

Sous la direction de
**Fabienne Lemétayer, Marion Trousselard
et Cyril Tarquinio**

Épigénétique et santé psychologique

Fondements, processus et thérapies

DUNOD

NOUS NOUS ENGAGEONS EN FAVEUR DE L'ENVIRONNEMENT :



Nos livres sont imprimés sur des papiers certifiés pour réduire notre impact sur l'environnement.



Le format de nos ouvrages est pensé afin d'optimiser l'utilisation du papier.



Depuis plus de 30 ans, nous imprimons 70 % de nos livres en France et 25 % en Europe et nous mettons tout en œuvre pour augmenter cet engagement auprès des imprimeurs français.



Nous limitons l'utilisation du plastique sur nos ouvrages (film sur les couvertures et les livres).

Liste des auteurs

Ouvrage sous la direction de :

- Fabienne LEMETAYER Professeur des universités en psychologie à l'Université de Lorraine (Metz), Laboratoire Lorrain de Psychologie et Neurosciences de la Dynamique des Comportements (2LPN, EA 7489)
- Marion TROUSSELARD Médecin, professeur de neurosciences; (1) Division santé du militaire en opération, Institut de Recherche Biomédicale des Armées (Brétigny sur Orge); (2) École du Val de Grâce, (Paris); (3) UMR 1319 INSPIIRE – Université de Lorraine (Metz), Inserm
- Cyril TARQUINIO Professeur des universités en psychologie à l'Université de Lorraine (Metz), Directeur adjoint UMR 1319 INSPIIRE – Université de Lorraine, Inserm, directeur du Centre Pierre Janet de l'Université de Lorraine

Ouvrage sous la direction de :

- Darlène ANTOINE Chercheur postdoctoral à Yale University
- Simon BAIRE Doctorant à l'Université de Strasbourg, CNRS, EURIDOL
- Gabrielle BOUVIER Psychiatre (Suisse)
- Frédéric CANINI Neurobiologiste
- Damien CLAVERIE Médecin, docteur en neurosciences, Département de neurosciences et sciences cognitives, Institut de Recherche Biomédicale des Armées (Brétigny sur Orge)
- Hélène DELLUCCI Docteure en psychologie (Suisse)
- Camille DION Chercheur postdoctoral, Université Aix-Marseille
- Anaïs DUFFAUD Docteur en neurosciences, Département de neurosciences et sciences cognitives, Institut

Angeliki GKIOUZELI	de Recherche Biomédicale des Armées (Brétigny sur Orge) Doctorante à l'Université de Lorraine, UMR 1319 INSPIIRE – Université de Lorraine, Inserm
Muriel JACQUET-SMAILOVIC	Docteur en psychologie, Université de Lorraine (Metz), UMR 1319 INSPIIRE – Université de Lorraine, Inserm
Perla KALIMAN	Professeur associé, Universitat Oberta de Catalunya (Espagne). Membre honoraire, Center for Healthy Minds, Université du Wisconsin-Madison (USA).
Camille LABERTHONNIERE	Chercheur postdoctoral, Université Aix-Marseille
Frédérique MAGDINIER	Directrice de recherche de 1 ^{re} classe INSERM, Université Aix-Marseille
Pierrick POISBEAU Pierrick	Professeur de neurosciences à l'Université de Strasbourg, CNRS, EURIDOL
Christine ROTONDA	Épidémiologiste, Centre Pierre Janet, Université de Lorraine (Metz), UMR 1319 INSPIIRE – Université de Lorraine, Inserm
Camille TARQUINIO	Doctorante, Université de Lorraine (Metz), UMR 1319 INSPIIRE – Université de Lorraine, Inserm, psychologue-psychothérapeute
Julien THOMASSON	Ingénieur de recherche, Département de neurosciences et sciences cognitives, Institut de Recherche Biomédicale des Armées (Brétigny sur Orge)

Table des matières

Introduction.....	9
-------------------	---

Partie 1

État des connaissances sur les mécanismes épigénétiques

CHAPITRE 1 – ÉPIGÉNÉTIQUE : UN ENSEMBLE DE MÉCANISMES (JULIEN THOMASSON).....	19
1. Supports des informations épigénétiques.....	23
CHAPITRE 2 – ÉPIGÉNÉTIQUE ET SIGNATURES TRANSCRIPTIONNELLES (CAMILLE LABERTHONNIÈRE, FRÉDÉRIQUE MAGDINIER ET CAMILLE DION).....	39
1. Méthylation de l'ADN et régulation génique.....	43
2. Organisation et régulation des nucléosomes.....	49
3. Topologie chromatinienne et éléments <i>cis</i> -régulateurs.....	55
4. Épigénétique et contrôle de l'expression génique.....	58
CHAPITRE 3 – L'ÉPIGÉNÉTIQUE, OU COMMENT LE DÉVELOPPEMENT EST INFLUENCÉ DÈS LA PÉRIODE <i>IN UTERO</i> (FABIENNE LEMÉTAYER).....	73
1. Épigénétique et origines des processus d'acquisition des connaissances.....	77
2. Développement en période précoce et marques épigénétiques.....	84
CHAPITRE 4 – L'ÉPIGÉNÉTIQUE, UNE CLÉ POUR PENSER LES TRAUMATISMES PRÉVERBAUX ET LES TRAUMAS TRANSGÉNÉRATIONNELS (GABRIELLE BOUVIER ET HÉLÈNE DELLUCCI).....	95
1. Génétique, épigénétique, un peu d'histoire.....	98
2. Les mécanismes en action dans l'épigénétique.....	101
3. Les conséquences macroscopiques de l'épigénétique.....	109
4. Quelles pistes l'épigénétique offre-t-elle pour la psychothérapie et le traitement EMDR.....	114

Partie 2

Relations entre l'épigénétique et l'environnement

CHAPITRE 5 – L'APRÈS-STRESS. ÉPIGÉNÉTIQUE DE LA VULNÉRABILITÉ ET DE L'ADAPTATION (DAMIEN CLAVERIE ET FRÉDÉRIC CANINI).....	135
1. Les concepts.....	137

2. La vulnérabilité.....	139
3. L'adaptation au milieu	142
4. Épigénétique comme mécanisme de survie évolutionniste.....	143
5. Épigénétique, un lien entre vulnérabilités et pathologies?	144
CHAPITRE 6 – ÉPIGÉNÉTIQUE ET STRESS (ANAÏS DUFFAUD ET JULIEN THOMASSON).....	151
1. Qu'est-ce que le stress?.....	153
2. Influence épigénétique du stress dans l'enfance.....	159
3. Aspects épigénétiques dans la gestion du stress.....	162
CHAPITRE 7 – ÉPIGÉNÉTIQUE ET DÉPRESSION (DAMIEN CLAVERIE ET ANAÏS DUFFAUD).....	179
1. La dépression.....	181
2. Modélisation de la dépression.....	182
3. Épigénétique et dépression.....	183
4. Épigénétique et risque suicidaire.....	187
5. Épigénétique et traitements antidépresseurs.....	188
6. Épigénétique et résistance aux traitements antidépresseurs.....	189
CHAPITRE 8 – APPORT DE L'APPROCHE NEUROCONSTRUCTIVISTE À LA PSYCHOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT : ILLUSTRATION À L'AIDE DE LA SITUATION PARTICULIÈRE DE LA TRISOMIE 21 (FABIENNE LEMÉTAYER).....	197
1. Du constructivisme au neuroconstructivisme.....	200
2. Principes du neuroconstructivisme.....	202
3. Un nouveau cadre explicatif du développement.....	203
4. Neuroconstructivisme et trisomie 21.....	205

Partie 3
Relations entre l'épigénétique et les maladies

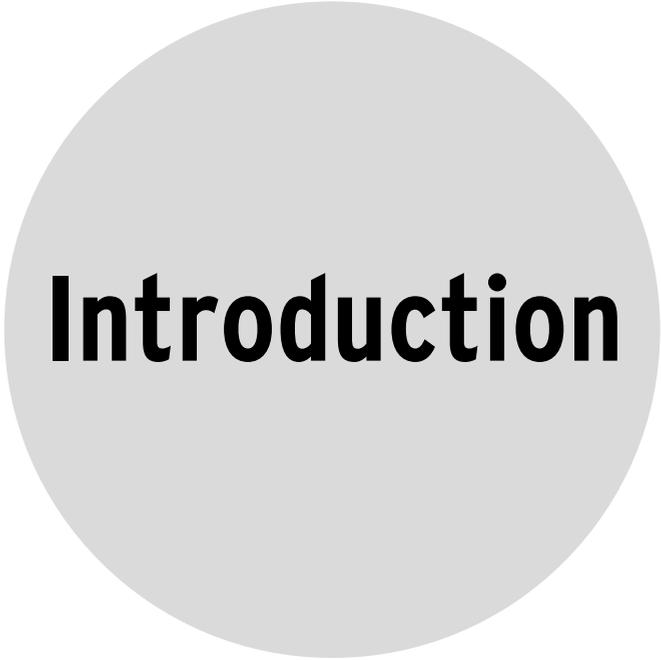
CHAPITRE 9 – ÉPIGÉNÉTIQUE ET OBÉSITÉ (DARLÈNE ANTOINE).....	219
1. L'obésité, un enjeu de santé publique	221
2. Quels facteurs ou déterminants influencent l'obésité?	222
3. Les expériences dans l'enfance sont-elles déterminantes dans le développement de l'obésité ou d'autres maladies chroniques?.....	224
4. Influence de l'épigénome sur l'obésité.....	229

CHAPITRE 10 – MALADIES CARDIAQUES CORONARIENNES ET STRESS (MURIELLE JACQUET-SMAILOVIC ET CYRIL TARQUINIO)	239
1. La piste épigénétique	242
2. Adversité précoce, dérégulation de l'axe HPA et MCC	243
3. Adversité dans l'enfance et inflammation.....	250
4. Adversité précoce et méthylation des gènes impliqués dans les processus inflammatoires	251
5. Limites et perspectives.....	252
CHAPITRE 11 – ADVERSITÉ VÉCUE DURANT L'ENFANCE ET ÉPIGÉNÉTIQUE (CAMILLE LOUISE TARQUINIO, CHRISTINE ROTONDA, MARION TROUSSELARD ET CYRIL TARQUINIO)	261
1. L'adversité vécue durant l'enfance	263
2. Vécu d'expériences adverses durant l'enfance et épigénétique	271
CHAPITRE 12 – ÉPIGÉNÉTIQUE ET DOULEURS. RÉGULATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES INDUITES PAR LES PREMIÈRES EXPÉRIENCES ADVERSES DE DOULEUR ET PAR LA DOULEUR CHRONIQUE (ANGELIKI GKIOUZELI, SIMON BAIRE ET PIERRICK POISBEAU)	287
1. Empreinte épigénétique des premières expériences de douleur?.....	295
2. Hypothèses épigénétiques de la douleur chronique chez l'adulte	305

Partie 4
Perspectives thérapeutiques de l'épigénétique

CHAPITRE 13 – ÉPIGÉNÉTIQUE ET MÉDICAMENTS (JULIEN THOMASSON).....	327
1. Les épidrugs : molécules agissant sur l'épigénétique	331
2. Variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments.....	335
3. Vers des traitements personnalisés.....	338
CHAPITRE 14 – MÉDITATION ET ÉPIGÉNÉTIQUE (PERLA KALIMAN).....	349
1. L'épigénétique chez les méditants expérimentés.....	354
2. Mécanismes épigénétiques en réponse à des interventions courtes basées sur la pleine conscience	356
3. Considérations pour des futures recherches.....	358

CHAPITRE 15 – QUELQUES ENJEUX ÉTHIQUES, LÉGAUX ET SOCIÉTAUX QUE SOULÈVENT LES AVANCÉES EN ÉPIGÉNÉTIQUE (MARION TROUSSELARD)	365
1. Des enjeux de justice distributive soulevés par les recherches de l'épigénétique environnementale.....	368
2. Des enjeux de responsabilités soulevés par les recherches de l'approche moléculaire.....	371
3. Des enjeux multiples de l'application des connaissances en épigénétique sur la santé et sa prise en charge.....	373
Conclusion	381
Index des notions	389



Introduction

Depuis plusieurs années notre discipline accepte d'admettre, preuves à l'appui, que les événements pathogènes peuvent nous impacter jusque dans nos gènes, dont le fonctionnement peut être modifié. Ainsi, donc le « psychologique » semble insuffisant pour expliquer les conséquences délétères de certains événements de vie, dont les événements traumatiques, auxquels chacun de nous peut être confronté. Des conséquences dont nos enfants et nos petits-enfants semblent pouvoir hériter.

De plus en plus de recherches ont mis en lien les processus de chronicisation du stress avec des modifications épigénétiques des gènes, justement impliqués dans la régulation de ce stress et des émotions en général. Le terme « épigénétique » désigne les modifications qui viennent affecter l'activité des gènes. Il ne s'agit donc en aucun cas d'une modification de l'ADN telle que nous les connaissons dans les mutations génétiques. En fait, les gènes peuvent être actifs ou non. On peut comparer cela à des interrupteurs, qui peuvent être ouverts (la lumière est allumée) ou fermés (la lumière est éteinte). Et c'est l'environnement qui agirait sur le caractère actif ou non de certains de nos gènes, impactant en cascade la production (ou la non-production) de protéines qui participent à la modulation de l'expression de certains de nos comportements.

De façon simplifiée, quand le gène s'exprime, on parle souvent d'acétylation, il entraîne la production d'une protéine particulière qui participe à la mise en œuvre d'une recette pour activer une cascade de réponses moléculaires utile au bon fonctionnement de l'organisme, voire à l'expression de caractères. Dans le cas contraire, lorsque le gène ne s'exprime pas, il s'agit souvent de méthylation. La recette n'est plus disponible, ce qui peut conduire à des dysfonctionnements à des défauts d'expression d'un caractère.

L'environnement doit être ici entendu au sens large. La violence, la maltraitance ou encore l'adversité sont des contextes de vie qui peuvent avoir un effet sur l'expression de certains gènes, comme par exemple ceux qui contiennent les instructions pour le fonctionnement des récepteurs des hormones de stress, tels les glucocorticoïdes dont le fameux cortisol. Plus ces gènes seront empêchés de s'exprimer à cause du stress, moins l'organisme sera capable de produire les récepteurs efficaces de ces hormones de stress (ici, le caractère n'est plus par exemple une propriété physique des ailes de papillons mais des structures très petites qui permettent l'ajustement des

hormones du stress aux besoins de l'organisme). La conséquence directe sera de laisser en roue libre la réponse de stress. C'est comme s'il n'y avait plus de contrôle de la mécanique normale d'ajustement du stress au niveau moléculaire, la réponse de stress du sujet restant alors activée sans instructions de supervision. Pour revenir aux glucocorticoïdes, une image serait celle d'une soupe cérébrale de glucocorticoïdes qui devient toxique, car les dispositifs nécessaires pour permettre leur régulation ne sont plus fonctionnels.

Ces modifications épigénétiques ont pu être observées non seulement dans le cerveau des personnes adultes ayant subi des maltraitances, mais aussi au niveau de la circulation sanguine ou encore au niveau des gamètes, conduisant dans ce dernier cas à rendre compte de l'existence de mécanismes non génétiques, non culturels, assurant le transfert de la mémoire de l'exposition à divers environnements des parents, et conditionnant la réactivité des générations suivantes à divers environnements au cours de leur vie. Ces modifications sont durables dans le temps, observables et facilement mesurables, pour certaines, par une simple prise de sang. Ainsi, par exemple, plus la maltraitance infantile a été sévère, plus le gène NR3C1, codant pour les récepteurs aux glucocorticoïdes est méthylé et plus la physiologie du stress sera dérégulée. Des cascades d'effets neurotoxiques participeront à perturber le développement du cerveau, favorisant, entre autres conséquences, l'apparition de troubles psychopathologiques à l'âge adulte.

En 2014, une étude de la généticienne Ariane Giacobino, a même montré que ce processus de méthylation du gène NR3C1 pouvait se retrouver, en cas d'inceste par exemple, sur trois générations chez les enfants et les petits-enfants des victimes. La chercheuse a par exemple relaté le cas d'une mère qui lui avait confié avoir été violée par son père et dont sa fille était le fruit de cet inceste. Elle a alors réalisé des analyses épigénétiques chez la mère, la fille, et aussi la grand-mère, en isolant le fameux NR3C1. L'analyse a démontré que des trois femmes, la plus impactée était la fille, qui n'avait pas subi le viol mais en est issue. C'est son ADN qui portait la plus grande « cicatrice moléculaire » sur le gène NR3C1.

D'autres gènes participant à la régulation du stress ont été également étudiés par les chercheurs qui travaillent dans ce domaine. C'est le cas du gène FKBP5 dont la traduction aboutie à la production d'une autre protéine régulant également les récepteurs glucocorticoïdes. La modification

épigénétique de ce gène a été examinée de près sur un petit nombre de survivants de l'Holocauste et leurs enfants. L'équipe du professeur Rachel Yehuda a ainsi montré que le traumatisme concentrationnaire était déterminant dans la méthylation du gène FKBP5. Mais fait surprenant, on a pu observer l'existence d'un phénomène identique, bien que moindre, chez les enfants de ces déportés, nés bien après la période de déportation.

Tout se passe comme si les événements traumatiques ou émotionnellement négatifs pouvaient laisser, tout au long de la vie, des sortes de cicatrices moléculaires susceptibles de se transmettre à la descendance. Ce marquage biologique est d'autant plus intense et profond que les personnes ont été confrontées à des situations traumatiques sévères et répétées.

Tout compte fait, l'épigénétique confirme l'intuition de tous les cliniciens : la problématique psychopathologique d'un patient ne peut être saisie qu'en l'appréhendant dans une perspective historique et développementale. Les traumas du passé (ou vécus comme tels) sont donc autant de facteurs de risque, susceptibles de potentialiser le développement ultérieur de pathologies psychiques (sans doute aussi physiques).

De ce point de vue, au moins chez l'animal, les modifications épigénétiques liées à un stress juvénile sont potentiellement réversibles. Un ajustement du contexte semble les atténuer, voire les rectifier. Ainsi, un environnement riche et stimulant (sur les plans affectif, cognitif et relationnel) au moment de la puberté (de ces animaux) pourrait contrebalancer, chez l'adulte, les effets négatifs d'une privation de soins maternels pendant les premiers jours de vie.

La grande plasticité des empreintes épigénétiques et leur sensibilité aux conditions environnementales donnent aussi une assise biologique à l'idée que rien n'est jamais définitivement fixé. À cet égard, des études menées chez l'humain tendent à prouver que la psychothérapie constitue une forme de régulation environnementale favorable.

L'équipe du professeur Rachel Yehuda a en effet proposé une psychothérapie à quelques anciens combattants souffrant du syndrome de stress post-traumatique. Des échantillons de sang avaient été prélevés avant la prise en charge, puis douze semaines après, dans le but de vérifier l'état de méthylation des gènes N3C1 et FKBP5. Les résultats ont montré que

la psychothérapie contribuait non seulement à guérir ces patients au plan psychologique, mais aussi à réguler et à réparer leur « cicatrice moléculaire » du trauma.

Ces observations préliminaires sont encore à reproduire et à valider sur davantage de patients. Elles n'en sont pas moins porteuses d'un message d'espoir, basé sur la possibilité de mettre à profit les mécanismes de l'épigénétique dans un objectif de réparation de l'individu qui en a hérité et probablement de prévention pour sa descendance.

Dans le cadre de cet ouvrage, nous avons voulu proposer un panorama le plus large possible de la problématique épigénétique afin que les psychologues et autres chercheurs du domaine puissent bénéficier d'un socle de connaissances susceptibles de les éclairer dans leur démarche de prise en charge. L'épigénétique comme les neurosciences ou encore le développement des environnements virtuels pour la psychothérapie sont autant de nouveaux domaines que la psychologie se doit de saisir, de maîtriser et de comprendre. Admettons tout même que ce nouveau champ disciplinaire au fond ne fait que renforcer la place de la psychologie notamment quand on sait que les psychotraumatismes qui jalonnent toute la vie pourraient impacter le fonctionnement de nos gènes et d'autre part que la psychothérapie est capable d'en réduire voire d'en inverser le processus. Cependant, les travaux dans le domaine et leurs résultats sont encore à confirmer par des travaux plus solides sur le plan méthodologique, notamment en privilégiant les études longitudinales.

Quinze chapitres composent ce livre. Ils sont organisés en quatre grandes parties. Une première partie s'attache à rendre compte de l'état des connaissances sur les mécanismes épigénétiques afin de mieux appréhender l'ampleur du champ et leur rôle. Elle contient quatre chapitres visant à décrire d'une part les mécanismes principaux de l'épigénétique (chapitre 1) et leurs signatures transcriptionnelles (chapitre 2) et d'autre part l'impact de l'épigénétique en termes de développement anténatal (chapitre 3) et de transmission transgénérationnelle (chapitre 4).

La deuxième partie s'intéresse aux relations entre l'épigénétique et l'environnement. Elle ambitionne avec les quatre chapitres qui la composent de questionner le rôle de l'épigénétique dans la vulnérabilité (chapitre 5) et la réponse au stress (chapitre 6). Elle intègre également la question des

relations entre l'épigénétique et la dépression (chapitre 7) ainsi qu'entre l'épigénétique et les anomalies génétiques (chapitre 8).

La troisième partie explore les connaissances actuelles sur l'épigénétique et les maladies. Nous avons choisi de commencer cette partie en abordant l'épigénétique et ses liens avec l'obésité (chapitre 9), les maladies cardiovasculaires (chapitre 10), les événements adverses de l'enfance (chapitre 11) avant de cibler certaines maladies pour lesquelles la recherche était la plus riche et enfin avec la douleur, particulièrement dans sa forme chronique (chapitre 12).

Une dernière partie, composée de trois chapitres, vise à ouvrir non seulement sur les perspectives thérapeutiques que l'épigénétique propose (chapitre 13) mais aussi sur les approches psychothérapeutiques d'intérêt, comme la méditation de pleine conscience, pour envisager de réduire les cicatrices épigénétiques (chapitre 14). Enfin un dernier chapitre interroge les enjeux éthiques que l'amélioration des connaissances épigénétiques dans le domaine de la santé soulève (chapitre 15). Il s'agit notamment d'intégrer dès à présent les nouvelles responsabilités individuelles, professionnelles et collectives qui questionnent l'éthique de la santé au regard de l'expansion des recherches en épigénétique.

In fine, ce livre ambitionne d'apporter une aide aux soignants quelle que soit leur spécialité afin de mieux comprendre l'importance de l'épigénétique pour la santé mentale et physique.

Bibliographie

Paoloni-Giacobino, A. (2014). Épigénétique et transmission [Epigenetics and transmission]. *Revue Médicale Suisse*, 10(431), 1153.

Partie 1

**État des connaissances
sur les mécanismes
épigénétiques**

Chapitre 1

Épigénétique : un ensemble de mécanismes

(Julien Thomasson)



Sommaire

1. Supports des informations épigénétiques	23
--	----

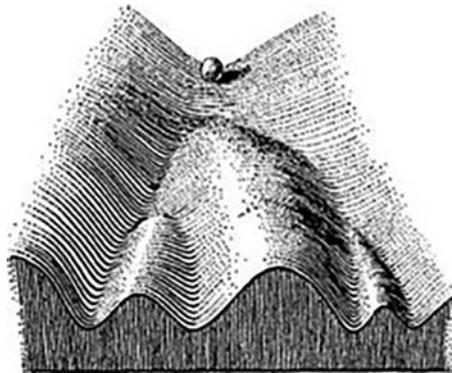


Résumé

L'épigénétique est le domaine de la biologie qui étudie les modifications de l'expression génique qui ne sont pas dues à des changements dans la séquence d'ADN. Ces modifications sont potentiellement héréditaires, et altèrent la manière dont les gènes sont exprimés. Les supports de l'information épigénétique comprennent principalement des marqueurs chimiques affectant l'ADN ou les protéines associées à l'ADN. Mieux comprendre le rôle de ces modifications permettra d'appréhender les relations entre environnement et expression génique dans la diversité phénotypique et les variations héréditaires.

Les molécules d'ADN (acide désoxyribonucléique) sont des molécules porteuses de l'information génétique chez tous les êtres vivants. L'ADN peut être répliqué et transmis au cours de la mitose (division cellulaire) aux cellules filles. Ainsi, l'intégralité de nos cellules somatiques contient les mêmes informations génétiques contenues dans les 3,2 milliards de paires de base constituant le génome humain. Ce dernier est réparti en 23 paires de chromosomes et s'exprime au travers de l'expression de plus de vingt mille gènes codant des protéines (Piovesan *et al.*, 2019). Ce matériel génétique, enfermé dans les noyaux cellulaires, est le même dans toutes les cellules d'un organisme, quel que soit le type cellulaire. En effet, au cours du développement d'un organisme eucaryote, des phénomènes de différenciation ont lieu. Et bien que le patrimoine génétique présent dans chaque cellule soit le même, elles se spécialisent et se développent différemment pour constituer des cellules aux fonctions et aux morphologies très distinctes. Ainsi, au sein d'un même organisme, les neurones (cellule du cerveau) possèdent le même génome que les myocytes (cellules musculaires) ou les pneumocytes (cellules pulmonaires). Il existe des facteurs, au-delà de leur génome, permettant aux cellules d'acquérir et de maintenir leur identité. C'est un ensemble de processus épigénétique induisant l'expression différentielle des gènes qui est responsable de cette plasticité développementale. L'embryologiste et généticien Conrad Waddington a décrit en 1942 l'épigénétique comme l'interaction de processus épigénétiques entre les gènes et leur environnement faisant apparaître le phénotype (Waddington, 2012). Il illustre notamment les phénomènes de différenciation cellulaire dans une figure intitulée *epigenetic landscape* (paysage épigénétique; figure 1.1) de son ouvrage *The Strategy of the Genes* publié en 1957 (Waddington, 1957). La métaphore du paysage épigénétique symbolise les processus de différenciation cellulaire régulés par l'activité génique se produisant au cours du développement embryonnaire : la

balle en haut de l'image représente une cellule indifférenciée. En descendant, celle-ci va changer de trajectoire dans les « vallées » (stade intermédiaire de différenciation). À chaque embranchement dans le paysage, les possibilités de trajectoire développementale à emprunter sont restreintes, représentant une diminution du potentiel cellulaire. La balle poursuit son parcours jusqu'à atteindre une destination finale (le bas de la figure 1.1) symbolisant une cellule pleinement différenciée. La représentation de l'interaction entre gènes et l'environnement proposée par Waddington est une référence en biologie du développement et en épigénétique, notamment pour l'analyse des trajectoires de développement (Shishkin, 2018). Des études de modélisations informatiques ont détaillé et approfondi le paysage proposé par Waddington en mettant en évidence les états épigénétiques adjacents à chaque potentiel de développement. Plus précisément, une analyse des facteurs épigénétiques, de l'expression génique et des voies de transduction révèlent comment les voies de développement sont liées (Moris *et al.*, 2016).



Intitulé *epigenetic landscape* (paysage épigénétique) de son ouvrage *The Strategy of the Genes* publié en 1957. La différenciation cellulaire est symbolisée par le chemin que suivra la bille. Les différents chemins possibles représentent les trajectoires de développement. Ainsi, C. Waddington symbolise les voies de différenciation alternatives existantes. (C.H. Waddington, *The Strategy of the Genes*, 1957).

Figure 1.1 - Paysage épigénétique de Waddington

L'épigénétique a été redéfinie plus finement, au début du XXI^e siècle : on définit les modifications épigénétiques comme l'ensemble des éléments influençant l'expression du génome sans en modifier la séquence. Ces modulations de l'expression sont réversibles et peuvent être héritées (Bird, 2007 ; Richards, 2006). Contrairement à la séquence de l'ADN, qui reste inchangée au cours de la vie, les profils épigénétiques varient non seulement d'un tissu

à un autre mais changent avec l'âge et sont sensibles aux influences environnementales et comportementales (expériences dans l'enfance, pollution, nutrition, addictions, stress, etc.). Les études sur les jumeaux homozygotes, c'est-à-dire issus de la même cellule œuf, ont aidé à comprendre l'influence de la génétique et de l'épigénétique (Singh *et al.*, 2002; Fraga *et al.*, 2005). Ainsi, des études de jumeaux séparés à la naissance et élevés différemment ont mis en évidence les aspects influencés par la génétique (patrimoine commun aux deux individus) et ceux influencés par l'épigénétique (leur environnement naturel, affectif et émotionnel) (Haque *et al.*, 2009). L'environnement dans lequel nous vivons module notre épigénétique (Castellani *et al.*, 2015).

1. Supports des informations épigénétiques

La littérature décrit trois principaux supports de l'information épigénétique capable de moduler l'expression du génome :

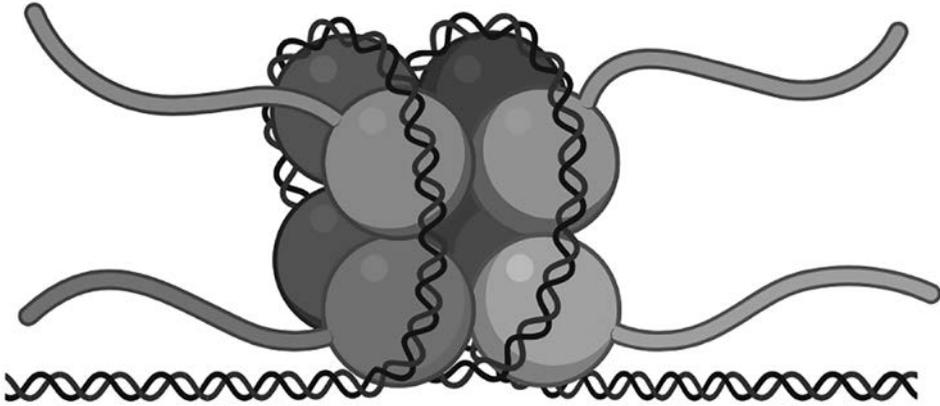
- Les modifications des protéines histones autour desquelles l'ADN est enroulé. Elles interviennent par l'ajout de groupements chimiques au niveau de la queue des histones. Ces modifications modifient la structure de la chromatine entraînant un changement de la disponibilité des gènes pour la transcription (expression génique). Plusieurs formes de modifications chimiques sont décrites dans la littérature telles que les acétylations, les méthylation, les phosphorylations, les sumoylations, les ubiquitinations. Selon l'acide aminé sur laquelle intervient l'ajout du groupement, les histones se resserrent autour de la molécule d'ADN (rendant inaccessible la séquence) ou, à l'inverse, se desserrent (rendant l'ADN accessible).
- La méthylation de l'ADN est l'ajout, par une enzyme spécifique, d'une liaison covalente entre un acide nucléique de l'ADN et un groupement méthyl. Les méthylation, qui ont lieu majoritairement sur des cytosines situées dans des dinucléotides CpG (îlots CpG), inhibent généralement l'expression des gènes en bloquant l'accès du site de liaison aux facteurs de transcription.
- L'intervention des ARN non codants (ARNnc), dont l'expression cible et marque les transcrits d'ARNm pour qu'ils soient dégradés. Il existe plusieurs formes d'ARN non codants impliquées dans l'épigénétique : les microARN (miRNA), les longs ARN non codants (*long non coding/ lncRNA*), les petits ARN interférents (*small interfering RNA/siRNA*). Il s'agit là d'une liste non exhaustive.

Au-delà de l'ADN, l'épi-information, représentée par l'épigénétique, peut être héritée des parents aux descendants. Les modifications des histones, la méthylation de l'ADN et les mécanismes impliquant l'action des ARNnc sont les principaux moyens de contrôle épigénétique, induisant une régulation de la structure de la chromatine et de l'expression des gènes (Tiffon, 2018). L'héritabilité des facteurs épigénétique implique une transmission des modifications de l'expression génétique aux générations suivantes (toujours sans altérer la séquence génomique). L'épigénétique est un domaine de plus en plus étudié car il est impliqué dans de nombreux processus biologiques tels que le développement et la spécialisation cellulaires, l'inactivation du chromosome X (en cours du développement chez la femme) et de nombreuses pathologies (dépression, stress post-traumatique, obésité, cancer, etc.).

1.1 Régulations épigénétiques par les modifications d'histones

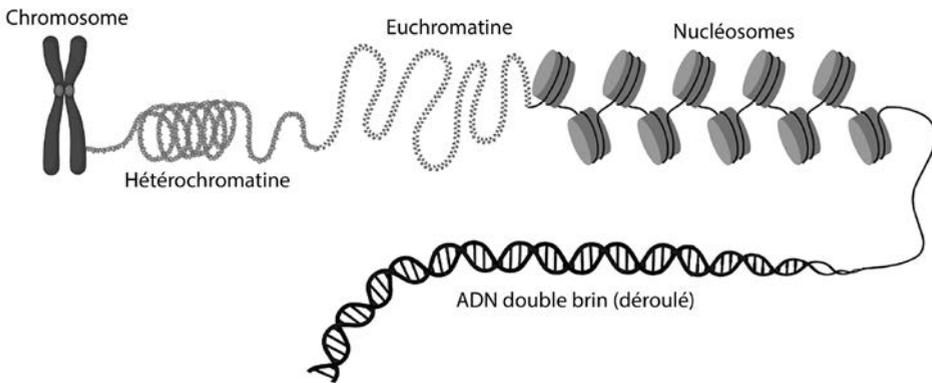
Connaître les moyens de stockage et d'empaquetage des molécules d'ADN dans nos cellules peut nous aider à comprendre comment les informations qui y sont encodées sont exprimées. En effet, pour stocker l'immense quantité d'ADN dans un espace aussi réduit qu'un noyau de cellule, l'ADN est enroulé autour de complexes protéiques : des octamères d'histones (Khorasanizadeh, 2004). Ce sont huit protéines histones (deux copies des protéines H2A, H2B, H3 et H4) aidant à organiser l'ADN en unités structurales appelées nucléosomes, eux-mêmes enroulés ensemble dans une structure en spirale appelée solénoïde (figure 1.2). Des protéines H1 supplémentaires, appelées protéines de liaison (Olins & Olins, 1974), sont associées à chaque nucléosome en soutien pour maintenir la structure du complexe ADN-protéines appelée la chromatine. L'agrégation de la chromatine à grande échelle aboutit éventuellement à la formation d'un chromosome (visible principalement au moment de la division cellulaire). Il existe deux états différents de chromatine : l'euchromatine, qui est décondensée et ouvert à la transcription (ADN accessible), et l'hétérochromatine, qui est une structure ADN-protéine condensée, plus compacte, ne permettant pas à la cellule d'exprimer les gènes qui y sont contenus (ADN inaccessible) (Rothbart & Strahl, 2014). Les modifications chimiques des histones induisent des changements de comportements de la chromatine à certains endroits : soit en la faisant s'ouvrir (euchromatine), facilitant l'expression des gènes en permettant aux facteurs de transcription et aux

enzymes d'interagir avec l'ADN ; soit en fermant la chromatine (hétérochromatine), supprimant l'expression des gènes en empêchant l'initiation de la transcription (Rothbart & Strahl, 2014) (figure 1.3).



Les huit protéines histones (deux copies des protéines H2A, H2B, H3 et H4) constituant le nucléosome aident à organiser l'ADN en constituant la chromatine. Figure créée avec BioRender.com.

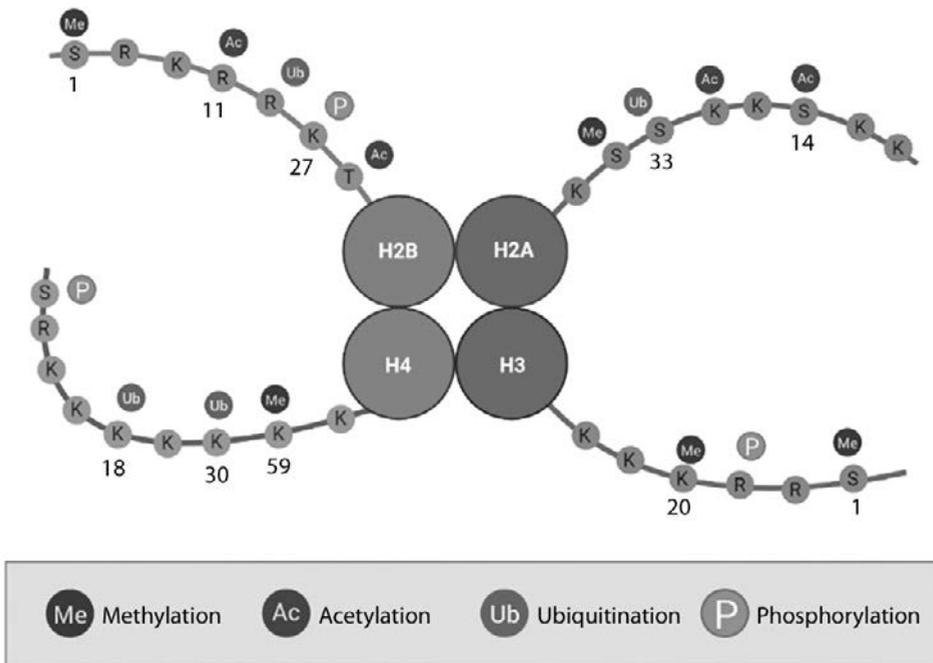
Figure 1.2 - Représentation d'un nucléosome



Le chromosome est l'agrégation de chromatine surenroulée. Deux états de la chromatine sont montrés dans cette figure (1) l'hétérochromatine, une structure ADN-protéine condensée et compacte, et (2) l'euchromatine, une structure décondensée et ouvert à la transcription. Figure créée avec BioRender.com.

Figure 1.3 - Organisation de l'ADN, du chromosome à l'acide nucléique

Les histones sont des protéines, c'est-à-dire un polypeptide constitué d'un ensemble d'acides aminés. Ces derniers possèdent un groupe carboxyle (-COOH) et un groupe amine (-NH₂). Ils sont liés les uns aux autres pour former la protéine par la liaison du groupement amine au groupement carboxyle de l'acide aminé suivant. Ainsi, les protéines, dont font partie les histones, possèdent une extrémité C terminale (groupe carboxyle), et une extrémité N terminale (groupe amine). C'est sur cette partie N-terminale des histones que s'effectuent les modifications épigénétiques, aussi appelées « marques d'histones ». En effet, un grand nombre de modifications telles que l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation, l'ubiquitination et la sumoylation peuvent être présentes sur les acides aminés à l'extrémité N-terminales des histones (Jenuwein & Allis, 2001). Ces modifications sont indispensables pour réguler directement l'accessibilité de l'ADN à la transcription, la réplication et pour le maintien de la stabilité du génome (Martin & Zhang, 2005) (figure 1.4). Il existe une nomenclature des noms des marques d'histone : par exemple H3K9ac désigne l'acétylation (ac) de la lysine (K) en position 9 de la partie N-terminale de la queue de l'histone 3 (H3).



Les marques épigénétiques telles que représenté sur la figure sont placés sur les acides aminés à l'extrémité N-terminale des protéines histones. Figure créée avec BioRender.com.

Figure 1.4 - Représentation des modifications épigénétiques des histones

Les acétylations d'histones sont régulées par deux enzymes : les histones acétyltransférases (HAT), les histones deacetylases (HDAC). L'ajout du groupement acétyl par une HAT réduit la charge positive de l'histone ciblée, diminuant l'interaction histone/ADN. Cela permet l'accès aux facteurs de transcription sur l'ADN pour une transcription active (Wang, 2009). À l'inverse, les HDAC sont des enzymes capables de détacher les groupes acétyle de la lysine, conduisant à un état d'hétérochromatine et à la désactivation de l'expression des gènes (Wang, 2009).

- Les méthylations d'histones ne modifient pas la charge de la protéine (contrairement à l'acétylation et à la phosphorylation). Cependant, des monométhylations, des diméthylations ou des triméthylations peuvent être ajoutées. Ces dernières permettent le recrutement d'autres protéines qui influenceront la structure de la chromatine (Ng *et al.*, 2009). Les enzymes modifiant les méthylations des histones sont les histones méthyltransférases (HMT), les histones déméthylases (HDM) (Bannister *et al.*, 2002).
- Les phosphorylations d'histones sont mises en place par des kinases et clivées par des phosphatases. Elles régulent la transcription et modifient la structure de la chromatine en modifiant localement la charge de l'histone (Oki *et al.*, 2007).
- Les sumoylations d'histones sont des liaisons covalentes de grosses molécules (comparées aux acétylation, méthylation ou phosphorylation). En effet, le peptide SUMO (*small ubiquitin-related modifier protein*) qui est ajouté à l'histone est constitué d'environ cent acides aminés. La sumoylation de la chromatine par les histones participe à l'activation de la transcription et régule l'activité des lysines méthyl-transférases (famille des HMT) pour réguler la structure de la chromatine (Uchimura *et al.*, 2006). La sumoylation agit sur la stabilité des protéines et l'activité enzymatique (Cubebñas-Potts & Matunis, 2013).
- Les ubiquitinations d'histones représentent l'ajout d'un peptide d'ubiquitine (76 acides aminés) l'extrémité N-terminales. Elles modulent la structure de la chromatine et l'accès à l'ADN. Selon l'emplacement de la modification, l'ubiquitination peut soit réprimer, soit activer l'expression des gènes (Oss-Ronen *et al.*, 2022). Les ubiquitinations sont mises en place par le recrutement des enzymes E1 (activatrice), E2-(conjugante) et E3-(ligante), tandis que les isopeptidases peuvent les enlever (Kim *et al.*, 2009).

Les marques d'histone modifient la structure locale de la chromatine en modifiant la charge des histones (influence les interactions entre l'ADN et les nucléosomes, ou entre les nucléosomes) ou en permettant le recrutement

d'autres protéines (Bannister & Kouzarides, 2011). Ainsi, les modifications d'histone agissent comme des « interrupteurs » sur les gènes en les activant ou en les désactivant. Cela a des conséquences biologiques qui nous permettent de comprendre comment, dans un même organisme, des cellules hépatiques, qui ont exactement le même génome que des neurones peuvent avoir des phénotypes et des fonctionnalités si différentes (Roadmap Epigenomics Consortium *et al.*, 2015). Leur ADN est identique, mais leur épigénome indique aux cellules quels gènes doivent être activés et quels autres doivent être désactivés. Une grande partie se déroule au cours de notre développement embryonnaire. Dans les tout premiers stades du développement, les cellules souches embryonnaires ont très peu de marques épigénétiques. Ce sont les signaux chimiques transmis par les cellules adjacentes qui permettent aux cellules d'initier les premières étapes de différenciation. Les processus dynamiques de remodelage de la structure de la chromatine sont indispensables à l'adaptation et au bon fonctionnement cellulaire (Klemm *et al.*, 2019). Ce sont eux qui modulent l'accessibilité aux promoteurs et aux régions régulatrices nécessaires à la régulation de la transcription des gènes.

1.2 Régulations épigénétiques par les méthylations de l'ADN

La méthylation de l'ADN est une liaison covalente d'un groupe méthyle sur le carbone 5 d'une cytosine de l'ADN. C'est une modification épigénétique de l'ADN indispensable au développement embryonnaire chez les vertébrés (Bird, 1991). Les méthylations de la cytosine se produisent principalement au niveau des dinucléotides CpG (cytosine-phosphate-guanine) dans l'ADN. Ces derniers sont généralement regroupés dans des régions riches en CpG, appelé îlots CpG, situés dans les régions de « contrôles » des gènes (*flanking region*) capables de réguler leur niveau d'expression (Cedar, 1988; Deaton & Bird, 2011) (voir figure 1.5). Les régions les plus documentées sont les promoteurs, région où la machinerie moléculaire (facteurs de transcription) se fixe pour initier la transcription. Les promoteurs sont situés en amont du gène, à l'extrémité 5'. La méthylation des îlots CpG affecte les niveaux de transcription des gènes (Cedar, 1988; Deaton & Bird, 2011) : l'hyperméthylation des îlots CpG entraîne généralement une inhibition de la transcription, alors que l'hypométhylation de ces régions l'augmente. Toutefois, l'influence des méthylations

CpG sur l'expression génique n'a été décrite que pour les méthylations des promoteurs de gènes et leurs séquences proximales (première séquence intronique) et non pour les méthylations des parties codantes du gène. Il existe plusieurs mécanismes moléculaires pour la régulation de l'expression génique modulée par les méthylations de l'ADN : les sites de liaison de facteurs des transcriptions contiennent des îlots CpG dans leur séquence de reconnaissance. Lorsque ces derniers sont méthylés, ils empêchent les enzymes responsables de la transcription de se lier à l'ADN et inhibent la transcription du gène.

```
ACGCGGCGTTCCCTTTAAGCGGCCGCCTCGAACGGGTATCGGTAGCGCGGGCGAGCGGGGAGCGGGGGGCG
GGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGGCCGTTTGACCAATCGAAGCTCAACCGAAGAGCTAAATAATGTCTG
ACCGGGGCGCAAGGCGCAGCTCGGAGCTCCGGGTCCCGACGCTGCCGCCCGCCCGCCGGGGCGCACCCG
CCCGCTCGTGTCCCGCGCACCCCGTAGCGCCTCGGGCTCCCGGGCCGGACAGAGGAGCCAGCCCGGTGC
```

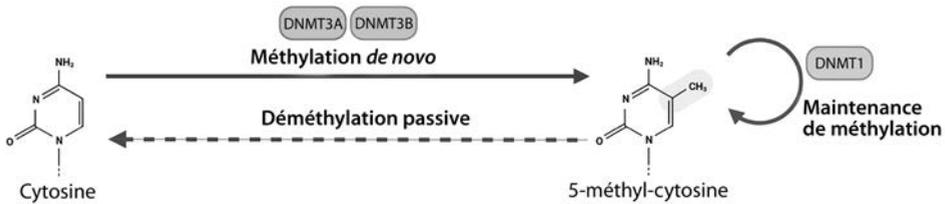
```
ACATAGAGTGGCTTTGGTATTTGTAGGCTTAGTCAATGTGTGTCTTAAACGTCCTCTTAAACTTCTACTTA
AGGCATAGAATTAATTTAACTAAATAATTTTATACTTAAGTGCCCTCACTGGATTTCCAGAATATTTACA
CTGTAAAGATTTAGAAAGGTCATGAACCCAATTATTGACTATATGGAATCATTATTGATGGCAGATGCAA
AATGGAGCTCACTAATGTACTGACATTGAAAACCTTTTGCAGGGGAGAGGAGGGGGAGTGGTAAATGTGT
```

La région promotrice (séquence du haut) est plus riche en îlots CpG que la région codante (séquence du bas) du gène *BDNF* (*brain-derived neurotrophic factor*) représenté dans cette figure.

Figure 1.5 - Comparaison entre la séquence promotrice et la séquence codante d'un gène

Les méthylations agissent par le biais des *methyl CpG-binding domain proteins* (MBD). Ce sont des protéines de liaison spécifique recrutées sur certains sites de méthylation de l'ADN pour bloquer le complexe transcriptionnel. Il existe plusieurs types de protéines MBD, telle que MBD1, MBD2, MBD3, MBD4, MeCP1 (*methyl-CpG-binding protein 1*) et MeCP2, régulant un ensemble de gènes spécifiques. Les méthylations de l'ADN sont catalysées par l'activité des DNA méthyltransférases (DNMT). Les DNMT3a et DNMT3b sont responsables des méthylations de novo de l'ADN (Lyko, 2018). Ces enzymes ajoutent un groupe méthyle au cinquième carbone de la base d'ADN de la cytosine (figure 1.6). Une fois la méthylation de l'ADN présente, elle doit être maintenue pendant la mitose (division cellulaire). Ce maintien de la méthylation sur l'ADN est assuré par les DNMT1. Ces enzymes garantissent que les schémas de méthylation de l'ADN perdurent au cours des divisions cellulaires. De cette façon, la méthylation de l'ADN permet le maintien de la mémoire cellulaire et la programmation de l'expression des gènes. Les enzymes de

la famille TET (*ten-eleven translocation*) sont antagonistes aux DNMT : elles ont la capacité de déméthyle activement l'ADN (Wu & Zhang, 2017). Les méthylation de l'ADN ont un rôle crucial dans la mémoire (Bernstein, 2022), le développement et le maintien du bon fonctionnement cellulaire. De récentes études ont mis en évidence des dysfonctionnements présents dans de nombreux cancers pour les cibler dans le cadre de nouvelles thérapeutiques (Daher-Reyes *et al.*, 2019 ; del Castillo Falconi *et al.*, 2022 ; Yang *et al.*, 2014).



La méthylation de la cytosine est catalysée par l'activité des DNMT (DNA méthyltransférases). Les DNMT3a et DNMT3b mettent en place les méthylation *de novo* sur les cytosines en ajoutant un groupement méthyle au cinquième carbone de la base d'ADN de la cytosine. Tandis que les méthylation sont maintenues au cours des divisions cellulaires par les DNMT1.

Figure 1.6 - Représentation d'un mécanisme de méthylation/déméthylation sur une cytosine

1.3 Régulations épigénétiques par les ARN non codants

Pour rappel, le génome humain est constitué de 3,2 milliards de paires de bases dont seulement 2,3% codent pour des protéines. Quand est-il des 97,7% du reste du génome ? Aux débuts de la génomique et des premiers séquençages, la communauté scientifique n'avait pas exploré les fonctionnalités et les effets des parties non codantes du génome qui étaient anciennement désignés *junk DNA* (ou « ADN poubelle » car aucun rôle ne leur était attribué). Ces deux dernières décennies, nous réalisons que l'ADN non codant transmet de manière subtile des informations. En effet, l'ADN non codant du génome d'un organisme signifie qu'il ne code pas de protéines, toutefois, cela ne signifie pas que ces séquences n'ont aucun rôle, au contraire, certaines sont connues pour jouer un rôle fonctionnel, comme la régulation de l'expression génique. Il existe ainsi dans le génome plusieurs types de séquences non codantes, notamment celle à partir desquelles sont transcrits les ARN non codants. On appelle ARN non