



HAL
open science

L'épigénétique ou le changement transmissible du phénotype sans modification de la séquence de l'ADN

Marc Delpéch, Claudine Junien, J.-L. Guéant, P. Debré

► **To cite this version:**

Marc Delpéch, Claudine Junien, J.-L. Guéant, P. Debré. L'épigénétique ou le changement transmissible du phénotype sans modification de la séquence de l'ADN. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2021, 205 (7), pp.775-781. 10.1016/j.banm.2021.03.007 . hal-03325312

HAL Id: hal-03325312

<https://hal.inrae.fr/hal-03325312>

Submitted on 2 Aug 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

1 **L'épigénétique ou le changement transmissible du phénotype sans**
2 **modification de la séquence de l'ADN***

3
4 **Epigenetics or transmissible phenotypic change without DNA sequence**
5 **modification**

6
7 Marc Delpech¹, Claudine Junien², Jean-Louis Guéant³, et Patrice Debré⁴

8
9 1 – Faculté de Santé de l'Université de Paris 15 rue de l'école de Médecine 75006 Paris

10
11 2 – Inra UMR1198, Biologie du développement et de la reproduction, Domaine de Vilvert
12 Bâtiment 230, 78350 Jouy-en-Josas France

13
14 3 - N-GERE (Nutrition Génétique et Exposition aux Risques Environnementaux), Université de
15 Lorraine et INSERM UMRS 954, Nancy, France.

16
17 4 - Sorbonne Université, Inserm U1135, CNRS ERL 8255, Centre d'Immunologie et des
18 Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), Paris, France, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-
19 HP), Département d'Immunologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

20
21 Aucun lien d'intérêt.

22
23 ***Séance du 13 avril 2021**

24
25 **Résumé**

26 L'épigénétique est la discipline qui étudie les mécanismes permettant une
27 modification du phénotype sans aucune modification de la séquence de l'ADN. Cette
28 modification phénotypique est notamment induite par l'environnement. Elle peut être
29 réversible mais aussi transmissible de génération en génération. Les mécanismes impliqués
30 sont multiples et ne sont pas encore tous connus. La méthylation de certaines cytosines de
31 l'ADN ainsi que les méthylations et les acétylations des histones jouent un rôle majeur.
32 D'autres mécanismes moins bien connus, comme les modifications de la structure de la
33 chromatine et l'intervention de divers ARN non codants courts, comme les miARN ou
34 microARN, et long, comme les lncARN ou long ARN non codant, ou encore des événements
35 impliquant des phénomènes biochimiques ou de régulation jouent aussi un rôle important. Les
36 modifications épigénétiques peuvent être à l'origine de pathologies et pratiquement tous les
37 domaines de la Médecine peuvent être concernés, des maladies chroniques aux infections
38 microbiennes. Les progrès dans le domaine de l'épigénétique ont permis d'apporter une
39 explication à des observations telles que certaines discordances du phénotype chez les
40 jumeaux monozygotes, qui partagent pourtant le même patrimoine génétique, ou la
41 transmission à la descendance d'une obésité ou de maladies cardiovasculaires.

42
43 **Abstract**

44 Epigenetics is the discipline that studies the mechanisms that allow for a phenotype
45 modification without any change in DNA sequence. This phenotypic modification can be
46 induced by the environment. It can be reversible but also transmissible from generation to

47 generation. The mechanisms involved are multiple and are not yet all known. The
48 methylation of certain DNA cytosines as well as the methylation and acetylation of histones
49 play a major role. Other less well-known mechanisms, such as specific changes in chromatin
50 structure and the intervention of various noncoding RNA, short such as miRNAs or
51 microRNAs, and long noncoding RNAs, lncRNAs, or events involving biochemical or
52 regulatory phenomena, also play an important role. Epigenetic modifications can be the
53 cause of pathologies of practically all fields of Medicine, from chronic diseases to microbial
54 infections. Progress in epigenetics allowed to explain some observations such as phenotypic
55 mismatches in monozygotic twins, which share the same genetic heritage, or the
56 transmission to offspring of pathologies such as obesity or cardiovascular diseases.

57

58 **Mots clés** : Épigénomique ; Méthylation de l'ADN ; Chaperons d'histones

59

60 **Key words**: Epigenomics ; DNA Methylation ; Histone Chaperones

61

62

63 La notion d'épigénèse remonte à Aristote (384-322 av. J-C) avec son livre *Sur la*
64 *génération des animaux*. L'épigénèse est une théorie selon laquelle les organes apparaissent
65 progressivement au cours de la croissance embryonnaire et sont sous l'influence de forces
66 extérieures. Il ne pouvait pas à l'époque le démontrer. Il s'opposait ainsi à une autre théorie,
67 celle de la préformation, qui postule que l'embryon existe déjà après la fécondation et qu'il
68 ne fait simplement que grossir au cours du temps sans apparition de nouvelles structures. Le
69 microscope, en permettant d'observer l'intérieur de l'œuf et les premières divisions
70 cellulaires après la fécondation, a mis à mal cette dernière théorie et l'a invalidée. Il faudra
71 attendre cependant le XX^e siècle pour que la communauté scientifique reprenne la notion
72 d'épigénèse et en démontre sa véracité. Cela a conduit au développement de nouveaux
73 concepts et à la création d'une nouvelle discipline : l'épigénétique. Le pionnier fut sans
74 doute Thomas Morgan (1866 – 1945) qui posait la question suivante lors de sa présentation
75 à l'occasion de la réception de son prix Nobel, en 1933 :

76 “... if the characters of the individual are determined by the genes, then why are not
77 all the cells of the body exactly alike? Every cell comes to contain the same kind of genes.
78 Why then is that some cells become muscle cells, some nerve cells, and others remain
79 reproductive cells?”

80
81 Le terme épigénétique a été créé en 1942 par l'embryologiste britannique Conrad
82 Waddington (1905-1975) [1-2]. Il définit sous ce terme les mécanismes par lesquels les
83 interactions entre les gènes et l'environnement donnent naissance au phénotype, c'est-à-
84 dire aux caractères physiologiques et morphologiques de l'individu. Cette définition initiale
85 était très large mais n'incluait pas la notion de transmission d'une génération à l'autre.
86 L'étendue du champ de cette définition a conduit au cours du temps à ce que tout ce qui
87 n'était pas expliqué par la génétique soit considéré comme relevant de l'épigénétique, mais
88 sans qu'aucun mécanisme moléculaire ne puisse l'étayer. Une définition plus limitée, qui
89 introduit la notion de transmission de génération en génération et qui prévaut aujourd'hui, a
90 été proposée en 1987 par Robin Holliday (1932–2014) [3]. Il qualifie d'épigénétique toute
91 modification transmissible du phénotype sans aucune modification du génotype, c'est-à-dire
92 de l'ADN. Plus récemment il a été ajouté que ces modifications peuvent être réversibles.
93 Selon certains auteurs l'épigénétique, dans son acception la plus large, comprend également
94 des événements impliquant des phénomènes biochimiques ou de régulation, ou encore le
95 prion et sa transmission.

96
97

98 **1 - Les mécanismes moléculaires à la base de l'épigénétique.**

99 Les principaux acteurs biologiques de l'épigénétique sont schématiquement (1) les
100 méthylation de l'ADN ; (2) les modifications post-traductionnelles des histones comme les
101 acétylations et les méthylation ; (3) la conformation de la chromatine et (4) des ARN dont
102 certains sont des petits ARN (miRNA, siRNA...) d'autres longs ARN non codants (lncRNA). Cela
103 sans compter tous les acteurs que nous ne connaissons pas encore aujourd'hui.

104 C'est en 1975 que le premier mécanisme épigénétique, la méthylation de l'ADN, a été
105 découvert [4]. Depuis d'énormes progrès ont été réalisés. Chez les mammifères, 5 à 10 % des
106 cytosines sont méthylées et l'état de méthylation est transmis aux cellules filles à chaque
107 division cellulaire. Une série de résultats convergents a montré que la méthylation des
108 cytosines situées dans la région en 5' non transcrite des gènes est le plus souvent associée à
109 une diminution de leur activité transcriptionnelle. Un argument supplémentaire a été

110 apporté en 1985 lorsqu'il a été montré que l'ADN des cellules cancéreuses, qui ont une forte
111 activité transcriptionnelle, est largement hypométhylé comme celui des cellules non
112 malignes adjacentes. Enfin une hypo-méthylation activant la transcription peut être
113 artificiellement créée dans les cellules en culture par la 5-aza-cytidine, un analogue de la
114 cytosine qui ne peut pas être méthylé en 5'. Le fait que l'ADN du chromosome X inactivé -
115 dont les 2/3 des gènes ne sont pas exprimés - est très fortement méthylé apporte un
116 argument supplémentaire qui soutient le rôle globalement inhibiteur de la méthylation des
117 cytosines sur l'expression des gènes [5]. Il existe de rares cas de méthylation de cytosine en
118 3' des gènes. Elles ont un effet inverse.

119 Puisque la méthylation des cytosines situées dans le promoteur des gènes inhibe souvent
120 leur expression, et qu'elle est maintenue au cours des divisions cellulaires, elle constitue l'un
121 des moyens utilisés par la cellule pour modifier le phénotype sans changer la séquence de
122 l'ADN avec une transmission de génération en génération ; elle remplit donc tous les critères
123 qui définissent aujourd'hui l'épigénétique.

124 Les enzymes responsables des méthylation, les méthyltransférases, ont été
125 progressivement caractérisées. Le maintien de la méthylation de l'ADN est assuré par
126 l'enzyme DNMT1 (*DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1*) qui joue un rôle essentiel, ce qui
127 est démontré par le fait que l'altération du gène qui la code conduit à une létalité *in utero*.
128 La méthylation de novo de l'ADN, influencé par l'environnement, est assurée par les
129 enzymes DNMT3a et 3b. L'inactivation de DNMT3a est létale durant la période prénatale
130 tardive et l'inactivation de DNMT3b est létale durant la période postnatale précoce. Il existe
131 une maladie qui est due à des mutations de DNMT3b qui diminuent son activité sans l'abolir,
132 il s'agit du syndrome **ICF** qui associe une Immunodéficiences, une instabilité de
133 l'hétérochromatine Centromérique, une dysmorphie Faciale, un retard de croissance et un
134 déficit intellectuel. La transmission est autosomique récessive. Dans cette maladie on
135 observe une hypométhylation limitée de l'ADN des régions péri-centromériques des
136 chromosomes 1q, 9q, 16q.

137 Les mécanismes de la déméthylation sont de connaissance récente. Il en existe deux
138 types :

- 139 • **Passive** par manque d'activité de DNMT1 avec une dilution des méthylation à
140 chaque division.
- 141 • **Active** réalisée par le cycle des protéines TET (*ten-eleven-translocation*) qui implique
142 des hydroxylations des 5-méthyl cytosines.

143

144 Où la méthylation de l'ADN est-elle trouvée dans les gènes ? Celle-ci est
145 principalement dans les régions riches en motif CpG situées dans les promoteurs de certains
146 gènes et dans des séquences régulatrices. On en trouve très peu dans les séquences
147 codantes. Si l'effet de la méthylation d'un ADN est le blocage de son expression, il existe
148 cependant des sites dans la partie 3' de certains gènes pour lesquels la méthylation a l'effet
149 inverse, c'est-à-dire qu'elle conduit à une activation du gène.

150 La méthylation a été étudiée au cours du développement. On observe une forte
151 méthylation lors de la génération des gamètes avec une méthylation plus importante dans
152 les spermatozoïdes par rapport aux ovocytes. Après fécondation une très forte
153 déméthylation est observée dans les deux pronoyaux et cela jusqu'au stade blastocyte
154 précoce, avec maintien du profil de méthylation des gènes soumis à empreinte. Ensuite le
155 niveau de méthylation dépend du devenir des cellules. Dans celles qui donneront les cellules
156 germinales primordiales, il n'y a pratiquement pas de méthylation. Elle est limitée dans les

157 cellules trophoblastiques qui donneront le placenta et le sac vitellin. Elle est très importante
158 dans les cellules somatiques. La reprogrammation du méthylome peut induire une diversité
159 phénotypique. La méthylation est aussi fonction des apports alimentaires en folate, vitamine
160 B12 et choline qui sont les précurseurs de co-enzymes donneurs de méthyles nécessaires à
161 la synthèse de S-Adénosylméthionine (SAM). La SAM est le substrat universel des enzymes
162 qui méthylent l'ADN et les histones. Il existe des différences importantes de méthylation
163 entre la femelle et le mâle, avec un marquage différentiel dès le stade blastocyste et 1/3 des
164 gènes montrant une expression différentielle [6].

165 Les modifications post-traductionnelles des histones du nucléosome représentent le
166 second acteur du contrôle épigénétique. Les bras des histones des nucléosomes émergent
167 de la sphère qu'est le nucléosome. Ces bras sont riches en résidus de lysine très fortement
168 chargés positivement. Ils interagissent donc fortement avec l'ADN qui est lui chargé
169 négativement. De ce fait, l'ADN n'est pas accessible aux facteurs transcriptionnels et les
170 deux brins de l'ADN ne peuvent pas être séparés ce qui empêche toute transcription et donc
171 l'expression des gènes.

172 L'acétylation des lysines des bras des histones neutralise leurs charges positives. Il en
173 résulte qu'il n'y a plus d'interaction entre le nucléosome et l'ADN qui peut ainsi être
174 transcrit. Des modifications post-traductionnelles autres que l'acétylation sont possibles. Il
175 s'agit de (1) la méthylation des lysines et arginines (jusqu'à 3 groupements méthyle peuvent
176 être fixés sur ces acides aminés) et (2) de la phosphorylation d'acides aminés porteurs de
177 fonction alcool comme la sérine ou la thréonine. Contrairement à l'acétylation des lysines
178 qui a toujours un effet activateur, la méthylation des lysines et des arginines peut avoir des
179 effets activateurs ou inhibiteurs. Tout dépend de la lysine ou l'arginine touchée. La tri-
180 méthylation de la Lysine 36 de l'histone H3 présente la particularité d'être le seul exemple
181 où la méthylation est réalisée par une méthylase spécifique, SEDT2 (SET domain-containing
182 protein 2). En général la méthylation des histones rend l'ADN accessible aux facteurs
183 transcriptionnels. Il s'ensuit une activation s'il y a accès à des facteurs transcriptionnels
184 activateurs ou au contraire une répression de l'expression du gène si le facteur
185 transcriptionnel est répresseur d'activité, comme c'est le cas avec les facteurs MECP1 et 2
186 (methyl-CpG-binding protein 1 and 2) ou MDB 1 à 4 (methyl-CpG binding domain 1 to 4). Ces
187 protéines ont une très forte affinité pour l'ADN méthylé sur lequel elles s'attachent, ce qui
188 empêche la fixation des facteurs transcriptionnels indispensables à l'expression du gène.
189 Pour MECP2 l'effet est amplifié par le recrutement d'une histone désacétylase qui, en
190 désacétylant les histones, renforce le blocage de la transcription du gène. Des mutations de
191 ce gène conduisent au syndrome de Rett. Les marquages des histones H3K27me et H3K9me
192 sont une exception puisque la méthylation a un effet répressif. Il existe une bonne centaine
193 de marques d'histone.

194 La chromatine doit aussi être remaniée pour que les gènes puissent être exprimés.
195 Elle l'est par une série de très grands complexes protéiques de remodelage qui font partie de
196 « la machinerie épigénétique » car leur activité est modulée par des signaux de
197 l'environnement.

198 Un autre mécanisme régulateur implique soit de longs ARNs non codants (lncARN)
199 qui interfèrent avec la transcription de certains gènes soit des micro ARN ou miARN qui
200 agissent en aval de la transcription. Près de 60 % des ARN messagers peuvent être régulés
201 par des miARN. Certains miARN sont sécrétés, ce qui permet une action à longue distance.
202 Beaucoup de miRNA sont trouvés dans le lait et le liquide séminal, ce qui permet une
203 transmission d'information hors chromatine des parents à l'enfant. Ils sont semble-t-il

204 stables et peu sensibles à la dégradation. On en trouve aussi dans les spermatozoïdes, mais
205 ils ne sont pas produits par eux et proviennent de l'environnement testiculaire. Cela pourrait
206 être par exemple la cause de l'observation qu'un mâle obèse aura des enfants obèses même
207 si ses enfants n'ont pas de suralimentation et un exemple de transmission par le liquide
208 séminal.

209 Enfin des phénomènes biochimiques ou de régulation de l'expression des gènes peuvent
210 aboutir à un état stable et transmissible comme on l'observe dans l'interrupteur
211 transcriptionnel (*toggle switch*) [7] ou dans le rétrocontrôle positif qui conduit à une auto-
212 amplification.

213

214 **2 - Epigénétique et pathologie**

215 Les maladies chroniques représentent en Médecine le défi du XXI^e siècle. Les données
216 de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) montrent qu'elles sont la cause du décès de 35
217 millions de personnes par an, ce qui représente 63 % des décès annuels. Cela atteint même
218 jusqu'à 80 % dans les pays à revenu moyen et faible.

219 Des études de jumeaux montrent que la Génétique peut expliquer de 25 % (ex :
220 cancer du sein non héréditaire) à 75 % (ex : autoimmunité thyroïdienne) de la variabilité
221 entre individus. Les 75 % à 25 % restants résultent de l'environnement, donc de
222 l'épigénétique. Les études réalisées chez les jumeaux monozygotes ont montré l'existence
223 d'une modification des méthylations durant le développement et au cours de la vie qui a été
224 appelée dérive épigénétique (*epigenetic drift*) [8]. Ces variations ont été confirmées par des
225 études comparant le méthylome chez les nouveau-nés par rapport à celui des centenaires
226 [9]. Génétique et épigénétique sont étroitement liées en conjonction avec les impacts
227 épigénétiques de l'environnement passé et présent. Ainsi la méthylation « conditionnante »
228 d'un allèle du gène FKBP5 [10] au niveau d'un enhancer facilite la survenue d'un PTSD chez
229 un individu conditionné (par méthylation) par des sévices durant l'enfance, avec
230 inversement une possibilité de compensation par un changement de style de vie.

231 Une première révolution a été la mise en évidence de l'origine foetale de la santé et
232 des maladies (ou *Developmental Origin of Health and Diseases*, DOHaD) dont David Barker
233 fut le pionnier [11]. Au cours du développement se constitue un capital santé qui est variable
234 suivant les individus et qui est influencé par le déroulement de la grossesse. Ce capital va
235 être dépensé au cours de la vie par une usure physiologique, mais aussi par le style de vie et
236 les conditions environnementales. Dès que le capital passera sous un seuil critique une
237 maladie apparaîtra et malheureusement il sera trop tard pour qu'un traitement efficace
238 puisse être mis en place. Les altérations développementales précoces et organisationnelles
239 n'étant pas réversibles, il faut donc optimiser ce capital durant la grossesse et l'adapter à
240 l'environnement après la naissance.

241 Une étude rétrospective des maladies métaboliques liées à l'obésité, dont le diabète
242 de type 2 et des maladies cardiovasculaires, a montré que le risque est plus élevé chez les
243 sujets adultes qui sont issus d'une grossesse au cours de laquelle la femme avait eu des
244 problèmes nutritionnels entraînant un retard de croissance du fœtus.

245 Le contexte nutritionnel est fondamental dans le développement des maladies cardio-
246 métaboliques. Une étude en 2016 montre qu'environ 39 % de la population mondiale est en
247 surpoids et 16 % est obèse [12]. David Barker a associé un petit poids de naissance à un
248 risque cardiovasculaire. Ces résultats ont été confirmés par plusieurs études. Si toute la
249 grossesse ainsi que la période postnatale précoce sont impliquées, la période la plus critique
250 est le premier trimestre de gestation. En outre, lorsque le contexte à la naissance est

251 différent de celui qui a prévalu durant la grossesse, il se produit une réponse inadéquate qui
252 conduit à des pathologies. On observe une aggravation des phénotypes en cas de déviation
253 entre la situation prédite *in utero* et la situation post-natale réelle (par exemple un
254 rattrapage rapide de croissance). Il existe aussi une composante paternelle qui agit au
255 moment de la conception et après la naissance.

256 Enfin de nombreux gènes, qui représentent au total plus de 2 % du génome, ont une
257 expression mono-allélique stochastique [13], cette expression mono-allélique, comme celle
258 du gène Pax5 [14], pourrait expliquer certains cas d'haploinsuffisance à l'origine de maladies
259 génétiques dominantes

260

261

262 **3 - Variation de l'épigénome au cours de la vie et en fonction de l'exposition à** 263 **l'environnement**

264 Des modifications de l'épigénome au cours de la vie peuvent être induites par plusieurs
265 facteurs. Les expositions à l'alcool, certaines drogues dont le cannabis et la cocaïne et
266 certains xénobiotiques, dont les perturbateurs endocriniens induisent des modifications de
267 l'épigénome. Lorsque l'exposition a lieu au cours de la grossesse, elle entraîne des
268 altérations du développement du fœtus et du nourrisson et une susceptibilité post-natale
269 accrue à de nombreuses maladies [12].

270 Une sous-nutrition de la mère durant la grossesse va augmenter le risque de diabète de type
271 II chez l'enfant, c'est le « *fœtal programming* » ou « *fœtal conditionning* » [15]. En cas de
272 surnutrition on observe une diminution de l'expression et de l'activité de SIRT1 qui est une
273 désacétylase qui agit sur la protéine PGC1a qui, elle-même, contrôle l'expression de
274 nombreuses protéines comme PPARalpha, ERRalpha, HNF-4a et VDR dont les cibles sont des
275 gènes du métabolisme des lipides, de l'oxydation des acides gras, et de l'homéostasie de la
276 moelle osseuse [16]. Les modifications de méthylation sont aussi très dépendantes de
277 l'alimentation car c'est elle qui apporte les donneurs de méthyles nécessaires. Une
278 surnutrition produit la même diminution de l'expression de SIRT1 que le déficit nutritionnel
279 en précurseurs de la méthylation [17]. De plus, le *fœtal conditionning* produit par le déficit
280 en donneurs de méthyle pendant la gestation et l'exposition à une surnutrition au cours de
281 la vie amplifient le risque de maladies liées à l'obésité. Il en résulte des modifications
282 d'expression de dizaines de gènes qui favorisent la survenue d'une obésité et/ou d'un
283 diabète de type II.

284 Il est aussi observé une relation entre la méthylation et le vieillissement ainsi qu'entre la
285 méthylation et le cancer [18].

286

287 **4 - Epimutations et pathologies**

288 Une épimutation est une marque épigénétique transmise des parents aux enfants et
289 directement impliquée dans les mécanismes moléculaires sous-jacents d'une maladie. La
290 plupart des épimutations sont somatiques. Elles existent sous forme mosaïque avec des
291 effets spécifiques selon les tissus. Au contraire les épimutations constitutionnelles sont
292 présentes dans les cellules germinales et tous les tissus. Il existe deux types d'épimutations :

- 293 • **Les épimutations primaires** qui sont produites indépendamment de tout
294 changement de séquence d'ADN. Elles peuvent être transgénérationnelles et non
295 intergénérationnelles car non effacées dans les cellules germinales. Elles perdurent
296 au moins sur trois générations chez les mâles et quatre générations chez les femelles.
297 Elles n'ont jamais été liées à ce jour à des pathologies humaines.

298 • **Les épimutations secondaires** : qui résultent d'un changement de séquence d'ADN.
299 Elles sont effacées dans les cellules germinales de la descendance, dans tous les cas
300 rapportés jusqu'à présent. Elles sont observées principalement dans les cancers et en
301 pathologie humaine
302

303 Compte tenu de leur importance, il est intéressant d'analyser quelques exemples
304 d'épimutations secondaires.

305 Il a été observé des épimutations dans le gène *MLH1* (un gène impliqué dans la
306 réparation de l'ADN) qui sont effacées dans les spermatozoïdes puis réintégréées dans les
307 cellules somatiques de la génération suivante [18]. L'hyperméthylation d'un allèle de *MLH1*
308 dans des cellules somatiques produit une prédisposition au développement du cancer
309 colorectal héréditaire sans polypose, retrouvée dans deux générations successives. Il existe
310 aussi des formes familiales de cancer du colon qui sont liées au gène *MSH2* (un autre gène
311 impliqué dans la réparation de l'ADN) et qui sont dues à une épimutation qui apparaît à la
312 suite d'une délétion de gènes environnants.

313 Il a aussi été enfin découvert une alpha-thalassémie liée au gène *HBA2* qui résulte d'une
314 épimutation induite à la suite d'une délétion de gènes tête-bêche conduisant à une
315 transcription anti-sens.
316

317 Un dernier exemple particulièrement complexe est celui d'un nouveau type de maladie
318 héréditaire du métabolisme de la vitamine B12 appelée *epicb/C*, par analogie à la maladie de
319 type *cb/C* produite par des mutations du gène *MMACHC*, qui est la maladie héréditaire du
320 métabolisme intra-cellulaire de la vit B12 la plus fréquente. L'étude du gène chez un enfant,
321 décédé à l'âge de 1 mois, par séquençage de son ADN sanguin a montré la présence d'une
322 mutation hétérozygote de *MMACHC*, malgré la sévérité du tableau clinique alors que la
323 maladie est récessive. L'allèle *MMACHC* portant la mutation était le seul transcrit dans les
324 fibroblastes du patient. Le traitement des fibroblastes par la 5-azacytidine (5-AZA), qui est,
325 comme déjà indiqué, un inhibiteur des ADN méthyltransférases, restaurait l'expression de
326 l'allèle non muté. La maladie résulte en fait d'une épimutation qui est transmise par le père
327 et elle a été transmise dans les 3 générations accessibles de cette famille. L'épimutation est
328 retrouvée dans le sperme du père et chez le grand père. Il s'agit du premier cas d'une
329 épimutation constitutionnelle. Le séquençage de toute la région met en évidence une
330 mutation d'épissage dans l'exon 5 d'un gène situé immédiatement en aval du gène
331 *MMACHC* et transcrit en sens inverse, le gène *PRDX1*. D'autre part, *MMACHC* partage son
332 promoteur avec un gène adjacent situé en amont, le gène *CCDC163P*. Les deux gènes sont
333 en sens opposé, le promoteur commun est donc bi-directionnel. La mutation du gène *PRDX1*
334 produit une transcription aberrante antisens qui se prolonge au-delà du promoteur
335 bidirectionnel. L'épimutation résulte d'une méthylation du promoteur par la méthylase
336 DNMT3B1 recrutée suite à la méthylation de la lysine 36 de l'histone H3 (H3K36me3). La
337 méthylation de l'histone est produite par la protéine SETD2, qui est induite par la
338 transcription aberrante. Un élément important pour la genèse de l'épimutation est le taux
339 de transcription anti sens très élevé de *PRDX1* par rapport à celui de la transcription dans le
340 bon sens de *MMACHC*. La maladie chez l'enfant résulte donc d'interactions entre trois gènes
341 (*MMACHC*, *PRDX1* et *CCDC163P*) [19].

342 Ce mécanisme qui est décrit pour la première fois par l'équipe de J-L Guéant ne concerne
343 probablement pas que le gène *MMACHC*. En effet une analyse exhaustive du génome
344 montre qu'il existe une quarantaine de gènes qui sont ainsi organisés en trios similaires et

345 quelques-uns sont associés à des maladies rares. Leur caractérisation permettra peut-être de
346 mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les épimutations

347

348

349

350

351 **5 - Épigenétique et infections microbiennes**

352 Il est impossible ici de passer en revue l'ensemble des effets épigénétiques des infections
353 microbiennes et nous nous limiterons à quelques exemples, celui de *Listeria monocytogenes*
354 et celui des nucléomodulines.

355 **5.1 - Le ciblage de la chromatine par une bactérie : *Listeria monocytogenes*** n'est
356 normalement pas dangereuse car nous possédons de bonnes défenses contre elle.
357 Cependant, elle présente un danger pour les sujets à risque, notamment elle est très
358 dangereuse en cas de grossesse car elle est capable de traverser la barrière placentaire.
359 *Listeria* envahit et manipule les cellules de mammifères. Dans la cellule, *Listeria* est libre, elle
360 induit une dépolymérisation de l'actine ce qui permet la mobilité cellulaire qui induit une
361 possibilité de contamination d'autres cellules. *Listeria* produit un facteur de virulence LntA
362 (***Listeria nuclear targeted protein A***) qui cible une protéine BAHD1 de la chromatine dans le
363 noyau des cellules hôtes. C'est une protéine qui n'est présente que chez les vertébrés. La
364 surexpression de BAHD1 induit la formation d'hétérochromatine. Comme nous l'avons déjà
365 indiqué, la compaction de la chromatine régule l'activité des gènes, et cette compaction
366 dépend aussi des modifications des histones et de la méthylation de l'ADN. Le complexe
367 auquel appartient BAHD1 est une machinerie impliquée dans la méthylation et la
368 désacétylation des histones. Il est colocalisé avec les marqueurs de l'hétérochromatine.
369 *Listeria* agit sur ces complexes. Cela induit une répression de l'expression des gènes de la
370 réponse aux interférons lors de l'infection des cellules épithéliales lorsque le facteur de
371 virulence LntA n'est pas actif. Lorsque LntA est actif, il inhibe BAHD1 et active les gènes de la
372 réponse aux interférons lors de l'infection des cellules épithéliales par *Listeria*. La bactérie
373 module ainsi l'expression de gènes de l'immunité innée en agissant positivement, ou
374 négativement, sur le régulateur épigénétique BAHD1. La réponse à l'interféron est donc OFF
375 si LntA est OFF et ON si LntA est ON. Cela a été confirmé dans un modèle d'infection par
376 *Listeria* chez la souris.

377 Les études in vitro de l'interaction entre LntA et BADH1 ont montré qu'il y a une interaction
378 entre ces deux protéines au niveau de deux lysines situées en position 180 et 181 de LntA. Le
379 rôle central de ces deux acides aminés a été confirmé en les mutant en acide aspartique. Le
380 mutant LntA K180D-K181D perd la capacité d'activer la réponse à l'interféron pendant
381 l'infection à *Listeria*. La protéine LntA est donc un facteur bactérien agissant directement
382 dans le noyau de la cellule hôte comme inhibiteur de la machinerie épigénétique en
383 induisant la modification de l'expression de gènes. Ce type de facteur porte le nom de
384 nucléomoduline [20]. Les nucléomodulines peuvent agir soit directement soit au travers de
385 cascades.

386

387 **5.2 - L'attaque de la machinerie épigénétique par les « nucléomodulines »**

388 Un premier exemple est celui d'*Anaplasma phagocytophilum*. C'est une bactérie pathogène
389 transmise à l'homme et les animaux par les tiques. Elle est l'agent de l'anaplasmose. Elle
390 envahit des cellules immunitaires comme les neutrophiles et en prend le contrôle. Dans
391 cette cellule elle va se reproduire à l'intérieur des vacuoles. Elle secrète aussi une

392 nucléomoduline, **AnkA**, qui entre dans le noyau et recrute une enzyme, l'histone
393 désacétylase HDAC1 au niveau de ses gènes cibles. Il en résulte une inhibition de la
394 transcription de gènes de l'immunité (par exemple : gène codant pour l'enzyme bactéricide
395 CYBB).

396 Un second exemple est celui de *Legionella* qui sécrète depuis sa vacuole le facteur Rom A qui
397 est une nucléomoduline et induit une modification des méthylations au niveau de la
398 chromatine

399 Un troisième exemple est celui de *Mycobacterium* qui sécrète plusieurs nucléomodulines
400 (RV1988, RV2966 et RV3423) qui agissent directement sur la chromatine de la cellule
401 infectée.

402 Enfin des virus ou des parasites peuvent produire des substances qui ont une activité
403 de type nucléomoduline. Par exemple, *Toxoplasma* sécrète le facteur TgIst qui entre dans le
404 noyau et recrute alors le complexe NurD qui contient des désacétylases HDAC1/2 conduisant
405 à une répression de la transcription de gènes de l'immunité : les gènes de réponse à
406 l'interféron gamma

407 Ainsi, les nucléomodulines agissent sur la machinerie épigénétique et dérèglent des
408 gènes de l'immunité innée conduisant à des effets épigénétiques cellulaires à long terme des
409 pathogènes et à des changements des phénotypes cellulaires de longue durée. Cette
410 découverte a conduit à une nouvelle entité : la patho-épigénétique.

411

412 **5.3 - Un nouveau champ pour la recherche : la patho-épigénétique**

413 Elle correspond aux « effets collatéraux » des infections bactériennes ou des
414 dysbioses. *Helicobacter pylori*, par exemple, sécrète des facteurs déclenchant une réaction
415 inflammatoire persistante en agissant sur la réparation de l'ADN. Cela induit des mutations
416 qui mettent en place un contexte propice au cancer.

417 De nombreux virus induisent aussi des cancers par un mécanisme qui implique des
418 altérations de la méthylation qui sont donc liés à l'épigénétique.

419 Les bactéries peuvent aussi modifier l'identité tissulaire. Par exemple l'infection de cellules
420 de Schwann par *Mycobacterium leprae* conduit à une reprogrammation vers un état de type
421 cellule souche. Ces cellules vont migrer et propager l'infection du tissu musculaire, des
422 macrophages...

423 Les bactéries sont donc des générateurs potentiels d'épivariations. Des molécules
424 bactériennes pourraient générer des empreintes persistantes sur la chromatine, et
425 reprogrammer l'expression des gènes dans le long terme, sans agir sur la séquence
426 nucléotidique de gènes.

427

428 **6 - Le cadre de l'épigénétique est maintenant bien cerné.**

429 Depuis une trentaine d'année, et avec une forte accélération récemment, les mécanismes
430 impliqués ont été progressivement découverts. Nous sommes cependant au début de cette
431 histoire et d'autres mécanismes, qui restent à découvrir, nous permettront de mieux
432 comprendre comment l'homme s'adapte à son environnement ou le subit parfois au cours
433 du vieillissement.

434

435 **Références**

436

437 [1] Waddington C.H. The Epigenotype. Endeavour 1942;1: 18-20

438

439 [2] Waddington C.H. The Strategy of the Genes. a Discussion of Some Aspects of Theoretical
440 Biology. London : Allen & Unwin ; 1957.
441

442 [3] Holliday R. The inheritance of epigenetic defects. Science 1987;238: 163-170
443

444 [4] Holliday R and Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during
445 development. Science 1975;187: 226-232.
446

447 [5] Riggs AD. X inactivation, differentiation, and DNA methylation. Cytogenetics and cell
448 genetics 1975;14: 9-25.
449

450 [6] Oliva M, Muñoz-Aguirre M, Kim-Hellmuth S, Wucher V, Gewirtz AD, Daniel J, Cotter DJ et
451 al. Science. 2020 ; 369 : 1331-32

452 [7] Lugagne JB, Sosa Carrillo S, Kirch M, Köhler A, G, et Hersen P. Balancing a genetic toggle
453 switch by real-time feedback control and periodic forcing. Nat Commun 2017; 8:1671.
454

455 [8] Poulsen P, Esteller M, Vaag A, et Fraga MF The Epigenetic Basis of Twin Discordance in
456 Age-Related Diseases. Pediatric Research 2007; 61:38–42
457

458 [9] Heyna H, Li N, Ferreira HJ, Morana S, Pisanoe DG, Gomeza A, et al. Distinct DNA
459 methylomes of newborns and centenarians Proc Natl Acad of Sci USA 2012; 109: 10522–
460 10527
461

462 [6 10] Cristóbal-Narváez P, Sheinbaum T, Rosa A, de Castro-Catala M, Domínguez-Martínez T, Kwapil
463 TR et al. Interaction of both positive and negative daily-life experiences with *FKBP5* haplotype on
464 psychosis risk. European Psychiatry, 2020;63 : 1–8
465

466 [11] Barker D.J., Winter P.D., Osmond C., Margetts B., Simmonds S.J. Weight in infancy and
467 death from ischaemic heart disease. Lancet 1989;2(8663): 577-80.
468

469 [12] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index,
470 underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416
471 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults
472 The Lancet 2016; 390: 2627-2642

473 [13] Jeffries AR, Perfect LW, Ledderose J, Schalkwyk LC, Bray NJ, Mill J, et al., Stochastic
474 choice of allelic expression in human neural stem cells. Stem cells 2012; 30:1938-47

475 [14] Nutt SL et Busslinger M Monoallelic Expression of Pax5: A Paradigm for the
476 Haploinsufficiency of Mammalian PaxGenes? Biol. Chem 1999; 380:601 – 611
477

478 [15] Knopik VS, Marceau K, Bidwell LC, Rolan E. Prenatal substance exposure and offspring
479 development: Does DNA methylation play a role? Neurotoxicol Teratol. 2019;71:50-63.
480

481 [16] Chittaranjan S, Koumudi G, Suhas R. and Himangi G. Fetal Programming of Type 2 Diabetes
482 Is sex important? Diabetes Care 2007;30: 2754-2755.
483

- 484 [17] Guéant JL , Namour F, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL. Folate and fetal programming: a
485 play in epigenomics? Trends Endocrinol Metab 2013;24:279-89.
486
- 487 [18] Hitchins MP, Ward RL. Erasure of MLH1 methylation in spermatozoa - implications for
488 epigenetic inheritance. Nat Genet 2007;39 : 1289.
489
- 490 [19] Guéant, J.L., Chéry, C., Oussalah, A. Nadaf J., Coelho D., Josse T. *et al.* A PRDX1 mutant
491 allele causes a MMACHC secondary epimutation in cbLC patients. Nat Commun 2018;9: 67
492
- 493 [20] Bierne H. et Cossart P. When bacteria target the nucleus: the emerging family of
494 nucleomodulins. Cell Microbiol. 2012;14: 622-633.