de se demander si l'acide folique peut éviter le développement d'autres maladies, cardiovasculaires ou non, associées à une hyperméthylation de l'ADN. Une étude semble aller dans ce sens : l'acide folique empêcherait une hyperméthylation de segments d'ADN à l'origine de divers cancers (101).

Diverses études se contredisent à ce sujet, mais l'alcool, tout comme la consommation de tabac, semble augmenter le taux de l'homocystéinémie. Comme évoqué précédemment, celle-ci atteint le système cardiovasculaire par sa vasculotoxicité. Mais en plus de cela, dans cette étude, un autre rôle fondamental de l'homocystéinémie est mis en avant. En effet, l'excès d'homocystéine semble jouer un rôle dans les mécanismes épigénétiques : cette

molécule est le produit final de la réaction entre un groupement méthyl, la S-adénosylméthionine, et une méthyltransférase. Sachant que les groupements méthyl représentent la matière première des méthylation de l'ADN, cela signifierait qu'un excès d'homocystéine, par extension une déplétion de S-adénosylméthionine, affecterait certains mécanismes épigénétiques (98). Nous pouvons donc supposer que le tabac et l'alcool engendrent des maladies cardiovasculaires en s'immisçant dans la méthylation de l'ADN au travers leur action sur l'homocystéinémie.

## Pollution de l'air

L'exposition à des microparticules et des gaz issus de la pollution de l'air est, d'après les deux cohortes prospectives sorties de la recherche de littérature, associée à un risque cardiovasculaire augmenté.

Différents éléments entrent dans la catégorie des polluants de l'air. La première étude s'est penchée sur les effets du noir de carbone, le monoxyde de carbone, le dioxyde d'azote et les particules fines. Tous ces éléments affectent la cinétique de diverses valeurs biologiques comme la protéine C réactive (CRP), les intégrines d'adhésion vasculaire (VCAM et ICAM), les récepteurs de type Toll (TLR), le facteur tissulaire (F3) et le fibrinogène. Leur augmentation se traduit par une dysfonction endothéliale vasculaire, une inflammation chronique et un risque de thrombose. Sont aussi liées à l'exposition à des microparticules toxiques une instabilité de plaque accrue et des arythmies. A noter que la variation des cinétiques de ces marqueurs sanguins dépend fortement de l'état de méthylation de base spécifique à tout un chacun. Plus concrètement, la sensibilité à la pollution de l'air se trouve augmentée chez des individus avec des séquences Alu hautement méthylées, ou chez des personnes ayant un status hypométhylé de TLR-2, F3, et d'éléments transposables de l'ADN comme les long interspersed nuclear elements (LINE-1). L'épigénétique, à travers toutes ses déclinaisons possibles, présente l'état de méthylation de certaines séquences répétées, semble donc prédisposer la susceptibilité des organismes face à la pollution de l'air (102).

Le deuxième papier démontre les effets négatifs des microparticules sur la variabilité de la fréquence cardiaque chez les personnes âgées lors de pics de pollution. Les individus présentant des méthylation, au contraire de l'étude précédente, dans le promoteur du gène TLR2 sont plus susceptibles à des changements autonomiques cardiaques, synonymes de risque cardiovasculaire. Ceci appuie l'idée de sensibilité interpersonnelle face à la pollution de l'air, selon l'état de méthylation de loci précis, au nombre de 5. De plus, la méthylation de TLR2 est non seulement corrélée avec une réponse cardiaque altérée, mais aussi avec une dysharmonie de l'immunorégulation. Toutefois, ce mécanisme épigénétique affectant le gène TLR2 peut être contenu par l'ingestion de flavonoïdes, capables de contrecarrer la modulation de l'expression du gène, et donc de restreindre ses effets sur la variabilité de la fréquence cardiaque (103).

## Discussion

Globalement, nous remarquons une disparité assez conséquente quant au nombre d'études mises à disposition dans les différentes recherches. Ceci est sûrement lié à la chronologie des faits marquants dans le domaine de l'épigénétique. En effet, pour l'heure, les avancées sont limitées en ce qui concerne les maladies CV ; les mutations et polymorphismes n'expliquent qu'un petit pourcentage des pathologies. Toutefois, diverses trouvailles récentes précipitent peu à peu un nouvel afflux d'informations à traiter et à comparer, il est donc supposable que le nombre d'études sur les maladies cardiovasculaires avec une origine épigénétique rattrape gentiment le quota déjà existant d'articles n'ayant pas mis ces mécanismes en évidence.

Toujours d'un point de vue général, les résultats issus de cette revue de littérature restent à interpréter avec retenue, et ce à plusieurs niveaux. Concernant les expériences animales, le nombre de tissu ou d'animaux inclus dans les expériences est souvent faible, de l'ordre d'une dizaine, voire moins. Ce chiffre paraît assez maigre pour assurer pleinement les résultats qui en ressortent, ainsi que pour garantir une reproductibilité à large échelle. De plus, malgré certains modèles anatomiques, physiologiques et histologiques certifiés, la translation d'informations issues de la recherche animale à un modèle humain peut être remise en question. En effet, certaines conditions expérimentales ne peuvent pas être imitées. Il est très vraisemblable que des facteurs comme l'âge des sujets, le BMI ou encore les comorbidités fassent office de facteurs confondants et qu'ils influencent de manière importante les capacités pathogéniques des toxiques et PE étudiés. Ces éléments semblent d'autant plus inestimables à intégrer dans l'équation au vu de la fine marge entre un fonctionnement physiologique ou pathologique.

De manière plus spécifique, au sujet de la première partie de recherche concernant les maladies CV induites des PE ou des toxiques sans qu'il n'y ait de liens épigénétiques, nous constatons qu'une multitude de molécules affectent de diverses manières le système cardiovasculaire. Certains éléments laissent entrapercevoir que la causalité n'est pas toujours directe, ni évidente, et que plusieurs hypothèses se justifient souvent parallèlement.

En effet, une même molécule, ou un même récepteur peut influencer de manière différente des mécanismes cellulaires qui leurs sont liés. Prenons l'exemple du récepteur AhR, survenu dans plusieurs études comme dans celles concernant le zinc, le benzo[a]pyrène et le plomb. Il apparaît que AhR endosse plusieurs rôles antagonistes. Son ambivalence est mise à jour au travers différents effets décrits précédemment. L'étude du zinc suggère que AhR est essentiel dans l'homéostasie du développement cardiovasculaire (35), d'autant plus qu'une souris *AhR-null* développe des atteintes cardiovasculaires hypertrophiques et veineuses via de la fibrose et une prolifération de VSMC (39). En contrepartie, les papiers sur le benzo[a]pyrène et le Pb affirment que la signalisation AhR, via la liaison d'un toxique, crée d'importantes cardiopathies (36,39).

L'hypothèse serait alors qu'une activation par un ligand endogène est protecteur, alors qu'une liaison par un toxique entraîne des pathologies cardiaques. Le fait que les ligands endogènes soient encore peu identifiés appuie cette théorie. Il est aussi possible qu'un excès ou une carence de AhR soient nocifs, ce qui impliquerait que différentes intensités d'activités signalétiques causent différents effets sur la physiologie et la pathologie cardiovasculaires. Autrement dit, selon

son taux d'expression, AhR influence le système cardiovasculaire non seulement dans son développement et sa capacité de métaboliser des toxiques, mais aussi à travers sa gestion de l'homéostasie, du remodelage et des maladies (39).

Quant à l'analyse de la deuxième recherche regroupant les expositions environnementales à l'origine de maladies CV avec un lien épigénétique, il convient de pouvoir affirmer que, à l'heure actuelle, beaucoup de nouvelles dérégulations pathologiques sont répertoriées. De plus, grâce aux récentes technologies, leurs mécanismes épigénétiques sous-jacents sont de plus en plus souvent identifiés. Pourtant, et malgré tous ces exemples cités tout au long de ce travail, nous ne savons paradoxalement pas toujours quels événements ou expositions les induisent. Ceci est peut-être dû au fait que la science de l'épigénétique se confronte à un nombre constamment croissant de facteurs impliqués dans la programmation des maladies, qu'ils soient exogènes ou endogènes. Ces multiples facteurs ont toutefois l'avantage de créer une marque épigénétique unique ; chaque maladie semble alors présenter une spécificité propre. Cette signature, une sorte de code histone élargi et réinventé, nous dévoile un nouveau code englobant tous les mécanismes épigénétiques possibles, comme un passeport maladie personnel.

La signature épigénétique n'est pas seulement influencée par les expositions environnementales évoquées dans cette revue, mais aussi par une myriade d'autres facteurs. Comme cités précédemment, certains métabolismes intracellulaires jouent un rôle déterminant dans la régulation de l'expression épigénétique (86). D'autres facteurs comme l'alimentation et le stress maternel sont déjà bien documentés pour contribuer à ces changements (87,104). Plus récemment encore, l'hypoxie fœtale et la procréation assistée chez des souris sont associées à des modifications épigénétiques. L'hypoxie engendre une méthylation dans le promoteur du gène protéine kinase C epsilon (PKCepsilon). Ce gène cardioprotecteur est par conséquent moins exprimé dans les cœurs de souris mâles. Une baisse de l'expression de la PKCepsilon est en effet liée à un risque accru de maladie ischémique du cœur car cette modification épigénétique persiste tout au long de la vie de l'animal (105). Quant aux souris issues de technologies de procréation assistée et leur progéniture mâle, elles développent des dysfonctions vasculaires et une HTA suite à une altération de la méthylation des gènes codant pour l'oxyde nitrique synthase (NOS) (106).

Tous ces exemples illustrent parfaitement à quel point la science de l'épigénétique évolue constamment. Ils prouvent aussi que, finalement, tout au long de notre vie, de la conception à la mort, notre expression génique reste modulable. Dès lors, il paraît légitime de se demander si l'identification claire de l'une ou l'autre cause à l'origine d'une maladie est vraiment nécessaire, ou tout simplement possible ? Au final, repérer les altérations précoces induisant des maladies CV pourrait suffire, puisque nous avons les moyens de les détecter et, peu à peu, de les traiter en reversant les mécanismes épigénétiques. Quels sont ces possibilités de traitements ?

Suit une liste non exhaustive de quelques éléments qui apparaissent de manière récurrente dans les études à la base de cette revue de littérature.

Une des cibles thérapeutiques principale se trouve être la famille des HDAC. Comme démontré auparavant, un excès de certaines HDAC peut entraîner de l'ATS, des néoformations endovasculaires ou encore de l'hypertrophie cardiaque

(87,90,91). Il existe 4 grandes familles d'inhibiteurs HDAC (HDACi) qui sont les acides aliphatiques de courtes chaines, les hydroxamates, les benzamides et les tetrapeptides cycliques. L'avantage de ce genre de traitement est que les inhibiteurs HDAC induisent peu d'effets secondaires, et qu'ils visent majoritairement les cellules malades. Toutefois, les HDACi ne sont pas spécifiques à une seule enzyme HDAC et leur application est en grande partie étudiée dans des contextes oncologiques (107).

Un autre médicament issu de la recherche contre divers cancers est le 5-azacytidine. Cet agent déméthylant a déjà fait ses preuves et pourrait être utilisé dans des pathologies due à l'hyperméthylation de l'ADN comme la fibrose cardiaque (34).

Des inhibiteurs plus spécifiques voient le jour aussi, comme le prouvent une nouvelle étude ainsi que celle citée précédemment au sujet des effets d'une procréation assistée chez des souris : la méthylation des gènes codant pour la NOS s'avère être réversible par administration d'inhibiteurs des methyl-CpG-binding domains 2 (MBD2), capables de recruter les histones désacétylases (106,108).

Dans le contexte des malformations cardiaques, la capacité d'empêcher une hyperméthylation de l'ADN via l'acide folique et du myo-inositol est aussi une piste à explorer (100). Peut-être que les propriétés de la vitamine B9 et du myo-inositol peuvent s'étendre à d'autres maladies cardiovasculaires.

Toujours dans le registre de l'hyperméthylation, les antioxydants représentent également une grande catégorie de traitements étudiés. Ils sont capables d'éviter l'altération de l'état de méthylation de certains gènes via des espèces réactives à l'oxygène, comme par exemple celui de la PKCepsilon. Ce gène, comme nous l'avons déjà vu précédemment dans le au sujet de l'hypoxie fœtale, s'avère être cardioprotecteur (87). Cette théorie se voit soutenue par l'exemple des flavonoïdes, antioxydants provenant de fleurs et de fruits, cité auparavant dans le cadre de l'hyperméthylation de TLR2 via la pollution de l'air. Pour rappel, celle-ci induit des changements autonomiques cardiaques, synonymes de risque cardiovasculaire (103).

Nous constatons alors que, entre le 5-azacytidine, l'acide folique et le myo-inositol, ainsi que les antioxydants comme les flavonoïdes, plusieurs pistes de traitements se dessinent face aux pathologies cardiovasculaires induites par l'hyperméthylation de l'ADN.

L'effet bénéfique des flavonoïdes ne se limite toutefois pas seulement à ses vertus déméthylantes. Selon un article, l'épigallocatechine gallate (EGCG), un flavonoïde anti-inflammatoire présent dans le thé vert, est capable d'empêcher l'acétylation H3 et le recrutement de certaines HDAC, toutes deux impliquées dans la signalisation inflammatoire via NF-kB. Plus précisément, l'EGCG abaisse l'expression de la sous unité p65 du facteur de transcription NF-kB à l'origine de la transcription de certains gènes inflammatoires. Consommer du thé vert servirait alors dans la prévention et le traitement de l'inflammation vasculaire et de l'ATS (93).

Une autre approche thérapeutique, plutôt de l'ordre de la régénération tissulaire cette fois-ci, existe aussi. En effet, dans un contexte post infarctus du myocarde, un laboratoire a tenté de réactiver la prolifération des cardiomyocytes au travers d'une restimulation de la signalisation Notch. Celle-ci est présente durant le développement embryonnaire et périnatal, mais se voit peu à peu inhibée de manière irréversible par une méthylation CpG de l'ADN. Malgré que ce ne fut pas concluant, nous constatons cependant que cibler des mécanismes épigénétiques reste un domaine de recherche prometteur également au niveau histologique,

voire au niveau de la reconstruction d'organe (109). Cette perspective étendra peut-être, à long terme, l'horizon de la création d'organes artificiels.

Une étude précise qu'à l'heure actuelle un bon nombre de ces traitements sont déjà utilisés au niveau expérimental, comme l'agent déméthylant 5-aza-20-deoxycytidine, ainsi que les inhibiteurs des HAT et HDAC. Leur efficacité reste toutefois limitée, ceci en raison d'effets non spécifiques aux cellules visées. Les auteurs du papier pensent que des traitements ciblant les micro ARN représenterait une approche plus spécifique et prometteuse (110).

Outre le fait que les micro ARN puissent devenir une cible plus spécifique de traitement, un autre papier affirme même que l'étude des longs ARN non-codants deviendra indispensable dans la médecine d'avenir. Il y est démontré que la transcription de ces molécules est intimement liée à l'état normal ou pathologique d'un organe spécifique. En effet, dans le cœur malade, qu'il soit hypertrophique ou infarci, des modulations au sein des ARN non-codants deviennent mesurables. Ces longs ARN non-codants pourraient donc, peu à peu, s'affirmer comme marqueurs précoces de pathologies cardiaques, d'autant plus qu'ils sont facilement détectables dans la circulation. Mieux, d'après certains résultats, les modifications que subissent ces molécules seraient restreintes à certaines régions, ou encore à certains sous-types de cellules, ce qui rendrait l'analyse d'une réponse physiologique à un stress quelconque encore plus fine (84).

Nous observons donc que, pour l'instant, trois axes thérapeutiques majeurs se dessinent : il s'agit des inhibiteurs des HDAC et HAT, des agents déméthylants et de l'analyse d'ARN non-codants.

Toutes ces informations, ces nouvelles technologies prometteuses laissent augurer une nouvelle perception de la maladie, avec de gros enjeux économiques et sociétaux aux confluent. De prime abord, on pourrait penser que les coûts de cette médication de pointe soient excessivement chers et que, en conséquence, la disparité à l'accès aux soins augmenterait encore. Pourtant, les coûts liés aux maladies cardiovasculaires, hors prévention, représentent grosso modo 10% de toutes les dépenses de santé, et environ 1% du Produit intérieur Brut (PIB) dans les pays développés, ce qui représente plus d'une dizaine de milliards d'euros pour la France ou l'Allemagne (111,112). Cette tendance risque encore d'augmenter avec le vieillissement de la population. Ces chiffres effleurent donc l'importance d'un changement dans la considération et l'approche de ce type de pathologies. Les méthodes épigénétiques peuvent, à l'avenir, présenter une méthode durable, que ce soit au niveau de la prévention primaire et secondaire. Toutefois, une telle révolution sanitaire doit se faire main dans la main avec les habitudes et les attentes de la société. Ceci implique des adaptations du comportement selon certains stades de vie, tout en évitant le développement d'une médecine impersonnelle due à la capacité de pouvoir, un jour, contrôler notre génétique par l'épigénétique.