

L'épigénétique : enjeux scientifiques, éthiques et sociétaux

Claude Monneret et Rose Agnès Jacquesy



Deux jumeaux homozygotes ne sont jamais parfaitement identiques.
Portrait des jumeaux Raevis (Santa Fe, 1898).

Le terme épigénétique a été, dans son acception moderne, employé pour la première fois par Conrad Waddington en 1942 [1]. On peut résumer son approche par une recherche des mécanismes par lesquels le génotype (c'est-à-dire l'ensemble des gènes d'un organisme) produit le phénotype (l'ensemble de ses caractéristiques morphologiques et fonctionnelles). Depuis, l'épigénétique est essentiellement étudiée comme un phénomène moléculaire [2], pour une grande part chimique [3], et concerne l'ensemble des phénomènes à l'origine de changements de l'expression des gènes qui ne sont pas dus à des modifications de la séquence d'ADN. Ces phénomènes épigénétiques se maintiennent au cours des divisions cellulaires.

Nous savons en effet que chacune de nos cellules contient l'ensemble de notre patrimoine génétique : 46 chromosomes hérités de nos parents, sur lesquels on compte environ 25 000 gènes. Mais si toutes nos cellules contiennent la même information, elles n'en font visiblement pas toutes le même usage : une cellule de la peau ne ressemble en rien à un neurone, une cellule du foie n'a pas les mêmes fonctions qu'une cellule du cœur... De même, deux jumeaux homozygotes qui partagent le même génome ne sont jamais parfaitement identiques. Ils deviennent de plus en plus différents à mesure qu'ils vieillissent, et leur évolution n'est pas indépendante de leur environnement pris au sens large, dont malnutrition ou maltraitance.

Conséquences de l'épigénétique

Malgré la multiplication des études au cours des dernières décennies, les données actuelles ne permettent pas encore de mesurer à quel point l'environnement influence l'épigénome (l'ensemble des marques épigénétiques) en modifiant l'expression de nos gènes, et en influençant ainsi nos caractéristiques comportementales, notre santé, etc.

L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) a organisé deux réunions d'experts sur le sujet en 2015 pour mieux définir le champ d'application de l'épigénétique et ses conséquences en matière scientifique et juridique (*vide infra*).

Une première question fondamentale concerne l'hérédité transgénérationnelle de ces caractères acquis pour en faire des caractères innés... Cette transmission est avérée chez de nombreux organismes, notamment les plantes. Par contre, elle n'est pas totalement démontrée chez les mammifères (dont l'homme). En effet, une forme de reprogrammation de l'épigénome a lieu juste après la fécondation et durant la gamétogenèse : il s'agit d'une « mise à zéro », les marques épigénétiques étant alors effacées. Le phénomène serait médié au travers de la méthylation et de l'acétylation de la chromatine (l'ensemble ADN-histone) et ferait intervenir des ARN non codants régulateurs (*vide infra*).

L'épigénétique, comment ça marche ?

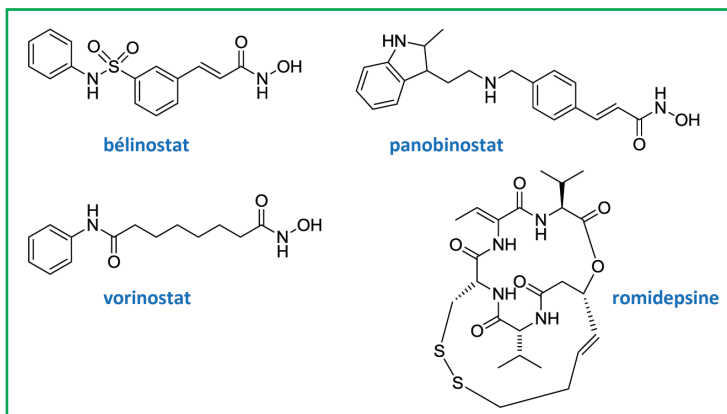
Malgré la prudence encore et toujours nécessaire, l'épigénétique s'attache donc à comprendre le mécanisme des différenciations qui ne font pas intervenir de changement dans la séquence d'ADN, et à rechercher des molécules, nouvelles ou non, pouvant interférer dans ce processus et servir d'« épimédicaments ».

Les études menées sur de petits mammifères montrent qu'un mécanisme un peu compliqué est à l'œuvre, faisant intervenir les chromosomes X de chacun des deux parents. Alors que les cellules des mâles comptent un seul chromosome X (accompagné d'un chromosome Y), celles des femelles en portent deux. Si les gènes des deux exemplaires du chromosome X s'expriment au cours du développement, l'embryon meurt très vite. Ce mécanisme intervient très tôt dans le développement embryonnaire et reste stable tout au long des divisions cellulaires. Il fait intervenir la mise sous silence d'un des deux chromosomes X dans les cellules femelles. Toutefois, ce n'est pas toujours le même chromosome X qui sera éteint dans les cellules de l'embryon précoce. Ainsi, dans l'organisme femelle, une partie des cellules exprime les gènes du chromosome X d'origine maternelle, l'autre ceux du chromosome X d'origine paternelle [4].

De multiples études montrent que les soins apportés par les mères à leurs nourrissons ont un impact épigénétique. Certains gènes du cerveau des bébés se trouvent alors verrouillés (ou déverrouillés) avec des effets positifs sur toute la vie de l'enfant. L'absence de soins maternels a un effet contraire sur sa santé et son comportement.

Épigénétique et cancers

En ce qui concerne les cancers, les méthylations aberrantes de gènes suppresseurs de tumeur étant considérées comme des événements oncogéniques, des inhibiteurs



Inhibiteurs d'histone désacétylase commercialisés.

spécifiques de ces processus peuvent être envisagés dans un but thérapeutique. C'est ainsi que deux catégories d'inhibiteurs épigénétiques sont disponibles et/ou en cours d'évaluation clinique.

Les histones acétyltransférases (HAT) et les histones désacétylases (HDAC)

Elles semblent jouer un rôle dans le développement de nombreux cancers en induisant l'activation d'un mauvais groupe de gènes. Le rajustement de l'équilibre HDAC/HAT est une stratégie antitumorale prouvée et a mené au développement d'une famille de médicaments appelés les inhibiteurs de HDAC (HDACi), actuellement en tête de liste des anticancéreux. En rétablissant l'expression de gènes critiques, inactivés du fait de signaux épigénétiques erronés, cette approche ouvre une voie prometteuse dans la thérapie anticancéreuse par la modulation du profil d'expression génique et, donc, du phénotype des cellules tumorales [5].

Les inhibiteurs d'histone désacétylase mis sur le marché sont le SAHA (acide subéranilohydroxamique) ou vorinostat approuvé aux États-Unis par la FDA en 2006 et par l'Agence européenne du médicament (EMA) comme « médicament orphelin » (utilisé pour des maladies rares) en 2004 sous le nom de Zolinza®, pour le traitement des lymphomes cutanés à cellules T [6]. Le laboratoire Merck Sharp & Dohme Corp. qui l'a développé a officiellement notifié au Comité des médicaments à usage humain (CHMP) son souhait de retirer sa demande d'autorisation de mise sur le marché [6]. Au moment du retrait de la demande, l'avis du CHMP était que les bénéfices du vorinostat MSD n'avaient pas été suffisamment démontrés et n'étaient pas supérieurs aux risques identifiés, à savoir des embolies thromboemboliques (problèmes causés par la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins).

Le second médicament inhibiteur de HDAC est la romidepsine. Commercialisé sous le nom d'Istodax® en 2009, ce composé a une structure totalement différente. Il s'agit d'un depsipeptide naturel isolé de *Chromobacterium violaceum*, initialement développé par Gloucester Pharmaceuticals (devenu Astellas Pharma) et repris aujourd'hui par Celgene. L'Istodax® a été désigné comme médicament orphelin fin 2005 pour le traitement du lymphome périphérique à cellules T (ganglionnaire, extraganglionnaire et leucémique/disséminé). Par contre, l'EMA a refusé son autorisation de mise sur le marché en 2012, suivant en cela l'avis du CHMP : celui-ci avait constaté que si l'étude principale montrait bien que le médicament avait une activité antitumorale en termes de réponse des patients au traitement, il n'était

comparé à aucun autre traitement. En conséquence, cela n'avait pas permis au comité de conclure à son bénéfice clinique en termes de survie globale (durée pendant laquelle les patients ont vécu) ou de survie sans progression (durée pendant laquelle les patients ont vécu sans aggravation de leur maladie).

Deux autres composés, dérivés de l'acide hydroxamique, sont venus s'ajouter en 2014 et 2015 : le bélinostat (ou PXD101, Beleodaq®) et le panobinostat (Farydak®), dont les indications thérapeutiques sont respectivement dans le traitement de patients atteints de lymphomes T périphériques [7] et du myélome multiple [8].

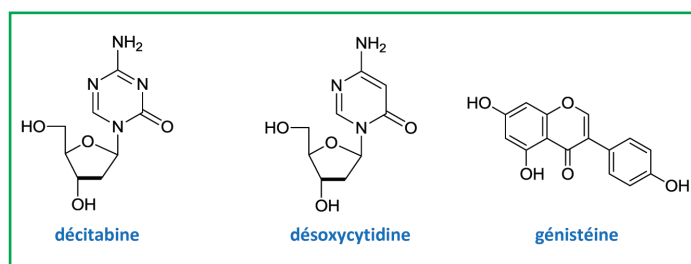
Les agents inhibant la méthylation de l'ADN (inhibiteurs des ADN méthyltransférases ou DNMTi)

La décitabine, ou 5-aza-2'-désoxycytidine (Dacogen®), est un médicament développé par Janssen-Cilag et utilisé en Europe depuis 2012 dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde. Il s'agit d'un analogue de la 2'-désoxycytidine qui inhibe les méthyltransférases de l'ADN, entraînant une hypométhylation du promoteur du gène qui peut résulter en une réactivation des gènes suppresseurs de tumeur, une induction de la différenciation cellulaire ou une sénescence cellulaire suivie d'une mort cellulaire programmée [9].

Un essai a permis tout récemment d'observer l'effet positif de la décitabine chez des personnes atteintes de cancers induits par des virus (cancers du col de l'utérus et certains cancers ORL dont ceux du nasopharynx). Les premiers résultats encourageants justifient l'annonce d'un essai international de phase II dont le volet français est coordonné par le Dr Le Tourneau [10].

Une approche novatrice de l'étude de phase I-II, dite DEC-GEN, réalisée à Montréal (Canada) réside dans l'action épigénétique de deux médicaments utilisés en combinaison, à savoir la décitabine et la génistéine, dans le traitement de tumeurs solides et leucémies réfractaires ou récidivantes de l'enfant. La génistéine est une isoflavone naturelle présente dans le soja, dont la consommation entrainerait une incidence diminuée du cancer de la prostate. Les deux molécules agissent en synergie pour reprogrammer les cellules cancéreuses et en stopper la progression, plus précisément en ciblant des altérations épigénétiques telles que l'hyperméthylation de l'ADN, laquelle réprime les gènes suppresseurs de tumeurs [11].

Outre ces inhibiteurs nucléosidiques, à côté de la génistéine, un certain nombre d'inhibiteurs non nucléosidiques ont été rapportés dans la littérature, dont des substances naturelles comme la (-)-épigallocatechine-3-O-gallate, la nanaomycine A, l'acide laccaïque, la sinéfungine ou encore le resvératrol. Au rang des molécules synthétiques, il faut citer la procaine, le SGI-1027 ou encore la 3-chloro-3-nitroflavanone. Toutefois, aucun de ces derniers inhibiteurs n'a fait l'objet d'études cliniques à ce jour.



Inhibiteurs de méthylation de l'ADN et 2'-désoxycytidine.

Les ARN non codants (ARNnc) régulateurs

Chez les eucaryotes supérieurs, les ARNnc régulateurs (qui ne sont pas traduits par la formation d'une protéine) contrôlent l'expression des gènes, l'établissement des domaines chromatiniques et la stabilité du génome. De plus en plus de données suggèrent qu'ils joueraient un rôle central dans la formation du cancer et dans la différenciation cellulaire comme le montrent plusieurs publications récentes [12-14].

Ces ARNnc régulateurs peuvent être classés en deux catégories en fonction de leur taille : les petits ARN interférents (siRNA), qui contrôlent l'expression des gènes et la ségrégation des chromosomes, et les grands ARNnc, qui participent également à l'inactivation fonctionnelle des gènes et ont un rôle clé dans la différenciation et le développement cellulaires. Il s'agit bien d'une régulation épigénétique. Ces mêmes longs ARN non codants pourraient être des régulateurs clés des maladies liées au vieillissement [15].

Épigénétique et maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives sont également des cibles pour des traitements épigénétiques et jusqu'à présent, ce sont principalement les inhibiteurs d'histones désacétylases (HDAC) qui sont utilisés.

Les études sur les modèles animaux ont en effet montré de façon convaincante que les HDAC étaient des cibles thérapeutiques dans le traitement de diverses maladies neurodégénératives. Ainsi, les inhibiteurs HDAC retardent souvent le début et la progression de la pathologie. À ce jour, ils ont été testés sur différents modèles animaux de maladies neuropsychiatriques telles que les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington.

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique progressive dans laquelle on observe une dégénérescence des cellules nerveuses de certaines régions du cerveau. Avec l'âge, les rongeurs présentent, non seulement un taux plus élevé d'ADN méthyltransférase, mais aussi une nette augmentation de 5-méthyl cytosine et de 5-hydroxyméthyl cytosine, deux marqueurs de cette hyperméthylation de l'ADN. La concentration d'histone désacétylase 2 serait également augmentée et en relation avec les troubles de la mémoire et cognitifs en général [16].

Selon certains, les troubles psychotiques seraient associés à une modification de méthylation du génome périphérique et, en particulier, les gènes impliqués dans la formation des neurites auraient une méthylation modifiée chez les patients psychotiques avec anomalies développementales.

En 2009, l'ANR a lancé le projet EPINEP qui, globalement, devrait aider à identifier des gènes candidats impliqués dans les interactions gène/environnement ou gène/gène/environnement à l'origine des psychoses majeures [17].

Épigénétique et maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes (lupus, sclérose en plaques, diabète, maladie de Crohn...) représentent la troisième cause de morbidité dans les pays industrialisés après les cancers et les maladies cardiovasculaires. Toutes ces pathologies découlent d'un dérèglement du système immunitaire qui produit alors des lymphocytes et des anticorps qui attaquent les propres cellules de l'organisme comme si elles lui étaient étrangères. Une nouvelle compréhension des maladies auto-immunes semble ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques car il semble établi que les facteurs épigénétiques pourraient

même avoir une plus grande importance que les facteurs génétiques.

L'importance d'anomalies épigénétiques dans le développement de l'auto-immunité a essentiellement été étudiée dans le lupus érythémateux systémique [18] et la polyarthrite rhumatoïde, les micro-ARN (*i.e.* miR-155) étant des régulateurs clés de l'activation des cellules myéloïdes [19]. D'autres travaux indiquent également l'existence de dérégulations dans d'autres pathologies, comme la sclérodermie [20]. Ici, les histones désacétylases joueraient un rôle d'immuno-modulateurs en régulant la production de cytokines, ainsi qu'en altérant l'activité et la fonction de macrophages et des cellules dendritiques.

Enjeux éthiques et sociétaux

Au-delà de l'aspect scientifique de l'épigénétique qui doit être approfondi et précisé, se posent un certain nombre de questions éthiques et sociétales. En effet, quelles sont les conditions dans lesquelles l'essor de ce domaine émergent peut être concilié avec le respect des normes éthiques et réglementaires ? Celles-ci ont fait l'objet d'un débat fin novembre 2015 organisé par l'OPECST [21]. L'une des questions posées est celle de la responsabilité des comportements individuels et/ou collectifs puisque, contrairement à notre patrimoine génétique qui est inné, l'expression d'une pathologie épigénétique est liée à des facteurs environnementaux (tabac, alcool, sédentarité, régime alimentaire, perturbateurs endocriniens...). On le voit, autant de facteurs qui peuvent conduire à responsabiliser les parents vis-à-vis de leurs enfants (mère diabétique, expositions diverses durant la vie intra-utérine, malnutrition durant l'enfance...), mais également les pouvoirs publics par devoir de solidarité sociale (exposition à la pollution par exemple). Le stress est lui aussi un facteur reconnu de pathologie épigénétique. La recherche systématique du buzz par les médias pour stabiliser, voire augmenter leur audience, en propageant des craintes très souvent excessives voire infondées (ondes électromagnétiques, OGM, produits chimiques, par exemple) font baigner la population des pays développés dans une atmosphère délétère et préjudiciable dès l'embryon comme au cours de sa croissance et de sa vie future. Ce stress bien maîtrisé par certains spécialistes de communication conduit à des raccourcis, désignant comme coupables certains produits dont l'usage est défini par l'ANSES comme non recommandés pour la femme enceinte et le bébé, et qui deviennent des épouvantails à moineaux.

Selon la philosophe Caroline Guibet Lafaye, la prise en charge de ces facteurs impliquerait de développer l'éducation pour réduire les comportements à risque, limiter les expositions, d'entreprendre des changements en matière alimentaire, de développer le conseil pré-conceptionnel, de procéder à de nouveaux dépistages génétiques pour identifier les individus à risque de façon précoce au cours de leur vie, d'améliorer les diagnostics, l'identification de la maladie et des symptômes, en utilisant notamment de nouveaux biomarqueurs permettant de détecter des expositions passées ou présentes, de développer de nouvelles thérapeutiques ciblant les cellules épigénétiquement défectueuses. Ces dispositifs contribueraient alors à enrayer le risque de la transmission intergénérationnelle de modifications épigénétiques néfastes, voire à améliorer la santé des populations concernées par ces modifications [22]. Toujours selon elle, « *La lutte contre les formes de désavantages épigénétiquement transmises relève d'une responsabilité politique plutôt*

qu'individuelle. L'éclairage porté aux effets de styles de vie ou des comportements alimentaires ne doit pas servir d'argument, ni de dérivatif au fait que l'inégale répartition des coûts et bénéfices sociaux a des incidences inégalitaires sur la santé des groupes, composant la société. »

Conclusion

L'évolution parfois parallèle, parfois divergente de certains « vrais » jumeaux, ayant donc des génomes identiques mais soit élevés dans deux environnements différents ou dans une même famille, a éveillé l'intérêt des biologistes, d'abord seuls impliqués dans cette nouvelle science, l'épigénétique, qui n'est pas en opposition avec la génétique, mais en constitue un prolongement et un enrichissement. L'analyse des mécanismes à son origine, puisque son effet est réversible, peut-être transgénérationnel, a permis la recherche de processus capables de combattre le phénomène et les pathologies associées sur la base de nouveaux paradigmes. Comme souvent dans le domaine de la santé, les aspects éthiques et sociétaux deviennent rapidement incontournables. Il est en effet très difficile de définir le degré de toxicité d'un déterminant environnemental (sauf alcoolisme, tabagisme, drogue...), l'« exposome » (polluants, médicaments, facteurs sociaux...) écrivent certains médecins. Il est encore plus difficile de définir la responsabilité éventuelle des parents, de l'État, et de peser le poids des stress accumulés dans une vie en évolution rapide, tant dans son choix de vie que dans les conditions imposées par la société. Développer le sens critique de nos enfants et de nos concitoyens, semble être, porté par une éducation adaptée, la seule approche raisonnable.

Références

- [1] Waddington C.H., Genetic assimilation of the bithorax phenotype, *Evolution, Int. J. Org. Evol.*, **1956**, *10*, p. 1.
- [2] Riggs A.D., X inactivation, differentiation, and DNA methylation, *Cytogenet. Cell Genet.*, **1975**, *14*, p. 9 ; Holliday R., Pugh J.E., DNA modification mechanisms and gene activity during development, *Science*, **1975**, *187*, p. 226.
- [3] Jacquesy R.A., L'épigénétique, un territoire à conquérir pour les chimistes, *L'Act. Chim.*, **2016**, *406*, p. 2.
- [4] www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/epigenetique
- [5] Okamoto I. *et al.*, Epigenetic dynamics of imprinted X inactivation during early mouse development, *Science*, **2004**, *303*(5658), p. 644.
- [6] Duvic M., Dimopoulos M., The safety profile of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in hematologic malignancies: a review of clinical studies, *Cancer Treat. Rev.*, **2016**, *43*, p. 58.
- [7] Lee H.Z. *et al.*, FDA approval: belinostat for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma, *Clin. Cancer Res.*, **2015**, *21*(12), p. 2666.
- [8] Greig S.L. *et al.*, Panobinostat: a review in relapsed or refractory multiple myeloma, *Target Oncol.*, **2016**, *11*(1), p. 107.
- [9] Malik P., Cashen A.F., Decitabine in the treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients, *Cancer Manag. Res.*, **2014**, *6*, p. 53.
- [10] Communication particulière.
- [11] www.nouvelles.umontreal.ca/recherche/sciences-de-la-sante/20151026-premiere-mondiale-en-cancers-pediatriques-au-chu-sainte-justine.html
- [12] Zhang R. *et al.*, Non coding RNAs in thyroid cancer, *Endocr. Pathol.*, **2016**, *27*(1), p. 12.
- [13] Meryel-Figuières M. *et al.*, An overview of long-non coding RNAs in ovarian cancers, *Oncotarget*, **2016**, doi : 10.18632/oncotarget.8089.
- [14] Inamura K, Ishikawa Y. MicroRNA in lung cancer: novel biomarkers and potential tools for treatment, *J. Clin. Med.*, **2016**, *5*(3), p. 36.
- [15] Lardenoije R. *et al.*, The epigenetics of aging and neurodegeneration, *Prog. Neurobiol.*, **2015**, *131*, p. 21.
- [16] Wu H. *et al.*, Critical link between epigenetics and transcription factors in the induction of autoimmunity: a comprehensive review, *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, **2016**, PMID : 26969025.
- [17] www.agence-nationale-recherche.fr/?Projet=ANR-08-MNPS-0007
- [18] Somer E.C., Richarson B.C., Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus, *Lupus*, **2014**, *23*(6), p. 568.
- [19] Toluoso B. *et al.*, Biomolecular features of inflammation in obese rheumatoid arthritis patients: management considerations, *Expert Rev. Clin. Immunol.*, **2016**, *22*, p. 1.
- [20] Makino T., Jinnin M., Genetic and epigenetic abnormalities in systemic sclerosis, *J. Dermatol.*, **2016**, *43*(1), p. 10.
- [21] Les enjeux éthiques et sociétaux de l'épigénétique, OPECST, Audition publique, 25 novembre 2015, Assemblée nationale.
- [22] Guibet Lafaye C., L'épigénétique : pour de nouvelles politiques de santé ?, *Humanistyka i Przyrodoznawstwo*, **2014**, p. 4.



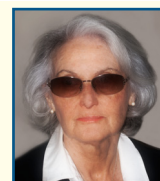
C. Monneret

Claude Monneret

est président de l'Académie nationale de pharmacie et directeur de recherche émérite au CNRS*.

Rose Agnès Jacquesy

est rédactrice en chef de *L'Actualité Chimique***.



R.A. Jacquesy

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claudemonneret@curie.fr

** SCF, 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris.
Courriel : redac-chef@lactualitechimique.org

Retrouvez-nous en ligne !

lactualitechimique.org

Archives, actus, photothèque...

l'actualité chimique
LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE