

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 160

EPIGENETIQUE :
ASPECTS GENERAUX ET MEDECINE PREDICTIVE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Youssef FIHRI

Né le 07 Août 1991 à Eljadida

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Epigénétique – Méthylation – Acétylation – Alimentation – Cancer.

JURY

Pr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Pr. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Pr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Pr. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Pr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHErif EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHErif EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





DEDICACES

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général

des Forces Armées Royales

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUÛE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed Abbar

Professeur d'urologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

*Monsieur le Médecin Colonel Major
Khalid SAIR
Professeur de chirurgie viscérale
Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech
En témoignant de notre grand respect
Et notre profonde considération*



A

*Monsieur le Médecin Colonel Major
Abdelouahed BAITE
Professeur d'Anesthésie Réanimation
Directeur de l'E.R.S.S.M
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*



A

*Monsieur le Médecin Colonel
RADOUAN ZAHNOUN
Commandant du groupement formation et instruction
ERSSM
En témoignant de notre grand respect
Et notre profonde considération*

A Mes très chers Parents

El Mostafa Fihri et Najeh Zahra

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.

Si aujourd'hui, votre petite famille, vos enfants, dont moi, avons réussi, il n'y a nul doute que c'est grâce à vous. Nos exploits, nos réussites, sont les vôtres.

Puisse Dieu, le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie, et me donner le courage et la force pour être à la hauteur de vos attentes.

A Mes très chers Sœurs

Hind et Ilham Fihri

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite une vie pleine de joie et d'amour à vous et à vos petites familles.

A Mon cher Frère

Mohammed Fihri

Je te dédie ce travail en mémoire de tous nos souvenirs et en reconnaissance de ton soutien, ton affection et ta générosité. Je te remercie pour tout ce que t'as fait pour moi et je te souhaite une vie longue, heureuse, sereine et couronnée de succès.

A Tous Mes Amis :

*NADA, HAMZA, MOHAMED A, SALMA, WALID, OUSSAMA,
OMAR, Hamza N, OUSSAMA, YASSER, TARIK, MOHMED B,
YOUSSEF A*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver
dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les
plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé*

A Toute La Famille Fihri et Najeh

Je vous dédie ce travail en guise de remerciements pour votre sympathie et vos encouragements qui m'ont permis de faire sortir le meilleur de moi-même malgré tous les obstacles que j'ai pu affronter.

A La Mémoire de Notre cher ami Chakir El Guerouani

Tu seras toujours dans nos cœurs, que ton âme repose en paix,

*A tous mes collègues et ami(e)s Et Maîtres De La Faculté De Médecine Et
De Pharmacie De Rabat*

*Que ce travail soit le témoignage de tous les bons moments que nous
avons passés ensemble Que dieu le tout puissant vous garde.*



REMERCIEMENTS

A notre cher Maître et Président de thèse

Pr M.ZOUHDI

Professeur en Microbiologie

Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Pr Sakina El Hamzaoui

Professeur en Microbiologie

Merci de m'avoir proposé ce sujet si intéressant, et de m'avoir aider dans sa réalisation. J'ai eu tout l'honneur à travailler sous votre direction. Durant plus d'une année vous étiez toujours présente pour me guider dans ce travail avec votre sympathie et votre humour mais aussi avec votre sérieux et sévérité. Grâce à vous chère professeur j'ai acquis plusieurs qualités qui vont m'aider à avancer dans ma carrière à la fois académique et militaire et pour cela, veuillez accepter mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.

A mon Maître et Juge de thèse

Pr Saida Tallal

Professeur de biochimie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en vous intéressant à notre travail et en acceptant de le juger. Votre large compétence, votre dévouement et votre rigueur dans le travail sont autant d'exemples pour nous. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A mon Maître et Juge de thèse

Pr Y. Sekhsoukh

Professeur en Microbiologie

J'ai été touché par la bienveillance et la cordialité de votre accueil. Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail. C'est pour moi l'occasion de vous témoigner estime et respect.

A mon Maître et Juge de Thèse

Pr A. Gaouzi

Professeur de Pédiatrie

Votre dévouement, votre amabilité et vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration et notre respect.

Veillez trouver dans ce travail, un modeste témoignage de notre grande estime et notre considération.



Liste des abréviations

Abréviations

5 hmu	: 5-hydroxymethyluracil.
5hmc	: 5-hydroxymethylcytosine.
5mc	: 5-methylcytosine.
Ac	: Acétylation.
Ago	: Argonaute.
BER	: Base excision repair.
CSC	: Cellules souches cancéreuses.
DNMT	: ADN méthyltransférase.
DNMTis	: Inhibiteurs des ADN méthyltransférases.
DT2	: Diabète type 2.
FT	: Facteur transcriptionnel.
HAT	: Histone acétyltransférase.
HDAC	: Histone désacétylase.
HDACis	: Inhibiteurs des Histone désacétylase.
HFD	: High fat diet.
Histones PTM	: Post-Translational Modifications of Histones.
HMT	: Histone methyltransferases.
IGF	: Insulin-like growth factor.
iNOS	: Oxyde nitrique synthase inductible.

MBD	: Methyl-CpG binding domain.
Me	: Méthylation.
PTPRO	: Protein tyrosine phosphatase, receptor type O.
SAH	: S-adenosylhomocysteine.
SAM	: S-Adénosylméthionine.
TDG	: Thymine-DNA glycosylase.
TET	: Ten-eleven translocation.
TET	: ten-eleven translocation.
TSA	: Troubles du spectre autistique.
TXNIP	: Thioredoxin-interacting protein.



Liste des illustrations

Liste de figures

Figure 1 : Les différents niveaux d'organisation de la chromatine.

Figure 2 : Différentes histones et le nucléosome.

Figure 3 : Représentation schématique montre l'organisation et l'emballage du matériel génétique.

Figure 4 : Schéma en 3D d'un nucléosome constitué d'un brin d'ADN enroulé autour de protéines d'histones.

Figure 5 : Nucléosome et modifications post-traductionnelles.

Figure 6 : Euchromatine et Hétérochromatine et leurs rapports avec l'expression des gènes.

Figure 7 : Structure chimique du Cytosine et 5-méthylcytosine.

Figure 8 : Rôle de la méthylation et la déméthylation de l'ADN dans le processus épigénétique.

Figure 9 : La réaction chimique de méthylation de l'ADN.

Figure 10 : Méthylation et ADN méthyltransférases.

Figure 11 : Schéma du principe de l'interférence ARN.

Figure 12 : Différents mécanismes de méthylation d'ADN.

Figure 13 : Déméthylation de l'ADN.

Figure 14 : Représentation schématique des principales protéines humaines MBPs liant l'ADN méthylé.

Figure 15 : L'acétylation des histones, la condensation de la chromatine et l'expression des gènes (69).

Figure 16 : Interactions des facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques dans la genèse des troubles du spectre autistique.

Figure 17 : Une représentation du rôle des facteurs épigénétiques sur le processus du vieillissement.

Figure 18 : Relation entre changements métaboliques et le fonctionnement des cellules souches.

Figure 19 : Relation entre différents mécanismes épigénétiques et métabolisme.

Figure 20 : Facteurs épigénétiques et vieillissement.

Figure 21 : Les voies cellulaires affectées par DNMTis (inhibiteurs d'ADN méthyltransférases) et HDACis (inhibiteurs d'Histone désacétylase).

Figure 22 : Mécanismes d'action des inhibiteurs des ADN méthyltransférases.

Figure 23 : Le développement des maladies complexes.

Figure 24 : Interaction entre épigénétique et environnement.

Figure 25 : Les conséquences suggérées de la carence en folate dans les progéniteurs neuronaux.

Figure 26 : Rôle des polyphénols dans l'apparition des différents cancers.

Figure 27 : Programmation épigénétique et intervention par l'exercice.

Figure 28 : Interaction hypothétique entre les troubles de consommation d'alcool, les systèmes de modification de l'ADN et l'expression des gènes.

Figure 29 : Exposition environnementale et le risque de maladie.

Figure 30 : Répartition des travailleurs de jour et des travailleurs postés à long terme ayant un statut de méthylation différent aux promoteurs du gène CLOCK et CRY2.

Figure 31 : Facteurs de style de vie participant aux interactions environnement-épigénétique.

Liste de tableaux

Tableau I : Les principaux gènes responsables de schizophrénie modifiés épigénétiquement.

Tableau II : Troubles du spectre autistique et maladies génétiques ayant une étiologie épigénétique.

Tableau III : Les altérations épigénétiques associés aux maladies d'âge.

Tableau IV : Localisation des sirtuines, cibles et fonctions dans les maladies articulaires.

Tableau V : Analyse de méthylation dans l'arthrose du genou et de la hanche et gènes impliqués.

Tableau VI : Relation entre l'épigénétique et différentes pathologies.

Tableau VII : La première et la deuxième génération des inhibiteurs épigénétiques dans le traitement de cancer.

Tableau VIII : Les facteurs de style de vie affectants le processus épigénétique.

Tableau IX : Exemples de plusieurs gènes humains récemment décrits comme régulés par des mécanismes épigénétiques et impliqués dans l'obésité.



Sommaire

Introduction	1
Historique	3
Chapitre 1 : Aspects générales sur l'épigénétique	6
I -1 Identité cellulaire.....	7
I -2 Expression des gènes.....	8
I -3 Chromatine.....	8
I -3-1 Structure de la chromatine.....	10
I -3-1-1 Histones.....	10
I -3-1-2 Nucléosome.....	11
I -3-1-3 Euchromatine et Hétérochromatine.....	14
I -4 Marqueurs épigénétiques.....	17
I -4-1 Méthylation de l'ADN.....	17
I -4-1-1 Méthylation par les méthyltransférases de l'ADN.....	20
A- DNMT1.....	24
B- DNMT2.....	24
C- DNMT3s.....	24
I -4-1-2 Autres mécanismes de méthylation de l'ADN.....	25
A- Via des petits ARN ou RNA-directed DNA methylation.....	25
B- Autres mécanismes de méthylation (Figure 12).....	28
I -4-2 Déméthylation de l'ADN.....	30

I -4-2-1 Déméthylation passive de l'ADN	30
I -4-2-2 Déméthylation active de l'ADN	30
A-Déméthylation par hydroxylation et oxydation.	32
B-Déméthylation par hydroxylation et déamination	32
C-Déméthylation par déamination	32
D-Déméthylation impliquant les protéines DNMT3A et DNMT3B ...	33
I -4-3 Modules de reconnaissance des CpG méthylés	33
I -5 Modifications post-traductionnelles des histones	36
I -5-1 Acétylation des histones	36
I -5-2 Méthylation des histones	38
I -5-3 Autres modifications post traductionnelles des histones	38
I -5-4 Code histone.....	39
I -6 Relation entre méthylation de l'ADN et modification post traductionnels de l'histone.....	40
I -7 ARN non codants	41
Chapitre 2 : Epigénétique et principales pathologies	43
II-1 Epigénétique et cancer.....	45
II-1-1 Cancer et méthylation de l'ADN	46
II-1-2 Cancer et modifications d'histone	47
II-1-3 Cancer et micro-ARN	48
II-2 Epigénétique et schizophrénie	49

II-2-1 Méthylation d'ADN en schizophrénie	49
II-2-2 Modifications d'histones en schizophrénie	51
II-3 Epigénétique et troubles de spectre autistique.....	51
II-4Epigénétique et vieillissement	57
II-4-1 Méthylation de l'ADN et vieillissement.....	57
II-4-2 Modifications histones et vieillissement.....	59
II-4-3 Relation entre vieillissement et les différentes voies métaboliques...	61
II-5 Epigénétique et maladies ostéo-articulaires	64
II-5-1 Déacétylation des histones	65
II-5-2 Micros-ARN	68
II-6 Epigénétique et maladies métaboliques	68
II-6-1 Epigénétique et diabète	70
II-7 Epigénétique et autres pathologies.....	71
Chapitre 3 : Thérapie épigénétique	72
Chapitre 4 : Epigénétique et médecine prédictive	81
IV-1 Epigénétique et alimentation.....	88
IV-1-1 Apport en acide folique et en vitamine B12	88
IV-1-2 Polyphénols	91
IV-1-3 Selenium	92
IV-2 Obésité et activité physique	93
IV-3 Tabac	98

IV-4 consommation d'alcool.....	99
IV-5 Polluants environnementaux	102
IV-5-1 Arsenic	104
IV-5-2 Pollution	104
IV-5-3 Hydrocarbures aromatiques et autres polluants organiques	105
IV-6 Stress psychologique.....	106
IV-7 Horaires de travail.....	107
IV-8 Nouvelles perspectives.....	108
Conclusion	111
Résumés	113
Annexe	117
Bibliographie	120
Webographie	157



Introduction

Toutes les cellules de l'organisme possèdent les mêmes nombres de gènes ainsi qu'un même code génétique. Hors au cours de leur différenciation, ces différentes cellules identiques commencent à acquérir des modifications qui vont s'exprimer sous forme de caractéristiques propre aux tissus auxquelles elles sont destinées. Cette différenciation est responsable de l'émergence de plusieurs phénotypes à partir du même génotype. L'épigénétique identifiée par Holliday en 1994, joue un rôle primordial dans les différents mécanismes de développement embryonnaires ainsi que l'identification et la différenciation cellulaire par l'intermédiaire de plusieurs composantes tels que la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnels des histones, les ARN non-codant ainsi que la modification de la chromatine.

À la différence des mutations génétiques qui sont permanentes, reliées à des altérations de l'ADN, et que l'on retrouve dans toutes les cellules, les changements épigénétiques sont responsables des modifications stables de la transcription pour un type cellulaire donné.

Plusieurs mécanismes épigénétiques sont nécessaires pour réguler l'expression de nos 30 000 gènes au cours du cycle cellulaire de l'ontogenèse, et en relation avec les sollicitations de l'environnement.

Des modifications épigénétiques ont été décrites dans de très nombreuses pathologies telles que le cancer, l'insuffisance cardiaque, les affections de la peau.

Cette discipline propose de nouveaux cadres conceptuels et théoriques à l'échelle de la cellule, des organismes et des populations pour l'étude de l'activité des génomes et de la manière dont ils participent à la transmission des caractères.

Durant ce travail, nous allons déterminer les différents aspects généraux de l'épigénétique, son rôle en différentes pathologies, et les nouvelles perspectives thérapeutiques qu'elle propose.



Historique

-Le mot épigénèse remonte à Aristote qui nommait ainsi le développement d'un œuf informe de façon graduelle aboutissant à un organisme aux tissus différenciés. Cette théorie s'opposa au préformationnisme dont les tenants qui se réclamaient d'hippocrate postulaient que l'être vivant préexistait en miniature dans le germe

-L'épigénèse s'est imposée au 18^{ème} et 19^{ème} siècle par les travaux de Mendel et de la théorie chromosomique de l'hérédité. Jusque-là la génétique visait surtout à faire un inventaire des gènes et de leur position sur les chromosomes.

-Le terme épigénétique a été créé en 1942 par Conrad Waddington, comme étant comme une branche de la biologie étudiant les implications entre les systèmes *gènes + environnement* et leurs *produits* donnant naissance au phénotype d'un individu. Cette découverte a été faite à une époque où on n'avait pas encore établi la nature ADN du support de l'information génétique contenue dans les chromosomes.

-En 1953, La mise en évidence que l'ADN est le support de l'information génétique, la découverte de sa structure par Watson et Crick, l'établissement des mécanismes de l'expression des gènes, débouchant sur le dogme de la biologie moléculaire et le code génétique, fournissent la base de la compréhension de la manière dont le génotype détermine le phénotype.

-Les expériences de transplantation nucléaire de Briggs et King en 1952, et surtout de Gurdon en 1962, apportent la preuve expérimentale que toute l'information génétique présente dans le zygote se retrouve dans toutes les cellules différenciées de l'organisme. Les différences entre les phénotypes cellulaires ne peuvent s'expliquer que par des différences dans l'expression des

gènes suivant les types cellulaires. Cela implique des mécanismes de régulation de l'expression des gènes.

-Durant les années 50, peu de temps après la découverte de la structure de l'ADN, on a constaté que cette molécule présentait des modifications au niveau de certaines de ses bases qu'on a appelées méthylation. Il s'agit d'un branchement d'un radical méthyle CH_3 sur la cytosine d'un nucléotide à cytosine. Plus précisément, cette méthylation n'a lieu que si le nucléotide à cytosine est suivi d'un nucléotide à guanine

- en 1975, pour David Baltimore et Howard Temin, qui mettent en évidence le phénomène de transcription inverse, la synthèse d'un brin d'ADN à partir d'une matrice ARN

-Pendant une vingtaine d'années la signification de cette méthylation est restée inconnue. En 1975, deux chercheurs, Holliday et Riggs, font l'hypothèse que cette méthylation influence l'expression des gènes.

-En 1994, Holliday propose de définir l'épigénétique comme l'étude des changements d'expression des gènes transmissibles au travers des divisions cellulaires sans changement de la séquence de l'ADN.

-En 1999, la généticienne Emma Whitelaw, de l'université de Sydney, montre pour la première fois qu'une modification épigénétique peut passer à la descendance. Elle identifie des souris génétiquement identiques, mais dont le pelage varie. Celles à fourrure brune sont normales, celles à fourrure jaune sujettes au cancer, diabétiques et obèses. Cette diversité tient à la variabilité épigénétique d'un gène.

-En 2003, l'Américain Randy Jirtle montre la possibilité de modifier les marques épigénétiques chez les mammifères.



CHAPITRE 1 :
Aspects généraux sur
l'épigénétique

L'épigénétique se réfère à un ensemble de processus moléculaires contrôlant le fonctionnement du génome. Ces processus, mettant en jeu la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones, des ARN non codants, constituent la machinerie épigénétique et participent à l'architecture nucléaire. L'épigénétique se réfère aux marques apposées sur le génome, orchestrant une organisation du patrimoine génétique en domaines actifs et non actifs, permettant ainsi une sélection et une lecture dirigée de l'information génétique. Les marques épigénétiques induisent des changements durables de l'expression des gènes sans modification de l'ADN et elles sont toutefois modifiables et/ou réversibles en fonction de l'environnement(1)

I -1 Identité cellulaire

L'identité cellulaire est sous le contrôle de marques épigénétiques, représentées par les différents mécanismes de l'épigénétique, s'apposant sur la molécule d'ADN sans en modifier la séquence, transmissibles et héréditaires à travers la mitose et réversibles. Une sélection de l'information génétique est indispensable à chaque phase de développement. Cette nécessité de sélectionner l'information génétique, c'est-à-dire les gènes à exprimer, est assurée par les processus épigénétiques. Cette nouvelle strate d'informations se superpose au génome, orchestre le transcriptome (ensemble de gènes exprimés à un stade donné) et contribue au devenir cellulaire, c'est-à-dire au phénotype. L'ensemble des marques épigénétiques, activatrices ou inhibitrices, spécifiques, constitue la mémoire de la différenciation cellulaire, ou **épigénome** cellulaire(1). Ainsi, l'identité cellulaire sera déterminée par l'ensemble des marqueurs épigénétiques et leurs expressions.

I -2 Expression des gènes

L'expression du génome résulte de l'équilibre entre conformation répressive et conformation permissive de l'ADN [1]. Cette conformation est en partie réglée de façon stable, par liaisons covalentes, et donc transmissible d'une cellule mère à une cellule fille. La stabilité de cette conformation est assurée par un code épigénétique (2).

I -3 Chromatine

La Chromatine est constituée d'ADN dans les cellules eucaryotes. Il s'agit d'une structure nucléoprotéique qui assure dans plusieurs fonctions telles que la transcription, la réplication et la réparation de l'ADN. Par ailleurs, l'ADN qui mesure environ 2m est condensé en un noyau de 6µm de diamètre à l'intérieur de la chromatine (Figure 1).

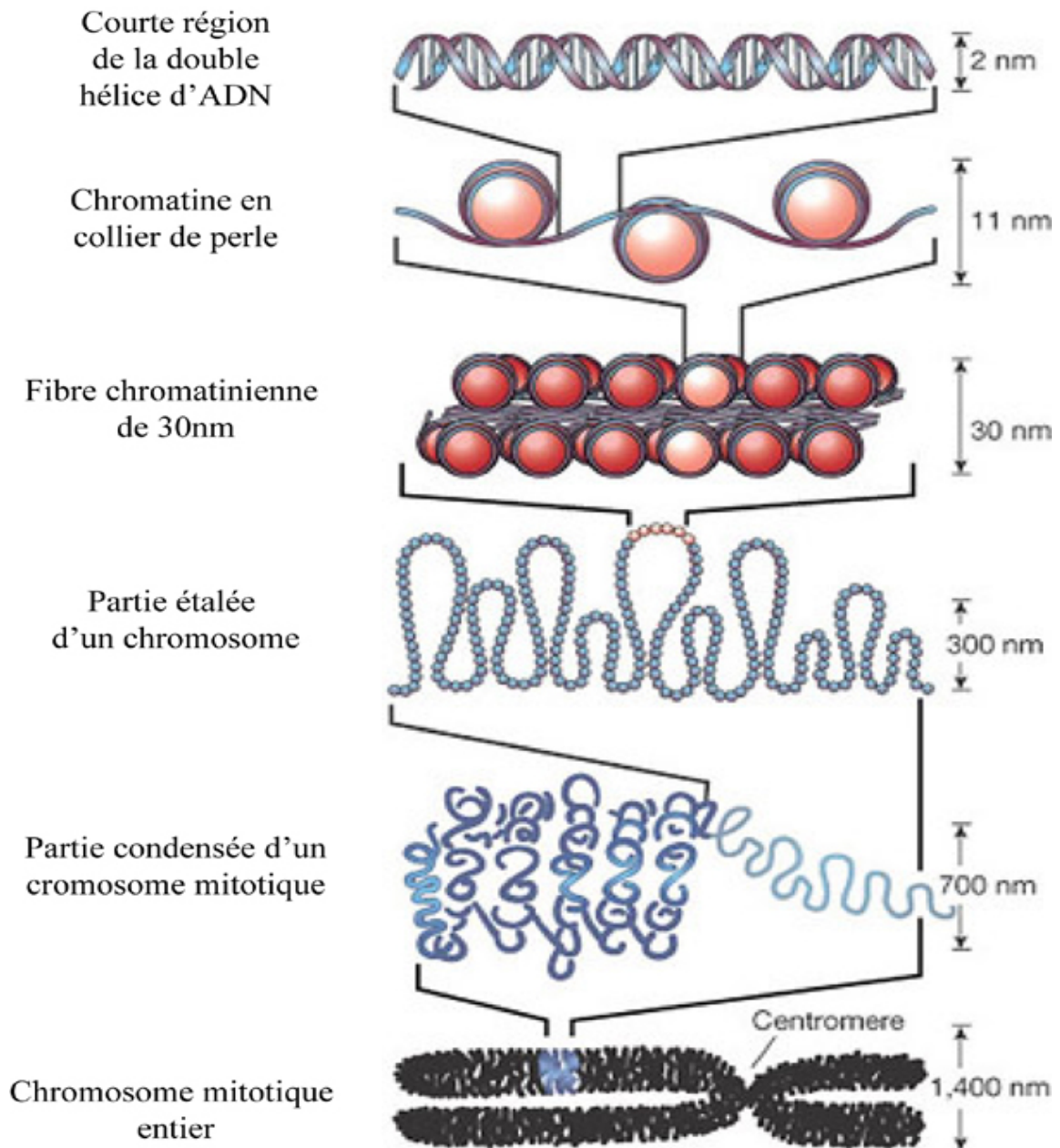


Figure 1 : Les différents niveaux d'organisation de la chromatine.(3) Les différents niveaux d'organisation de l'ADN dans la cellule. Dans les cellules eucaryotes, l'ADN est enroulé autour d'un cœur de protéines histones pour former la fibre de chromatine. Cette fibre est présentée ici sous sa forme dépliée et sous une forme hypothétique compactée de 30 nm. Le dernier niveau de condensation de la chromatine est atteint lorsque la fibre de chromatine se replie pour former le chromosome métaphasique.

I -3-1 Structure de la chromatine

La chromatine est un ensemble constitué d'ADN et de protéines. Les protéines sont principalement constituées par les histones (structure de base) et de protéines non histones (protéines architecturales) assurant la conformation de la chromatine.(1)

I -3-1-1 Histones

Les histones sont des petites protéines appartenant à 5 familles différentes : H1, H2A, H2B, H3,H4 qui s'associent de façon étroite avec l'ADN pour constituer des nucléosomes (2)(Figure 2).

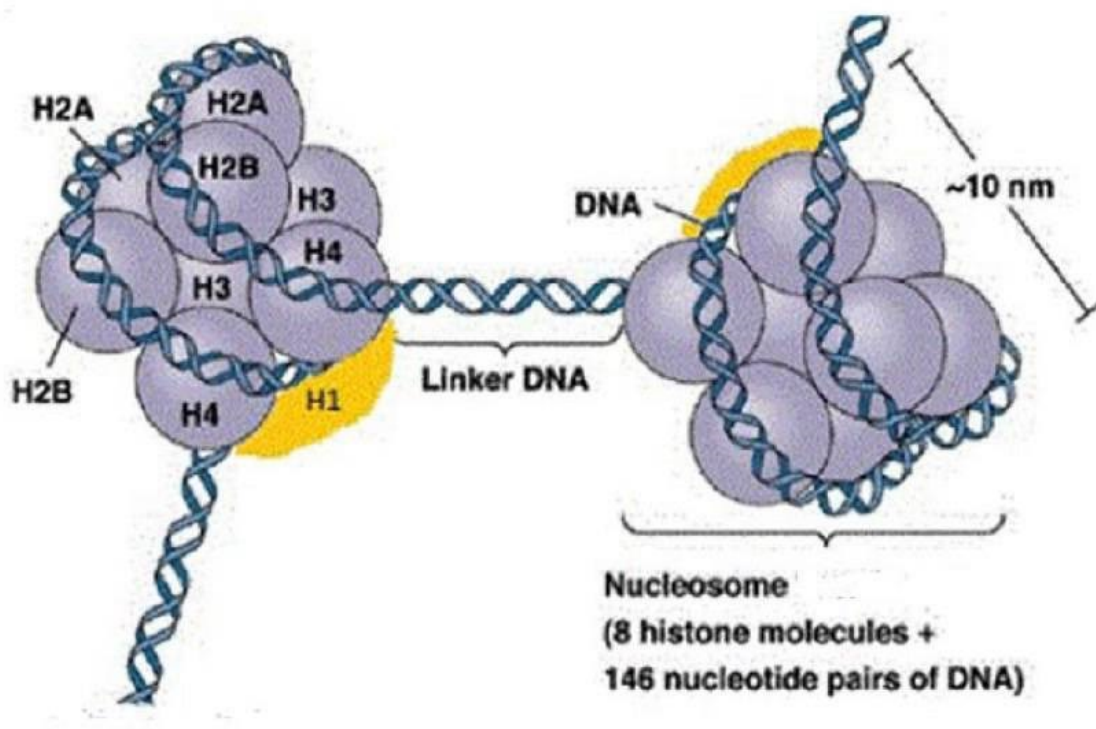


Figure 2 : Différentes histones et nucléosome(4).

La région la plus conservée de ces histones est leur domaine central structuré composé du "motif histone fold" ou extrémité C-terminal qui comprend trois hélices séparées par deux boucles. En revanche, les extrémités N-terminales de ces histones sont plus variables et sont dépourvues de structure secondaire. Ces extrémités sont particulièrement riches en résidus lysine et arginine et donc très basiques. Les histones sont la cible de nombreuses modifications post-traductionnelles.

I -3-1-2 Nucléosome

La structure de base de la chromatine est constituée par le nucléosome. Formé par 146 paires de bases d'ADN autour d'un complexe octamère d'histones contenant deux copies de H2A H2B H3 et H4 (2)appelé également 'particule cœur' (Figure 3).

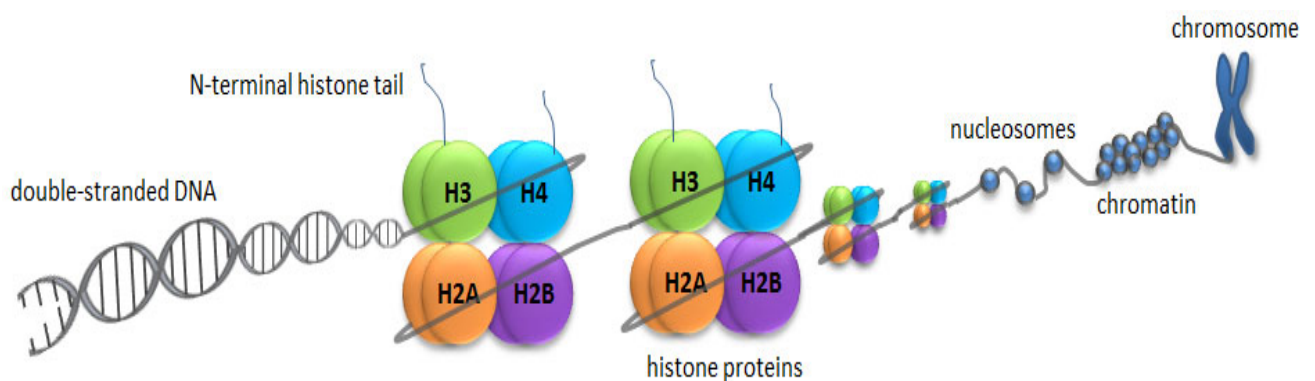


Figure 3 : Représentation schématique montre l'organisation et l'emballage du matériel génétique.(5). Les nucléosomes sont représentés par l'ADN (gris) enroulé autour de huit protéines histones, H2A, H2B, H3 et H4 (cercles colorés). Les queues d'histone N-terminales (en bleu) sont montrées en saillie de H3 et H4

Le N-terminal des histones s'étend en dehors de l'octamère des histones et c'est la région principale où les modifications post traductionnelles (PTM) auront lieu (6) . Plus de 8 types des histones PTM ont été identifiées ayant un rôle dans l'acétylation, méthylation et phosphorylation, et ribosylation ainsi que d'autres processus de la vie génétique de l'organisme. Les histones PTM de certains loci affectent les structures de la chromatine et agissent comme des signaux pour la reconnaissance des protéines. Les histones PTM agissent également dans plusieurs processus cellulaires tels que le recrutement des protéines, le compactage de la chromatine, la régulation des gènes transcriptionnels, la différenciation et l'apoptose (7-9) . Ainsi, l'étude des histones PTM est essentielle pour la compréhension de la régulation génétique.(10)

Le nucléosome est formé par une fibre de 12nm de diamètre représentant la forme initiale de la chromatine.

L'histone H1 ou l'histone de la liaison forme avec l'ADN internucléosomique une structure plus condensée de la chromatine mesurant environ 30nm de diamètre ; c'est la forme secondaire de la chromatine, sa forme tertiaire se forme après le repliement de la structure secondaire (Figure 4).

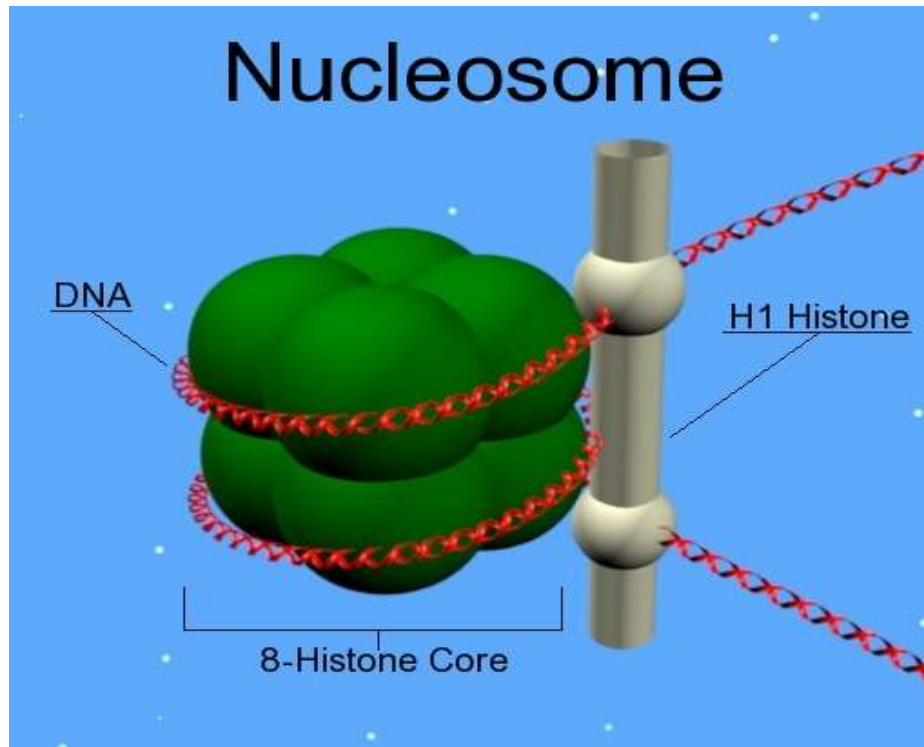


Figure 4 : Schéma en 3D d'un nucléosome constitué d'un brin d'ADN enroulé autour de protéines d'histones(11).

La chromatine possède plusieurs formes, en effet sa structure peut être modifiée en fonction de plusieurs facteurs tels que la longueur de l'ADN internucléosomique, les variantes d'histones, les modifications post-traductionnelles des histones, les conditions ioniques ou encore la liaison de protéines architecturales de la chromatine.

Deux études ont été menées dans le but d'essayer d'identifier un modèle précis de la structure de la chromatine : l'étude Rhodes (12) et l'étude Richmond (13). La première s'est basée sur une étude microscopique électronique afin de prouver que la chromatine possède une structure en solénoïde ; La deuxième s'est basée sur l'élucidation de la structure cristallographique d'un tetranucléosome (14) pour démontrer la forme en zig zag de la chromatine à la phase Tertiaire (Figure 5).

I -3-1-3 Euchromatine et Hétérochromatine

Les termes d'hétérochromatine et d'euchromatine désignent des états de compaction et le potentiel de transcription de régions de la chromatine(15). Ainsi, l'hétérochromatine et l'euchromatine correspondent respectivement aux états condensés et décondensés de la chromatine, la transcription étant restreinte en grande partie à l'euchromatine. L'hétérochromatine peut être subdivisée en hétérochromatine constitutive ou hétérochromatine facultative. L'hétérochromatine constitutive est toujours compacte, comprend peu de gènes et est formée principalement de séquences répétées. De la même manière que l'hétérochromatine constitutive, l'hétérochromatine facultative est transcriptionnellement active mais conserve cependant le potentiel de se convertir en euchromatine pour permettre la transcription dans certains contextes: temporel (stade de développement, stade spécifique du cycle cellulaire), spatial (modification de la localisation nucléaire grâce à des facteurs ou des signaux exogènes) ou parental/héréditaire (expression monoallélique de gènes soumis à l'empreinte génomique parentale)(16). Pendant l'embryogenèse par exemple, la quantité d'hétérochromatine facultative augmente lorsque les gènes superflus sont progressivement réprimés, jusqu'à maturation des cellules qui expriment alors uniquement les gènes tissus-spécifiques (12). L'inverse est observé lorsque des cellules différenciées sont reprogrammées pour se reconvertir en cellules souches. Ces événements sont typiquement accompagnés de profonds changements épigénétiques (12). Au total, l'hétérochromatine diminue la transcription donc l'expression des gènes et l'inverse pour l'euchromatine (Figure 6)

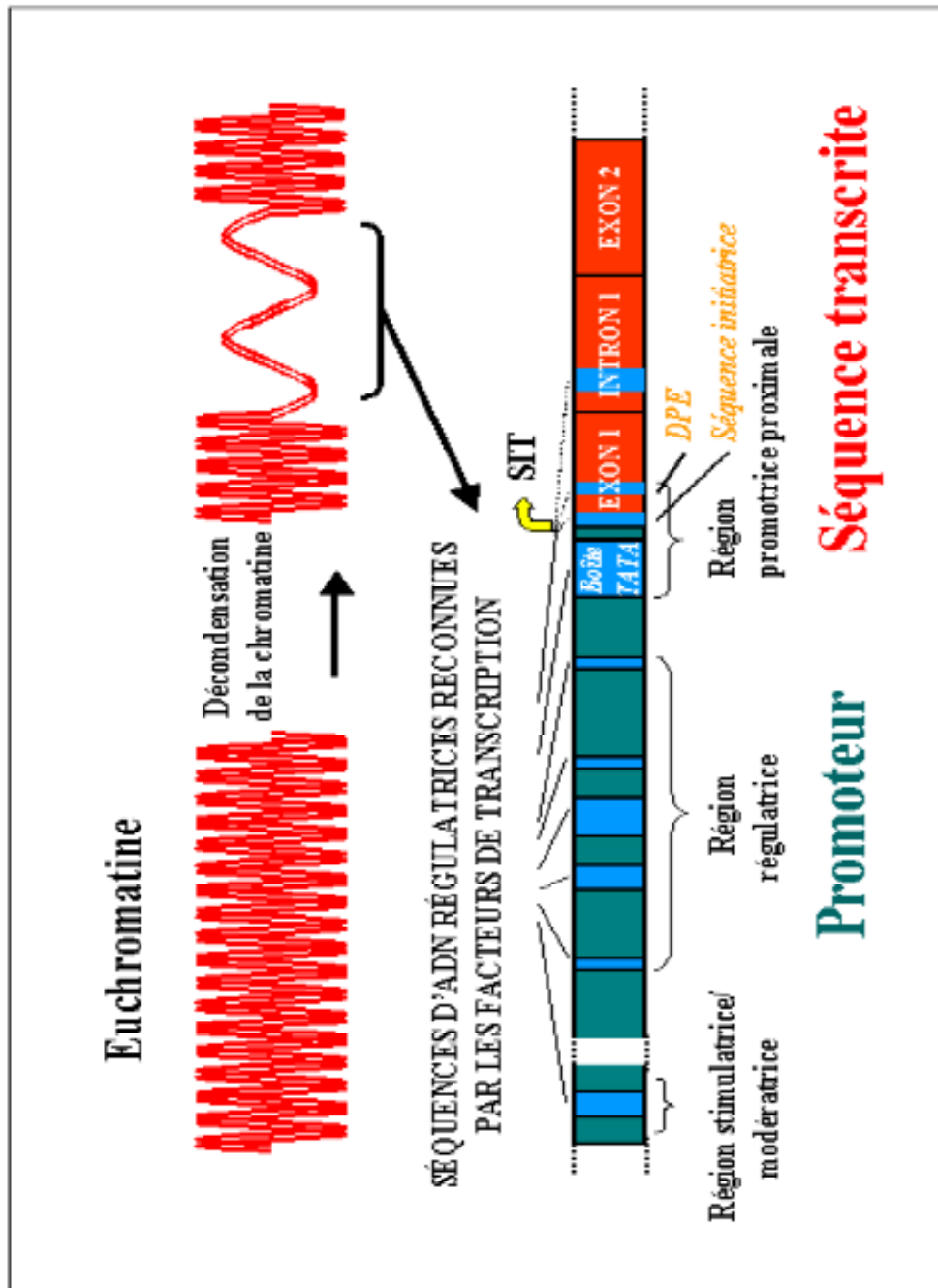


Figure 6 : Euchromatine et Hétérochromatine et leurs rapports avec l'expression des gènes

(17)

DPE : Défaut primaire d'éruption

La décondensation de la chromatine rend les différentes séquences d'ADN régulatrices accessibles aux facteurs de transcription. Ces éléments régulateurs sont surtout situés dans le promoteur, divisé en trois parties, mais ils peuvent également être situés dans la partie transcrite du gène, composée d'introns et d'exons(17).

I -4 Marqueurs épigénétiques

I -4-1 Méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN étant impliquée dans la régulation des gènes, la formation et la maintenance de la chromatine, le développement, ainsi que d'autres processus fondamentaux, elle constitue un élément clé de la régulation épigénétique de l'expression des gènes.

Classiquement, deux types de réactions de méthylation de l'ADN sont décrites : les réactions de méthylation de novo et les réactions de méthylation de maintenance. Les réactions de méthylation de novo de l'ADN sont équivalentes à l'ajout de groupements méthyles (CH₃) sur les cytosines des dinucléotides CpG localisés sur les 2 brins d'ADN. Ce type de réaction est principalement à l'origine de l'hyperméthylation des gènes rencontrés dans le cancer ou encore de la reprogrammation épigénétique survenant au cours de l'embryogenèse et de la gamétogenèse (18-20). Les réactions de méthylation de maintenance de l'ADN sont équivalentes à l'ajout d'un groupement méthyle (CH₃) sur la cytosine d'un dinucléotide CpG localisé sur le brin néo-synthétisé de l'ADN (suite à la réplication de l'ADN) et étant en regard d'un dinucléotide CpG méthylé sur le brin parental.

La méthylation de l'ADN est dite « épigénétique » parce qu'elle module l'activité du génome sans en affecter directement la séquence. Elle est localisée dans des régions génomiques spécifiques au sein de dinucléotides CpG. (21)

Le groupe CH₃ est apporté par le S-Adenosyl Méthionine (SAM) fourni dans l'alimentation.(1)(Figure 7)

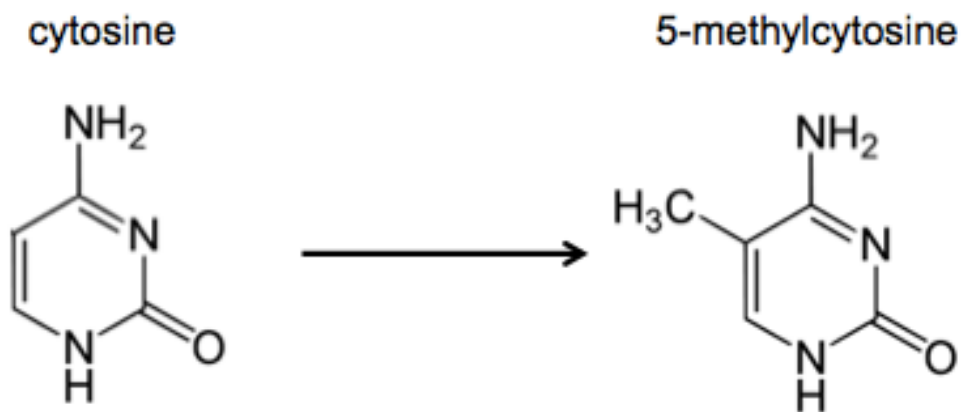


Figure 7 : Structure chimique du Cytosine et 5-méthylcytosine(22).

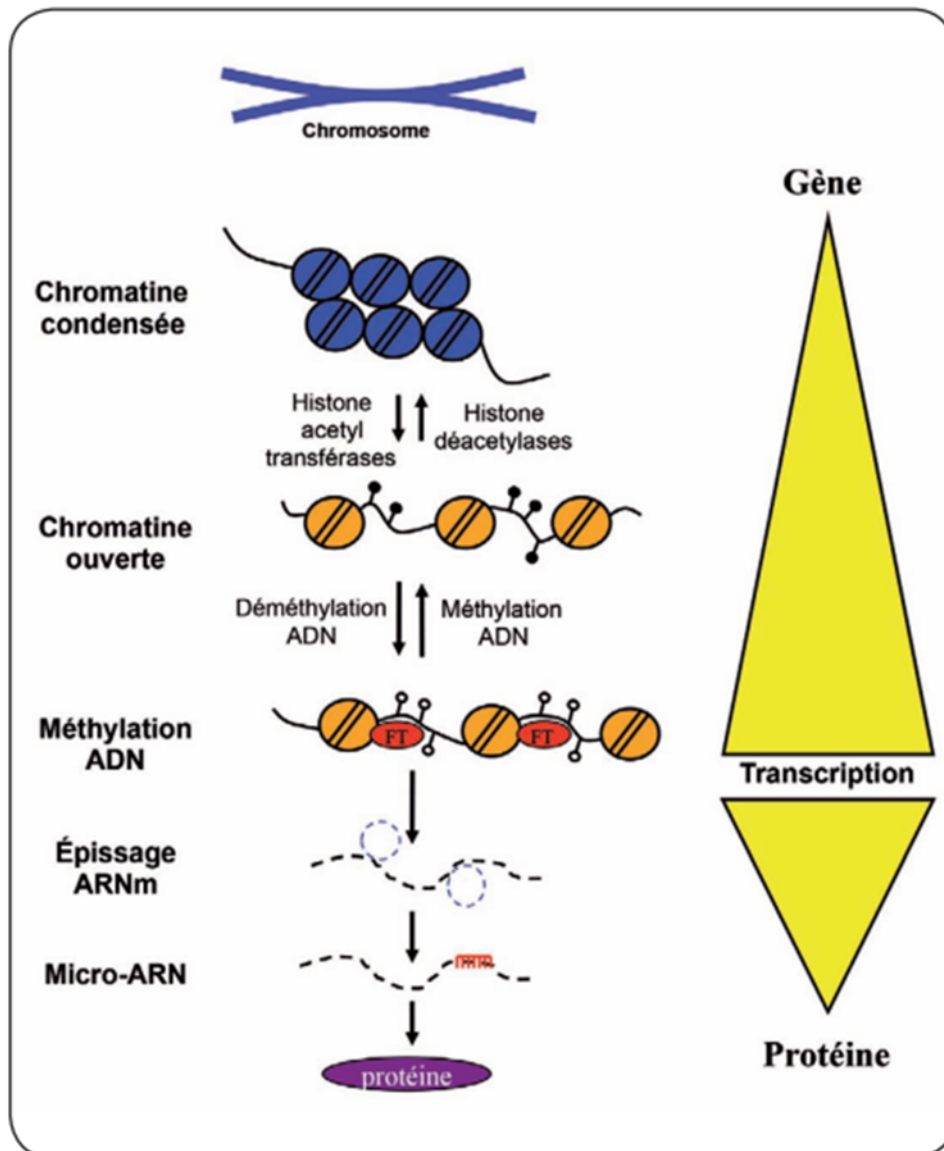
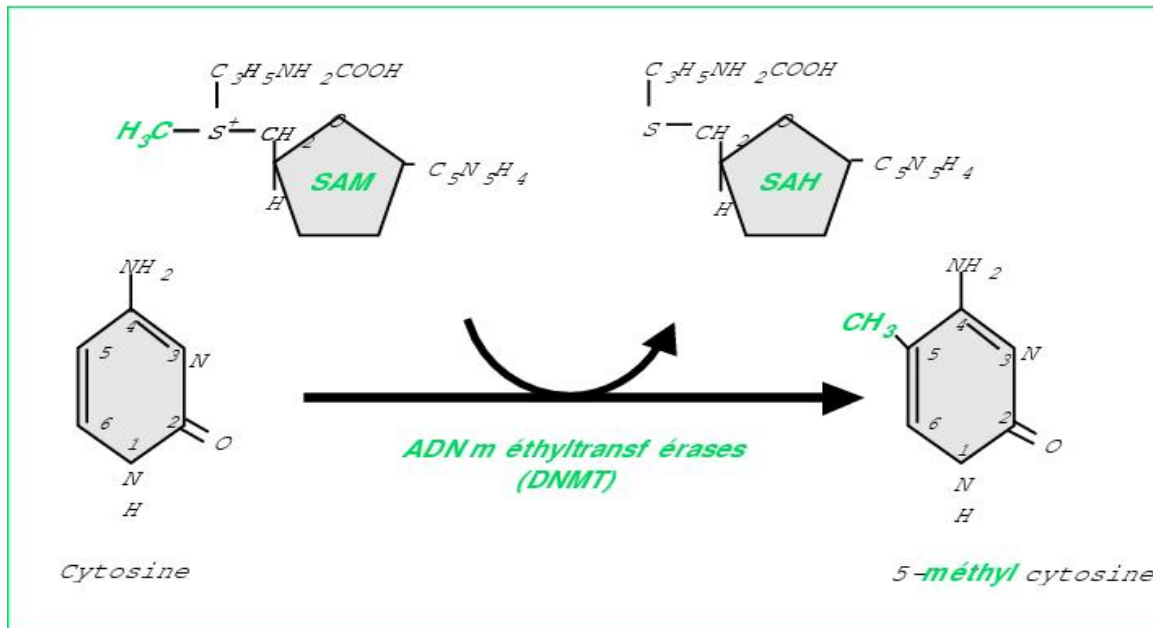


Figure 8 : Rôle de la méthylation et la déméthylation de l'ADN dans le processus épigénétique.(23). Le contrôle de la transcription s'exerce à plusieurs niveaux : (1) l'ouverture et la fermeture de la chromatine, (2) la déméthylation et la méthylation de l'ADN, (3) l'épissage des ARNm, et (4) la dégradation des ARNm par les micro-ARN. FT : facteur de transcription.

I -4-1-1 Méthylation par les méthyltransférases de l'ADN

Des progrès marquants ont récemment été obtenus grâce à l'identification des enzymes qui catalysent la réaction de transfert de résidus méthyls sur les cytosines: les méthyl- transférases de l'ADN (Dnmt).(24) Fondé sur des critères d'homologie de séquences, cette famille était à l'origine composée de cinq membres : Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b, Dnmt3L et Dnmt2.(24)

Toutes ces enzymes adoptent le même mécanisme catalytique : Après la reconnaissance du substrat, la cytosine ciblée est basculée hors de la double hélice d'ADN, ensuite, l'enzyme forme un complexe covalent avec le carbone 6 de la cytosine. Le transfert du groupement méthyle du cofacteur S-adénosylméthionine sur la position C5 activée permet la formation d'une 5-méthylcytosine et la libération de la S-adénosylhomocystéine(25)(Figure 9).



SAM : S-adenosylméthionine

SAH : S-adenosylhomocysteine

Figure 9 : La réaction chimique de méthylation de l'ADN (26). Des enzymes (ADN méthyltransférases ou DNMT) assurent l'addition d'un groupement méthyl-CH₃ à partir d'un donneur, la S-adenosyl-méthionine (SAM). Les produits de la réaction sont une cytosine méthyliée et une molécule de S-adenosyl-homocystéine (SAH) .

De plus, ces enzymes chimériques interagissent avec les histone-désacétylases (HDAC) et leur effet répresseur est levé par un inhibiteur spécifique des HDAC, la trichostatine A (27, 28).

Un nouveau concept émerge de ces observations, quant aux fonctions des Dnmt (ADN méthyltransférases) : ce sont des protéines multifonctionnelles qui jouent des rôles cellulaires complémentaires et/ou additionnels à leur capacité de méthyler l'ADN.

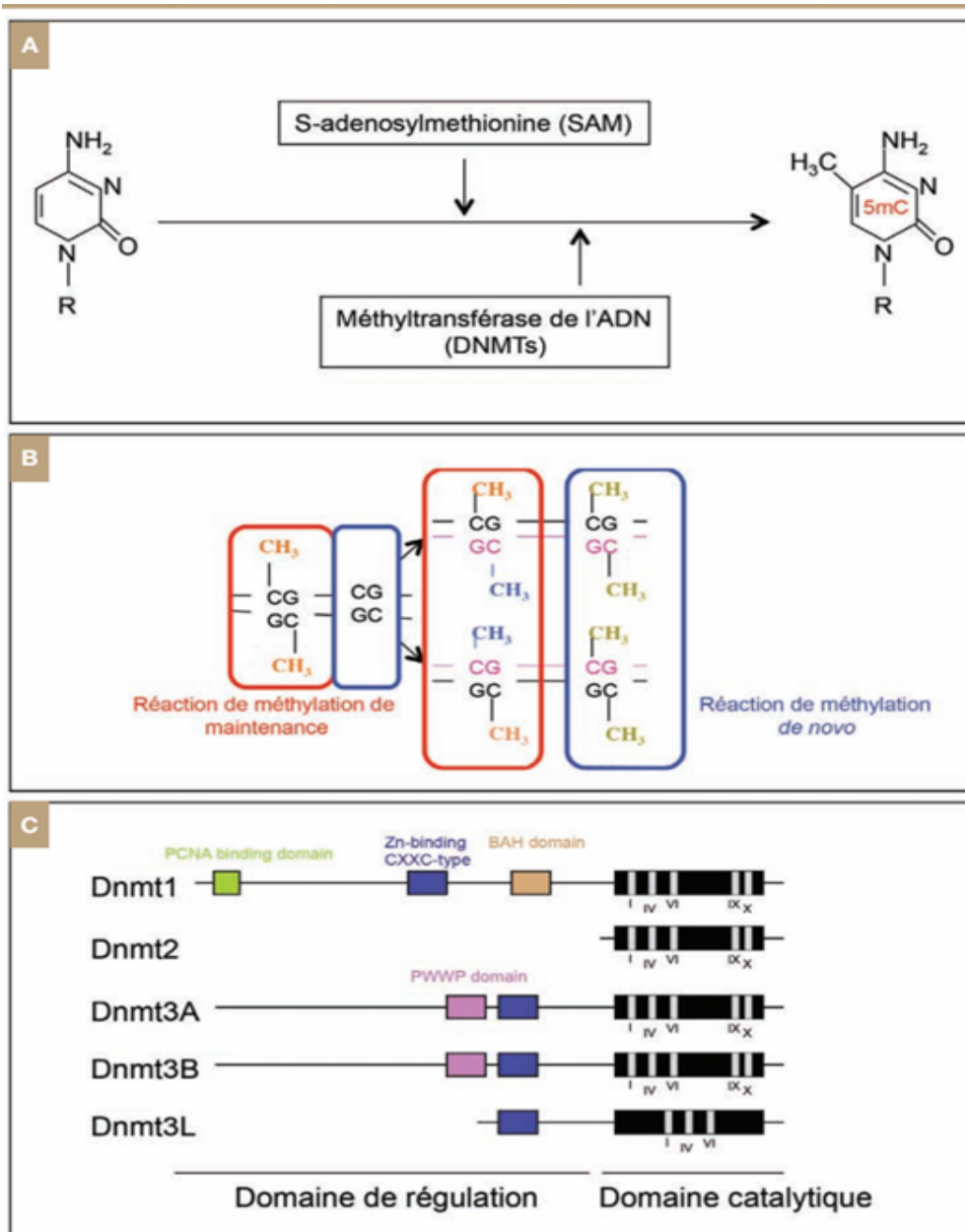
Les Dnmts des mammifères possèdent deux domaines principaux : une région N-terminale de taille variable qui possède des fonctions de régulation, et une région C-terminale catalytique (29).

La partie N-terminale guide la localisation nucléaire des enzymes et permet des interactions avec d'autres protéines, l'ADN et la chromatine. Le domaine catalytique C-terminal est hautement conservé et également présent au sein des (cytosine-5)-méthyltransférases de l'ADN des procaryotes (Figure 10) (30, 31).

Chez les mammifères, la méthylation de l'ADN se produit principalement sur les résidus cytosines de dinucléotides palindromiques 5'-CG-3', appelés dinucléotides CpG, et occasionnellement dans un contexte non-CpG au sein de nucléotides 5'-CHG-3' et 5'-CHH-3' où H = A, C ou T (32, 33). La localisation des îlots CpG au niveau des promoteurs et à proximité du site d'initiation de la transcription, révèle l'importance de la méthylation de l'ADN dans la régulation de l'expression des gènes.

Dans le génome humain, approximativement 70 % de l'ensemble des dinucléotides CpG sont méthylés (34, 35). Quelques îlots CpG échappent en général à la méthylation (36, 37). En effet, dans les cellules somatiques, la plupart des îlots CpG restent non-méthylés indépendamment de l'état d'expression des gènes (24, 38) (39).

La méthylation des sites CpG ne s'effectue que sur certains sites ciblés et induit la formation de profils de méthylation tissus- et cellules-spécifiques. Leur caractérisation permet d'établir une carte des cytosines méthylées, ou méthylome, qui constitue l'empreinte spécifique d'une cellule, d'un tissu ou d'un organisme



DNMT : ADN méthyltransférases BAH : Bromo-adjacent homology PCNA : Proliferating cell nuclear antigen

Figure 10 : Méthylation et ADN méthyltransférases(20). (A) : Schéma de la modification chimique d'une base cytosine par ajout d'un groupement méthyle (CH₃). Il y a un groupement donneur de méthyle (SAM) et une enzyme qui ajoute ce groupement méthyle à la Cytosine (DNMT).

(B) : Représentation schématique de la méthylation de maintenance et de la méthylation de novo médiées par les DNMTs sur les dinucléotides CpG. (C) : Comparaison des différents domaines portés par les DNMTs

A- DNMT1

La protéine DNMT1 fut la première DNMT humaine clonée et caractérisée biochimiquement (20, 40). Cette enzyme affiche une préférence de liaison sur l'ADN hémiméthylée et se retrouve localisée au niveau des loci de réplication de l'ADN (20, 41). Ces 2 propriétés expliquent donc pourquoi la protéine DNMT1 est considérée comme étant l'enzyme majoritairement impliquée dans les réactions de maintenance de méthylation de l'ADN. Différentes analyses de mesure d'activité méthyltransférase de maintenance montrent que le DNMT1 méthyle 30-40 fois plus un substrat d'ADN hémiméthylé qu'un substrat d'ADN non-méthylé (20, 42). Toutefois, le DNMT1 peut aussi catalyser des réactions de méthylation de novo (20, 43).

B- DNMT2

La protéine initialement clonée par Yoder et Bestor (1998) fut nommée DNMT2 en raison de sa forte homologie de séquence avec les autres méthyltransférases.(20, 42, 44). Néanmoins, cette protéine n'affiche pas d'activité méthyltransférase (20, 45). De ce fait, son rôle dans la méthylation de l'ADN demeure très discuté. Ce point est renforcé par le fait que son niveau d'expression est faible dans de nombreux tissus, et que l'inactivation du gène DNMT2 au sein de cellules souches embryonnaires de souris n'affecte pas le niveau global de méthylation de l'ADN (45).. En 2006, Goll et al. décrivent que DNMT2 est une méthylase des ARNt (20, 46)

C- DNMT3s

Chez les mammifères, trois membres composent la famille des DNMT3 : DNMT3A, DNMT3B et DNMT3L (20, 47). Les DNMT3A et DNMT3B sont

des méthyltransférases actives responsables de l'impression des profils de méthylation de l'ADN lors du développement, de la gamétogenèse et/ou encore lors de processus pathologiques comme la cancérogenèse. La protéine DNMT3L est catalytiquement inactive, mais fonctionne comme un régulateur de l'activité des DNMT3A et DNMT3B (20, 48, 49). Alors que DNMT1 est classiquement considérée comme étant l'actrice majeure des réactions de maintien de la méthylation de l'ADN, DNMT3A et DNMT3B sont considérées comme étant les deux principales DNMTs catalysant les réactions de méthylation de novo (20, 42). Ainsi, la littérature montre que DNMT3A catalyse avec 3 fois plus d'efficacité la méthylation d'un substrat d'ADN non-méthylé que hémiméthylés (20, 50).

I -4-1-2 Autres mécanismes de méthylation de l'ADN

A-Via des petits ARN ou RNA-directed DNA methylation

Le processus de mise sous silence de gènes dirigée par des petits ARN est un processus bien documenté chez les plantes et eucaryotes inférieurs (51) (Figure 11). En effet, ces organismes ont la capacité d'utiliser des petits ARN interférents connus sous le nom de siRNA (small interfering RNA) pour guider la machinerie de méthylation des histones. La machinerie dite de RNA-directed DNA methylation fait aussi intervenir de nombreuses protéines telles que Dicer, des protéines de la famille argonaute (AGO), des méthyltransférases DRM1 et DRM2, ou encore par exemple des DNA-directed RNA polymerases (NRPE1, NRPD1,...)(20, 52, 53). En 2004 et 2007, des travaux montrent que la transformation de cellules humaines par un siRNA ciblant la région promotrice d'un plasmide rapporteur induit la mise en silence de ce rapporteur via un processus de méthylation (20, 54, 55). En 2010, les travaux de Schmitz et al.

montrent que les pRNA (promoter-associated RNA) peuvent interagir de manière site spécifique avec l'ADN de façon à induire la formation de triplex DNA-RNA qui sont ensuite capables d'agir comme une plate-forme permettant le recrutement de la DNMT3B et donc un processus de méthylation de l'ADN (56). Enfin, le fait que DNMT1 forme des complexes stables avec l'ARN et interagisse avec des RNA-binding proteins suggère que cette enzyme pourrait jouer un rôle dans le processus de « RNA-directed DNA methylation » (57)

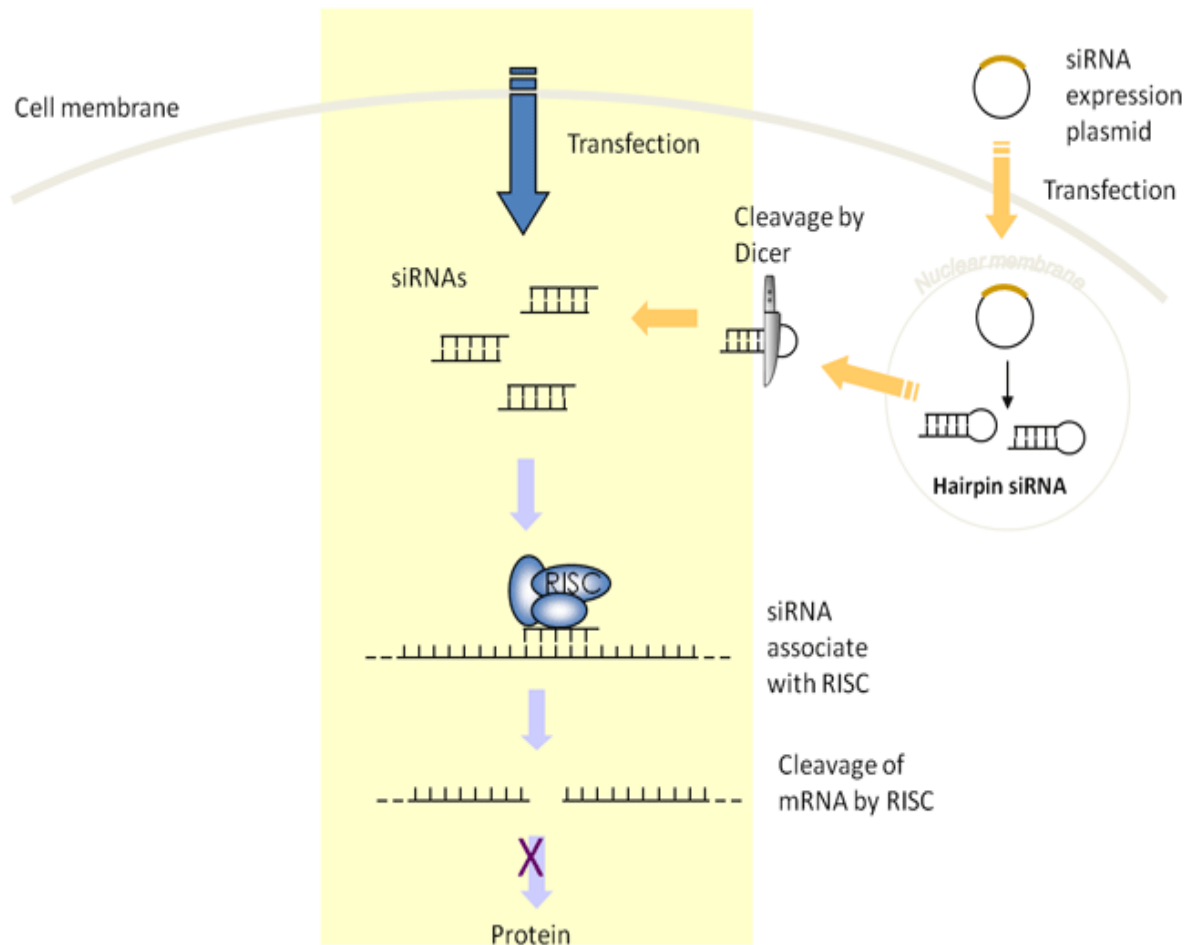
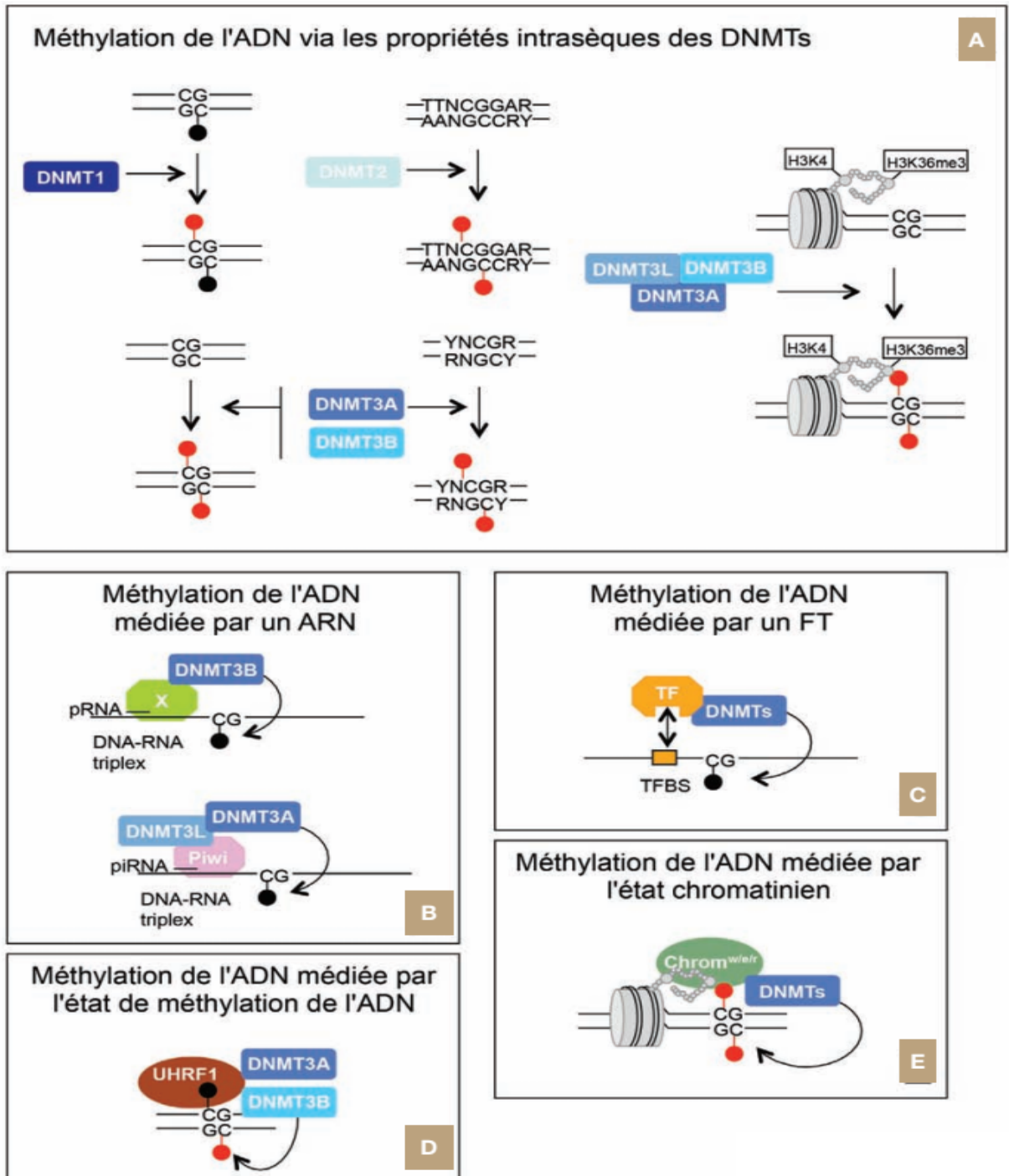


Figure 11 : Schéma du principe de l'interférence ARN(58). Les siRNA sont reconnus dans le cytoplasme de la cellule par un complexe protéique, nommé complexe RISC (RNA Induce Silencing Complex). Celui-ci s'active en libérant le brin complémentaire de l'ARN ou brin sens. Le complexe activé reconnaît son transcrite cible, un ARN messager, par complémentarité des bases. Ce système de reconnaissance assure la haute spécificité du mécanisme. Une fois la cible liée, l'endonucléase Argonaute (Ago), appartenant au complexe RISC, coupe le transcrite au niveau du site de reconnaissance. Les deux morceaux du transcrite clivé par Ago sont rapidement dégradés via leurs extrémités par des exonucléases. La transfection de petits ARN interférents dans les cellules a donc pour conséquence la destruction spécifique des ARN messagers ciblés, empêchant toute nouvelle traduction de la protéine codée par ces ARN messagers.

B-Autres mécanismes de méthylation (Figure 12)



DNMT : ADN méthyltransférases TF : Facteur de transcription

UHRF1 : Ubiquitin Like With PHD And Ring Finger Domains 1

Figure 12 : Différents mécanismes de méthylation d'ADN(20). A. La DNMT1 va méthyler le brin néosynthétisé par reconnaissance de la méthylation du brin mère. La DNMT2 méthyle les CpG présents au sein d'une séquence spécifique (TTNCGGAR). La DNMT3L, capable de se lier à un H3K4 non-méthylé, va conduire les DNMT3A et 3B sur le site lié à cette marque histonique et favoriser ainsi la méthylation des CpG à proximités. Ce ciblage est renforcé par le fait que la DNMT3A et 3B sont aussi capables de reconnaître cette marque, ainsi que d'autres comme H3K36me3.

B. Des petits ARN (piwiRNA) vont, en ciblant leurs séquences spécifiques, entraîner le recrutement de DNMT3L et 3A sur ce site et ainsi médier la méthylation des CpG avoisinants. On retrouve la même chose avec un autre type d'ARN, le pRNA (promoter-associated RNA) qui lui va entraîner le recrutement de DNMT3B.

C. L'interaction entre un facteur de transcription et une DNMT va permettre une méthylation au niveau du site consensus reconnu par le facteur de transcription (TFBS).

D. Les DNMTs sont capables d'interagir avec des protéines qui reconnaissent un état spécifique de méthylation de l'ADN. Ainsi une protéine comme UHRF1 (qui reconnaît préférentiellement les héli-mCpG) va adresser les DNMTs spécifiquement via son interaction avec ces dernières.

E. Les DNMTs vont être capables d'interagir avec des protéines de modification de l'état chromatinien (« chromatin readers, erasers ou writers ») et ainsi induire la méthylation au niveau des sites reconnus par ces protéines

I -4-2 Déméthylation de l'ADN

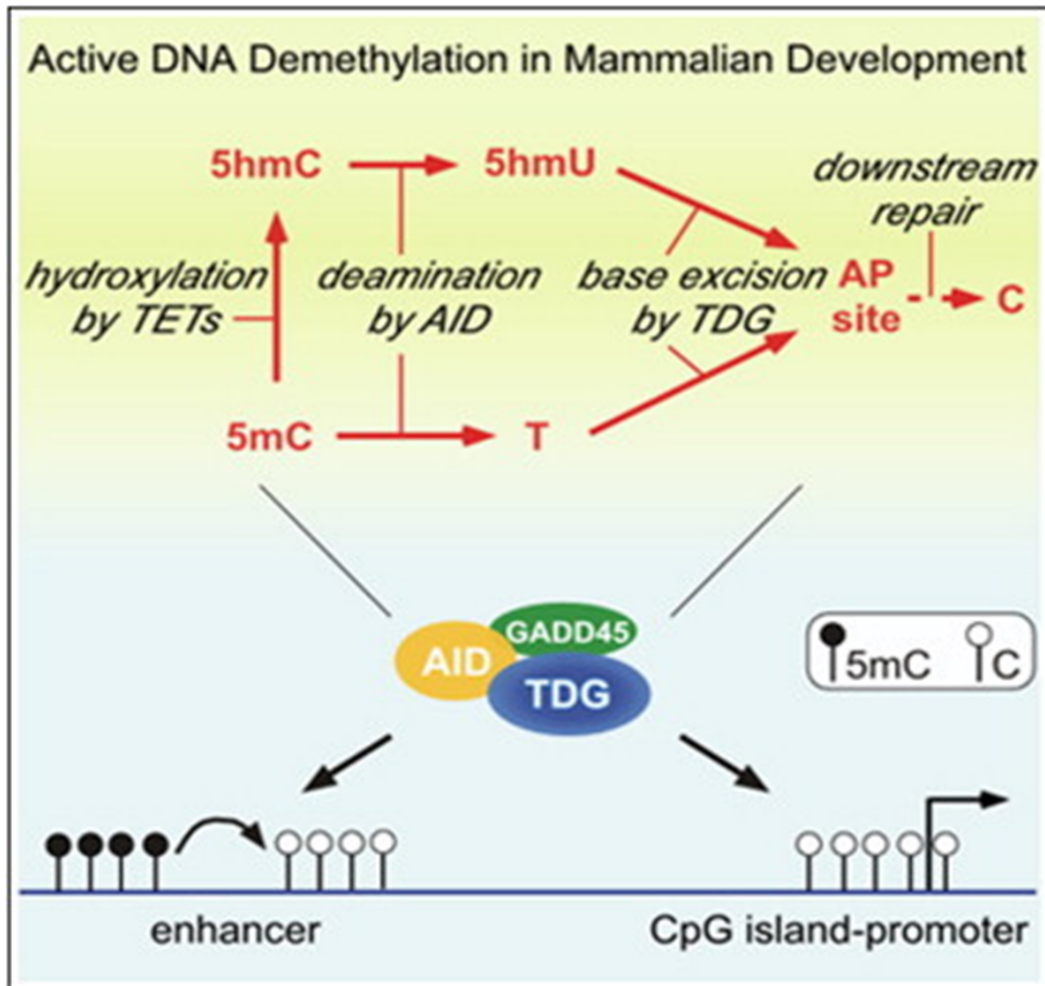
Plusieurs mécanismes moléculaires aboutissant à la déméthylation de l'ADN ont été mis en évidence [48, 49]. De manière classique, la littérature distingue deux types de mécanismes de déméthylation de l'ADN : la déméthylation passive et la déméthylation active.

I -4-2-1 Déméthylation passive de l'ADN

La déméthylation passive de l'ADN est liée à un manque de maintien de la méthylation de l'ADN suite à la réplication de l'ADN. Ainsi, une perte d'expression ou d'activité de la protéine DNMT1 (ADN méthyltransférase) et/ou l'absence/ diminution de formation d'un complexe impliquant la protéine DNMT1 sont des processus conduisant au fil des générations/divisions cellulaires à l'obtention d'un ensemble de cellules dont l'ADN est hypométhylé. (20, 59, 60).

I -4-2-2 Déméthylation active de l'ADN

La déméthylation active de l'ADN est un processus indépendant du cycle cellulaire et de la réplication de l'ADN, et résulte de plusieurs réactions enzymatiques successives. (Figure 13)



5mc : 5-méthylcytosine. 5hmc : 5-hydroxyméthylcytosine. 5 hmu : 5-hydroxyméthyluracil.

AID : Activation-induced cytidine deaminase TDG : Thymine DNA Glycosylase

GADD45 : Growth Arrest and DNA Damage

Figure 13 : Déméthylation de l'ADN (61). L'inactivation catalytique de l'enzyme de réparation de l'ADN thymine ADN glycosylase (TDG) conduit à la létalité embryonnaire chez la souris. Le TMD est nécessaire pour le recrutement de promoteurs p300 à l'acide rétinoïque (AR), la protection des îlots CpG contre l'hyperméthylation et la déméthylation active de promoteurs et d'activateurs régulés spécifiquement pour le développement hormonal. Le TDG interagit avec la désaminase AID et la protéine de réponse aux dommages GADD45a. Ces résultats soulignent le double rôle du TDG dans la promotion des états épigénétiques durant le développement et suggèrent un mécanisme en deux étapes pour la déméthylation de l'ADN chez les mammifères, par lequel la 5-méthylcytosine et la 5-hydroxyméthylcytosine sont respectivement désaminées par la AID en thymine et 5-hydroxyméthyluracile. suivi de la thymine médiée par TDG et de la réparation de l'excision au 5-hydroxyméthyluracile.

A-Déméthylation par hydroxylation et oxydation.

Cette voie de déméthylation de l'ADN fait intervenir les enzymes de la famille Ten-eleven-translocation (TET) (20) (62). Ces protéines catalysent la conversion des 5-méthylcytosine (5mC) en 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC), puis des oxydations itératives peuvent ensuite aboutir à la formation de 5-formylcytosine (5fC) et de 5-carboxycytosine (5caC).

Ces 2 dernières bases peuvent ensuite être éliminées par l'action de l'enzyme TDG (thymine DNA glycosylase) et du système BER (base excision repair) qui vont reconnaître un désappariement

B-Déméthylation par hydroxylation et déamination

Cette voie de déméthylation de l'ADN fait intervenir les enzymes de la famille TET (Ten-eleven-translocation) qui vont catalyser la conversion des 5-méthylcytosine (5mC) en 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC). Puis, les 5hmC vont ensuite être déaminées par les protéines AID/APOBECs. Cela génère l'apparition de 5-hydroxyméthyluracile (5hmU) et donc de mésappariements U/G (U : URACILE G : GUANINE) qui seront pris en charge par les protéines SMUG1/TDG et le système BER (base excision repair). (20, 63)

C-Déméthylation par déamination

Les 5mC peuvent directement être prises en charge par les protéines AID/APOBEC pour être désaminées ce qui conduit à la mise en place de mésappariement T/G (T: THYMINE G : Guanine) que les protéines TDG (thymine DNA glycosylase) ou MBD4 (Methyl-CpG Binding Domain 4) vont reconnaître, induisant ainsi la formation de sites abasiques (un emplacement de

l'ADN où la base (purine ou pyrimidine) est manquante) que le système BER répare en incorporant une cytosine non modifiée.

D- Déméthylation impliquant les protéines DNMT3A et DNMT3B

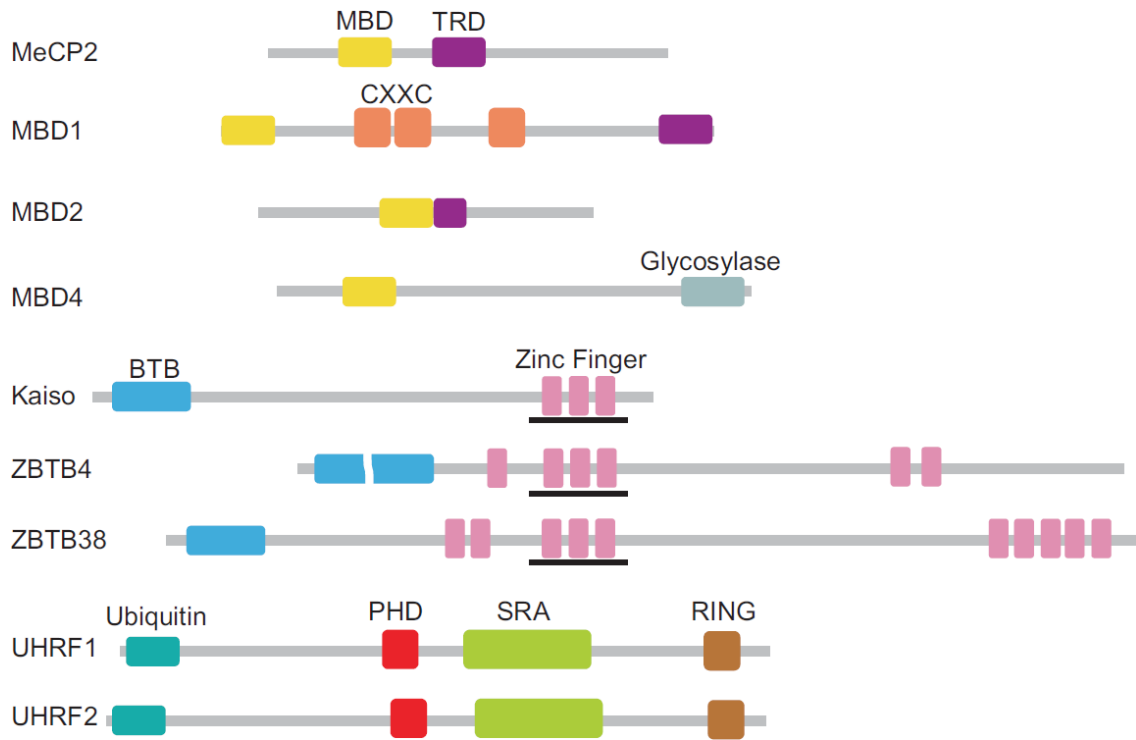
Plusieurs publications suggèrent que les DNMTs (ADN méthyltransférase) puissent être sous certaines conditions impliquées dans la déméthylation active de l'ADN. Les travaux de Métivier et al. (2008) et de Kangaspeska et al. (2008) suggèrent que les DNMT3A et DNMT3B possèdent une activité déaminase et proposent que ces deux enzymes seraient impliquées dans une voie cyclique de déméthylation-méthylation dynamique (20, 64, 65). Les travaux de Chen et al. (2013) indiquent par ailleurs que DNMT1, DNMT3A et DNMT3B peuvent aussi agir comme des déméthylases actives de l'ADN dans un contexte Ca²⁺/redox-dépendant (20, 66).

I -4-3 Modules de reconnaissance des CpG méthylés

La méthylation de l'ADN est associée à une inhibition de la transcription. Deux mécanismes complémentaires semblent être impliqués dans ce phénomène (67) (25, 36). D'une part, lorsqu'elles sont présentes au niveau de leur site de reconnaissance, les marques de méthylation peuvent directement prévenir la liaison de facteurs de transcription (68, 69). D'autre part, la méthylation de l'ADN crée des sites de liaison spécifiquement reconnus par les protéines se liant à l'ADN méthylé, les MBPs ("methyl-binding protein") (Figure14). Ces protéines recrutent des complexes de remodelage de la chromatine qui contiennent des enzymes de modifications post-traductionnelles des histones, des enzymes responsables de la méthylation de l'ADN et des corépresseurs transcriptionnels, qui concourent à l'établissement de l'hétérochromatine. Cette

zone devient alors inaccessible aux complexes de transcription, empêchant ainsi l'expression des gènes (70).

Chez les mammifères, les sites CpG méthylés sont reconnus par au moins trois familles de protéines MBPs ("methyl-binding protein") : la famille de protéines contenant un domaine de reconnaissance des CpG méthylé MBD ("methyl-CpG binding domain"), la famille de protéines contenant des doigts de zinc, et la famille de protéines contenant le domaine SRA ("SET and RING Associated domain") (25, 36, 67). Actuellement, grâce à des homologies de séquences, 16 MBPs ont été identifiées et réparties dans ces trois familles (67). Chaque famille emprunte un mécanisme différent pour interagir avec l'ADN méthylé ou ses composants afin de réguler l'expression des gènes et de maintenir ou altérer l'architecture de l'ADN.



MBD : Methyl-CpG binding domain containing. TRD : T cell receptor delta locus

BTB : Bric-a-Brac/Tramtrack/Broad PHD : HIF prolyl hydroxylase

Figure 14 : Représentation *schématique des principales protéines humaines MBPs liant l'ADN méthylé (29)*

I -5 Modifications post-traductionnelles des histones

Grâce à leur domaine C-terminal globulaire, les protéines histones forment le cœur des nucléosomes, l'unité de base de la chromatine. Leur extrémité N-terminale émergeant de la surface des nucléosomes est la cible privilégiée de nombreuses modifications covalentes post-traductionnelles telles que l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation, l'ubiquitinylation ou encore la sumoylation(71, 72).

Ces modifications constituent un processus clé dans la régulation épigénétique puisqu'elles vont permettre de moduler l'expression des gènes en influençant directement l'accessibilité de la chromatine ou en créant des sites de liaison spécifiques pour d'autres protéines ou des complexes enzymatiques (72, 73).

Ainsi, selon le résidu concerné et le type de modification présente, les modifications des histones peuvent conduire à l'activation ou la répression de gènes. Les modifications des histones jouent donc un rôle important dans la régulation de la transcription. D'autre part, puisqu'elles affectent l'état de la chromatine, elles peuvent également influencer d'autres processus tels que la réparation de l'ADN(74) la réplication, la recombinaison et l'épissage alternatif(73, 74)

I -5-1 Acétylation des histones

L'acétylation des histones est un processus dynamique qui se produit sur les résidus lysines. Elle est gouvernée par deux familles d'enzymes antagonistes, les histones acétyltransférases (HATs) et les histones déacétylases (HDACs)(73).

A l'inverse des HATs, les HDACs annulent l'acétylation des résidus lysines en restaurant leur charge positive et en stabilisant l'architecture de la chromatine. Ainsi, les HDACs sont principalement associées à des complexes répresseurs. Contrairement aux HATs, ces enzymes sont peu spécifiques et peuvent déacétyler de multiples sites au sein des histones (73, 75)(Figure 15).

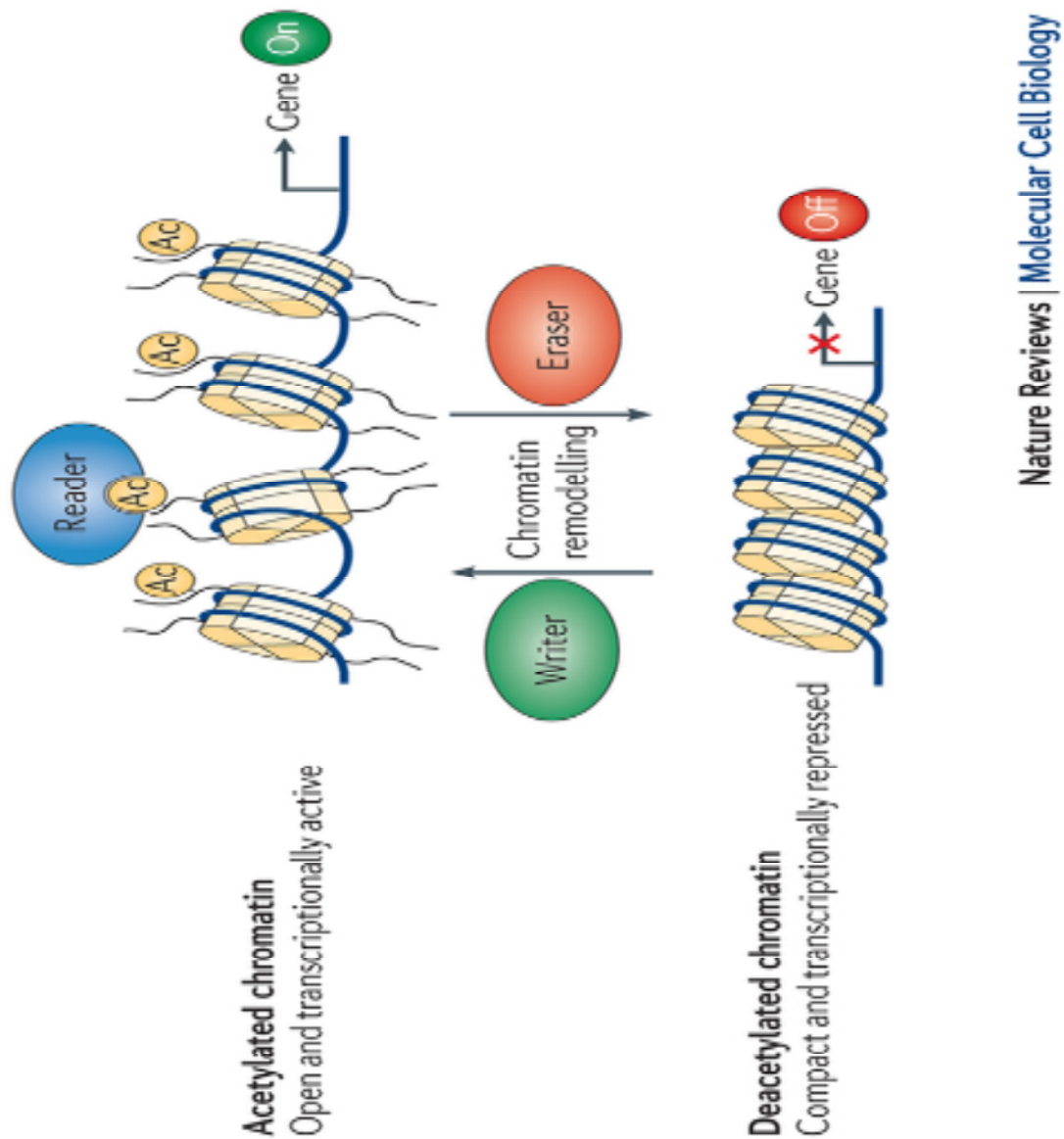


Figure 15 : L'acétylation des histones, la condensation de la chromatine et l'expression des gènes (69).

L'acétylation cible les résidus Lysine dans les queues amino-terminales des protéines de l'histone. Une chaîne de nucléosomes est représentée avec les queues saillantes lorsqu'elle est acétylée. L'acétylation des domaines de la queue inhibe le repliement des réseaux de nucléosomes dans les structures de chromatine secondaire et tertiaire, l'acétylation des histones H2B et H4 ayant le plus d'effet sur la formation de la structure tertiaire. Ainsi, l'acétylation des histones entraîne la décondensation de la chromatine. L'accès à des facteurs de transcription et à d'autres co-activateurs de transcription.(76)

I -5-2 Méthylation des histones

La méthylation des histones se produit sur les résidus lysines qui peuvent être mono-, di- ou tri-méthylés, ou sur les résidus arginines qui peuvent être mono- ou di-méthylés (symétriquement ou asymétriquement)(73).

Comme l'acétylation, la méthylation des histones est un processus dynamique qui requiert deux types d'enzymes antagonistes.

La méthylation des histones a lieu sur des résidus caractéristiques selon la spécificité de l'enzyme HMT (Histone méthyltransférase) qui est sensible au degré de méthylation préalable du résidu cible et le modifie d'un degré qui lui est propre (mono-, di- ou tri-méthylation)(73).

Contrairement à l'acétylation, la méthylation des histones n'altère pas la charge de la protéine histone et n'a donc pas d'effet direct sur la structure de la chromatine (72, 77)

I -5-3 Autres modifications post traductionnelles des histones

Outre l'acétylation et la méthylation, les histones sont sujettes à de multiples autres modifications telles que la phosphorylation, l'ubiquitinylation,

la sumoylation, l'ADP- ribosylation ou la biotinylation, et de nouveaux types de modifications post-traductionnelles sont découverts régulièrement

I -5-4 Code histone

Les histones subissent des modifications post-traductionnelles sur divers sites simultanément. Collectivement, ces modifications constituent un "code histone" permettant de définir la structure et la fonction d'une région de la chromatine (8, 78). En effet, au sein du cœur d'histones formant le nucléosome, chaque modification peut induire ou inhiber d'autres modifications post-traductionnelles. Cette communication entre les modifications des histones peut avoir lieu en *cis*, c'est-à-dire sur la même histone (79, 80), ou en *trans*, lorsqu'elle entraîne une modification sur un résidu d'une autre protéine histone (81, 82). D'autre part, cette collaboration peut fonctionner sur un même nucléosome ou s'établir entre deux nucléosomes différents (83). La communication entre les diverses modifications des histones peut se produire via de multiples mécanismes : des modifications ciblant le même résidu peuvent entraîner un antagonisme compétitif ou une modification peut être sous la dépendance de la modification préalable d'un résidu spécifique(84) ; la liaison d'une protéine sur un résidu modifié particulier peut être perturbée par une modification adjacente (85). L'activité d'une enzyme peut être affectée par la modification préalable de son substrat (86); plusieurs modifications peuvent coopérer afin de recruter des facteurs spécifiques qui les reconnaissent simultanément (72, 87)

Ainsi, les modifications post-traductionnelles individuelles ou combinées des histones constituent des patrons d'information interprétés par de larges complexes multiprotéiques qui contribuent au remodelage de la chromatine et à l'établissement de la transcription (74, 77)

I -6 Relation entre méthylation de l'ADN et modification post-traductionnels de l'histone

Les travaux initiaux d'A. Bird et A. Wolffe ont révélé une relation mécanistique entre la méthylation de l'ADN et une modification post-traductionnelle de la chromatine bien connue, la désacétylation des histones. Ces travaux ont montré que les répresseurs à domaine MBD (*methyl-CpG-binding domain*), qui se fixent spécifiquement sur l'ADN méthylé, sont capables de recruter les histone-désacétylases (HDAC) au niveau des séquences

génomiques méthylées, ce qui a pour effet de désacétyler les histones et de maintenir une structure condensée de la chromatine, réprimant ainsi la transcription (21). Les protéines Dnmt1, Dnmt3a et Dnmt3b, répriment activement la transcription lorsqu'elles sont fusionnées à un domaine de liaison à l'ADN (27, 28). Les Dnmt verrouillent l'expression génique. Étonnamment, l'effet répresseur des Dnmt associées aux HDAC peut s'exercer indépendamment de leur activité méthyltransférase.

La méthylation de l'ADN est réversible selon soit une déméthylation passive (la DNMT de maintien ne fonctionne pas : à chaque mitose, il y a une perte progressive de l'information épigénétique), soit par déméthylation active.

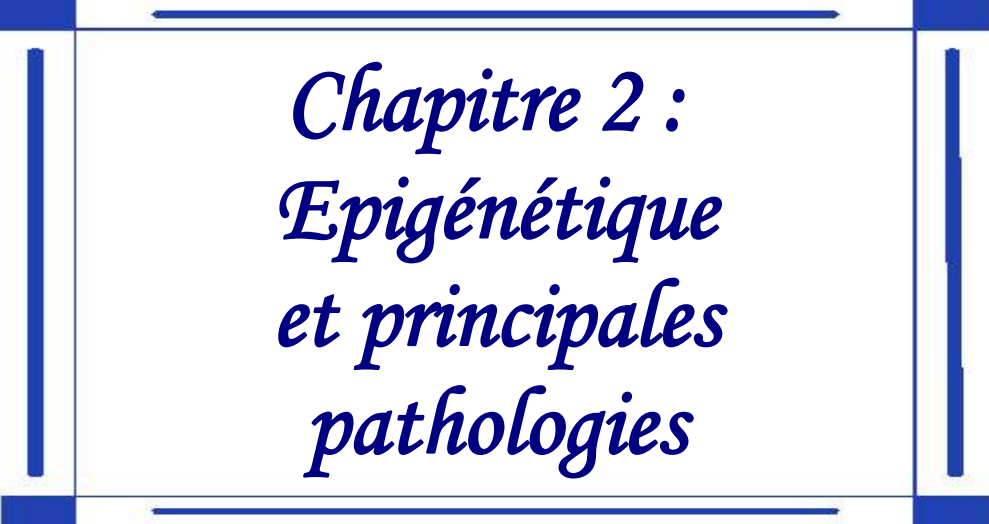
Des travaux très récents révèlent que l'inhibition de la transcription résulte à la fois de la méthylation de l'ADN et d'un type de modification de la chromatine nouvellement caractérisé, la méthylation des histones. Cette modification post-traductionnelle des histones, et en particulier de la lysine 9 de l'histone H3, s'avère fondamentale pour la répression de l'expression génique (21, 88).

De plus, des mutations de ces gènes qui affectent l'activité de méthylation des histones induisent également des défauts de la méthylation de l'ADN (21, 89, 90). La méthylation de l'ADN est dépendante de la méthylation des histones. Notons que la relation inverse semble également vraie, c'est-à-dire que la méthylation de l'ADN pourrait faciliter la méthylation des histones. Des expériences d'immunoprécipitation de la chromatine (ChIP) réalisées sur des cellules inductibles pour le répresseur MeCP2 (Methyl-CpG-binding protein 2) qui se fixe spécifiquement sur l'ADN méthylé, indiquent que la présence de MeCP2 est requise pour la méthylation de la lysine 9 de l'histone H3.(21, 91). Les récents développements mentionnés ci-dessus suggèrent que le verrouillage de la transcription par méthylation de l'ADN est intimement connecté au remodelage de la chromatine par des enzymes de modification des histones. Ces données permettent l'ébauche d'un modèle de répression de la transcription (21).

I -7 ARN non codants

Il existe plusieurs classes d'ARN : les ARN messagers, les ARN de transfert, les ARN ribosomiaux et les ARN non codants (ARNnc). Ces derniers jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'expression des gènes et plus largement dans les fonctions cellulaires majeures comme la prolifération et la différenciation des cellules. Parmi les ARN non codants, on identifie deux grandes catégories : les siARN (*small interfering ARN*) et les miARN (*micro-ARN*). Ces deux classes d'ARNnc ont une fonction commune (interférence avec la transcription ou la traduction) mais une biogenèse différente. Les siARN dérivent de longues séquences d'ARN double brin ultérieurement fragmentées

en courtes séquences de 21 à 23 nucléotides. Les miARN dérivent chacun de longues séquences d'ARN simple brin (jusqu'à 1000 nucléotides) ayant une conformation en épingle à cheveu dont la maturation par l'action de différentes enzymes conduit à un ARN simple brin de 18 à 23 nucléotides. Ces ARNnc conduisent à une dégradation de l'ARNm cible par hybridation puis dégradation du complexe ARNnc/ARNm cible ou bien par inhibition de la traduction. Les miARN sont de découverte plus récente. A ce jour, plusieurs centaines d'ARN non codants dont certains ont été impliqués dans la pathogénie des maladies auto-immunes.(92)



*Chapitre 2 :
Epigénétique
et principales
pathologies*

Depuis les années 1980, le progrès scientifique a permis de démontrer des liens entre l'épigénétique et plusieurs pathologies

Les anomalies épigénétiques contribuent au développement et à la progression de maladies humaines, en particulier les cancers. Les processus épigénétiques interviennent en effet dans la régulation de nombreux événements tels que la division cellulaire, la différenciation (spécialisation des cellules dans un rôle particulier), la survie, la mobilité et autres événements.

L'altération de ces mécanismes favorisant la transformation des cellules saines en cellules cancéreuses. Toute aberration épigénétique peut être impliquée dans la cancérogenèse. Certains syndromes héréditaires résulteraient eux-aussi de modifications dans les gènes codant pour la machinerie épigénétique.

Par ailleurs, le rôle de l'épigénétique est soupçonné et très étudié dans le développement et la progression de maladies complexes et multifactorielles, comme les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, Huntington) ou métaboliques essentiellement l'obésité et le diabète de type 2.

L'étude de l'organisme humain a permis d'identifier la structure responsable de l'établissement des différents phénotypes humains : le gène, ce dernier peut se présenter en différents états : Actif ou inactif, allumé ou éteint, exprimé ou réprimé : différents champs sémantiques sont couramment utilisés pour définir l'état d'un gène. Le gène est dit actif/allumé/exprimé lorsque cette synthèse protéique a lieu. Sinon, il est inactif/éteint/réprimé.

Les marques épigénétiques, bien que réversibles, sont transmissibles au cours des divisions cellulaires. Ce phénomène est particulièrement important au cours du développement embryonnaire. Au sein de l'embryon, les cellules sont au départ toutes identiques. Elles vont rapidement recevoir des signaux très orchestrés les conduisant à activer ou inactiver certains de leurs gènes pour se différencier en telle ou telle lignée cellulaire et construire l'organisme. Les marques épigénétiques alors mises en place doivent se transmettre au cours des divisions cellulaires, pour qu'une cellule de foie reste une cellule de foie et une cellule osseuse une cellule osseuse.

Actuellement, on peut obtenir la séquence d'un génome complet, il est aussi possible de connaître l'ensemble des modifications épigénétiques qui le caractérise : on parle d'épigénome. C'est ce type d'approche qui permettra de mieux appréhender l'implication de l'épigénétique dans les maladies humaines.

Le principal objectif de ce chapitre est d'étudier les pathologies dont les caractéristiques voire le développement sont étroitement liées à l'épigénétique.

II-1 Epigénétique et cancer

Le cancer est une maladie aux étiologies multiples, aux stades évolutifs extrêmement variés, qui présente une composante génétique dominante. Un grand nombre de gènes qui ont une influence critique pour déterminer la croissance cellulaire, la différenciation, la plasticité métabolique et la mort par apoptose se trouvent altérés de manière irréversible en cas de cancer et, de ce fait, acquièrent une nouvelle fonction ; Soit ils deviennent des « oncogènes », soit ils perdent leur fonction initiale de « suppresseurs de tumeur ».

Des découvertes récentes ont révélé l'importance de plusieurs phénomènes « épigénétiques » qui avaient jusqu'alors été sous-estimés et qui ont la propriété d'être réversibles (93).

II-1-1 Cancer et méthylation de l'ADN

L'altération des profils de méthylation de l'ADN est l'une des dérégulations épigénétiques les plus caractéristiques des cellules cancéreuses (94, 95). Ainsi, au cours de la tumorigénèse, on observe progressivement une hypométhylation globale du génome avec une perte de 20 à 60 % des cytosines méthylées, accompagnée d'une hyperméthylation ciblée des îlots CpG au niveau de certains promoteurs (24). Les données épigénomiques accumulées depuis plusieurs années à partir de diverses classes de néoplasies humaines révèlent l'existence d'un profil d'hyperméthylation unique définissant chaque type de cancer(96, 97) (24, 98).

Dans certaines cellules cancéreuses, l'hypométhylation de l'ADN est principalement observée au niveau de régions génomiques pauvres en gènes telles que les séquences répétées, favorisant l'instabilité génomique, les translocations (82, 94, 95). Cependant, l'hypométhylation de l'ADN peut occasionnellement avoir lieu au niveau du site d'initiation de la transcription de promoteurs ne contenant pas d'îlots CpG. L'hypométhylation de ces sites pourrait être impliquée dans l'activation de proto- oncogènes. D'autre part, la méthylation spécifique de ces sites joue un rôle fondamentale dans la différenciation cellulaire et l'établissement de l'empreinte génomique parentale, leur hypométhylation entraînerait la perte de l'identité cellulaire favorisant ainsi l'apparition de cancers (24, 94, 95, 99). La dérégulation fréquente des profils de méthylation des "CpG island shores" observées dans les cellules cancéreuses

renforce davantage l'hypothèse d'altérations épigénétiques affectant la différenciation tissu-spécifique et augmentant le risque de cancer (100).

L'hyperméthylation de l'ADN observée dans le cancer est plus localisée et principalement présente au niveau des îlots CpG (78 %) (24). Ainsi, les cellules cancéreuses sont caractérisées par une hyperméthylation aberrante des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeurs généralement associée à la répression des gènes(101). Selon le type de tumeur on observe l'inactivation de gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (RB1 « rétinoblastome 1 », p16^{INK4A}), l'apoptose (DAPK1 « Death Associated Protein Kinase 1 », RASSF1A «Ras association domain-containing protein 1 »), la réparation de l'ADN (MLH1 «MutL Homolog 1 », BRCA1 «BREast CAncer gene1 ») ou d'autres processus cellulaires (94, 101).

L'apparition de profils de méthylation aberrants dans le cancer pourrait être expliquée par les altérations des nombreux acteurs de la méthylation de l'ADN. Ainsi, on observe la surexpression des Dnmts (ADN méthyltransférase) et leur mutation dans plusieurs types de cancers (94, 95, 102).

II-1-2 Cancer et modifications d'histone

Au cours de la tumorigenèse, outre l'altération des profils de méthylation de l'ADN, on observe des changements dans les modifications post-traductionnelles des histones qui affecteraient le recrutement des facteurs de transcription et des constituants de la machinerie transcriptionnelle, contribuant à l'expression aberrante de gènes (94, 95, 102). De nombreuses études révèlent que l'altération des profils de modification des histones observée dans les cellules cancéreuses est principalement due à une expression aberrante des acteurs de l'acétylation et de la méthylation de celle-ci. Chaque tumeur peut donc être distinguée par un

profil d'expression spécifique des enzymes de modification des histones (103). D'autre part, selon le type de cancer, des altérations sont observées dans les protéines qui éliminent (HDM, HDAC) ou reconnaissent les modifications spécifiques des histones.

II-1-3 Cancer et micro-ARN

Dans le contexte du cancer, l'expression de certains micro-ARNs est spécifiquement soit induite (oncomicroARNs), soit abrogée (micro-ARNs suppresseurs de tumeur) (104). De plus, chaque type de cancer humain exprime son propre ensemble de micro-ARNs qui constitue la signature du cancer (105).

Cet ensemble peut varier en fonction du stade évolutif de la tumeur et est susceptible d'être un biomarqueur utile pour le diagnostic et pour le pronostic du cancer (106). Synthétisés par les cellules cancéreuses, les micro-ARNs sont présents dans leur cytoplasme et peuvent être transmis verticalement aux générations suivantes par la partition du contenu cytoplasmique au cours de la division cellulaire.

Les micro-ARNs cytoplasmiques pourraient également être excrétés activement par les cellules cancéreuses dans leur environnement grâce à la production de microvésicules remplies de micro-ARNs appelées exosomes, qui peuvent fusionner avec les cellules cancéreuses de voisinage et décharger dans le cytoplasme leur contenu exosomal de micro-ARNs spécifiques de la tumeur. Apparemment, ces mécanismes encore mal appréhendés de la dissémination de l'information épigénétique constituent dans leur globalité, le mode de généralisation d'une tumeur (107). Les exosomes qui contiennent les micro-ARNs d'origine tumorale pourraient également se retrouver dans différents liquides biologiques, et notamment dans le sang, ce qui offrirait la possibilité de

détecter des micro-ARNs spécifiques d'un cancer déterminé par un test non-invasif (108, 109). La détection à partir de biopsies à l'aiguille fine, notamment dans le cas de tumeur pancréatique, a également été proposée dans le but de faire la distinction entre bénignité et malignité lésionnelles (110). Les micro-ARNs ont la particularité d'être logés dans les exosomes qui les protègent contre l'environnement agressif du milieu sanguin, tout en favorisant leur utilisation en tant que marqueurs tumoraux spécifiques pour la détection précoce des cancers (111).

II-2 Epigénétique et schizophrénie

II-2-1 Méthylation d'ADN en schizophrénie

Une nouvelle recherche concernant la méthylation de l'ADN a identifié de nombreux changements contenant une différence de méthylation sur différentes régions d'ADN notamment en schizophrénie et troubles bipolaires (112-114). L'expression de nombreuses enzymes DNMT (ADN méthyltransférase) est élevée ce qui est responsable d'une hyperméthylation et une diminution de la régulation des gènes associés à la schizophrénie (Tableau I) comme les brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*), the glucocorticoid receptor (*NR3C1*), *GAD1* (*glutamic acid decarboxylase1*), and reelin (*RELN*). (112, 115, 116)

Tableau I :Les principaux gènes responsables de schizophrénie modifiés épigénétiquement(112)

Gene	Locus	Linkage	Association
Glutamic acid decarboxylase (<i>GAD1</i>)	2q31	2q37 [73] 2q33.3 [74]	Several SNPs and haplotypes associated with SCZ
Reelin (<i>RELN</i>)	7q22	-	Association in Caucasians [75]
Serotonin _{2A} receptor (<i>HTR2A</i>)	13q14-21	-	<i>HTR2A</i> -1438 G/A associated with SCZ
Monoamine oxidase A (<i>MAOA</i>)	Xp11.3	-	No association*
Tyrosine hydroxylase (<i>TH</i>)	11p15.5	-	11p14.1 associated with SCZ in GWA [77]
Catechol-o-methyltransferase (<i>COMT</i>)	22q11	Strong linkage with SCZ	158 val/met associated with SCZ
Dopamine D2 receptor (<i>DRD2</i>)	11q23	-	rs6277 associated with SCZ*
Dopamine D3 receptor (<i>DRD3</i>)	3q13.3	-	No association*
Dopamine transporter (<i>SLC6A3</i>)	5p15.3	-	No association*
Brain derived neurotrophic factor (<i>BDNF</i>)	11p13	-	<i>BDNF</i> 66 val/met associated with SCZ
Glucocorticoid receptor (<i>NR3C1</i>)	5q31.3	Within region of strong linkage [79]	No association*
Potassium-chloride Co-Transporter 3 (<i>SLC12A6</i>)	15q13-14	Linkage of 15q14- 15 with BPD and SCZ	Association with BPD and SCZ
Sex-determining region Y-box containing gene 10 (<i>SOX10</i>)	22q13.1	Linkage with SCZ	Association of rs139887 with SCZ in Japan [83]
Synapsin III (<i>SYN III</i>)	22q12.3	Linkage with SCZ	No association*

Les études ont démontré que la production de COMTpromotor methylation est perturbée chez les schizophréniques (61, 112, 117). Le facteur GADD45 (Growth Arrest And DNA Damage 45) responsable de recrutement de deaminases et glycosylases vers les régions promotrices et également il est régulateur de la méthylation d'ADN ; son association avec le BDNF promotor (Brain-Derived Neurotrophic Factor) est diminué dans les différentes psychoses notamment la schizophrénie(112, 118) .Malgré que plusieurs études ce sont focalisées sur l'intérêt de l'hyperméthylation en matière de schizophrénie, d'autres recherches plus récentes ont démontré que l'expression de TET1(tet methylcytosine dioxygenase 1) et 5-hmC (5-hydroxymethylcytosine) est élevé dans le tissu cortico limbiques des patients schizophréniques.

II-2-2 Modifications d'histones en schizophrénie

Actuellement, les modifications des histones au cours de la schizophrénie sont moins connues que celles de la méthylation de l'ADN.(112, 119, 120)

En 2005, une première recherche réalisée par Akbarian a démontré l'association entre la schizophrénie et les modifications post-traductionnelles des histones. Cette étude a permis de démontrer la présence d'un taux élevé de H3-méthylation associée à la chromatine chez les patients schizophrénique. (112, 121)

Ultérieurement, d'autres modifications ont été prouvées tels que la présence d'un H4-lysine107 (112, 122, 123)altéré et une expression élevée de HDAC1 (Histone désacétylase) dans le cortex pré frontal chez les patients schizophréniques.(112, 124)

Une étude concernant le BDNFgene (brain-derived neurotrophic factor), qui est l'un des principaux gènes étudiés en matière de schizophrénie, démontre une acétylation et une phosphorylation élevée dans les régions promotrices de ce gène. (112, 125)

Les modifications post-traductionnelles des histones peuvent altérer la structure de la chromatine au niveau des régions promotrices des gènes et par conséquent contrôler la transcription des gènes en réaction à des stimuli environnementaux.

II-3 Epigénétique et troubles de spectre autistique

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont actuellement envisagés sous l'angle d'une altération du neurodéveloppement(126) . Bien que l'étiopathogénie des TSA soit complexe et multifactorielle, le rôle des facteurs

génétiques dans leur émergence est bien documenté, comme l'illustrent les études familiales et les études de jumeaux (127) ainsi que l'association fréquente de l'autisme à une maladie génétique connue le syndrome de l'X fragile ou la sclérose tubéreuse de Bourneville.

La diversité des gènes impliqués dans les troubles du spectre autistique suggère le fait que son étiologie est aussi hétérogène que l'est son hétérogénéité phénotypique. Ceci pourrait expliquer que les données des différentes études réalisées souffrent d'un manque de reproduction. Cependant, étant donné qu'il existe des caractéristiques phénotypiques communes entre les différents cas d'autisme, il est concevable qu'il y ait un substratum biologique commun malgré la grande hétérogénéité génétique.

Dans le modèle d'interaction gène environnement, plusieurs arguments plaident en faveur de l'hypothèse épigénétique dans les troubles autistiques.

Dans le domaine de la recherche génétique sur les TSA, les résultats de différentes études montrent que malgré une grande héritabilité du trouble, le taux de concordance entre les jumeaux monozygotes reste toujours incomplet variant de 60 à 92 % (128). Ceci suggère qu'à côté des mécanismes génétiques, les facteurs environnementaux contribuent à l'émergence du trouble et ceci probablement par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes dont la régulation épigénétique. Autre fait pouvant argumenter cette hypothèse : c'est l'association fréquente entre troubles du spectre autistique et les maladies génétiques dont l'étiologie épigénétique est connue ou présumée.

L'expression de plusieurs gènes impliqués dans la régulation épigénétique est retrouvée également perturbée dans le trouble autistique ce qui conforte encore la théorie épigénétique (Tableau II).

Tableau II: Troubles du spectre autistique et maladies génétiques ayant une étiologie épigénétique(115)

Syndrome	Prévalence dans la population générale	Prévalence (%) du syndrome dans les TSA	Prévalence (%) des TSA dans le syndrome	Étiologie	Mécanismes épigénétiques
Syndrome de REIT [3,35,36]	1/10 000 à 1/15 000 filles	< 1	80-100	Mutation du gène <i>MeCP2</i> (Xq28) (mutation de novo > 90 %) avec perte de la fonction de la protéine <i>MeCP2</i>	Anomalies de liaison à l'ADN méthylé causant une dysrégulation de la transcription des gènes : perturbation de la traduction de l'ARNm ainsi que de l'acétylation et la méthylation des histones
Syndrome de l'X fragile (FXS) [37-40]	1/2500 garçons et 1/8000 filles (mutation complète)	2-8	10-33	Expansion de la répétition du triplet CCG (> 200 répétitions) dans la région 5' non traduite du gène <i>FMR1</i> (xq27.3)	Inhibition de la transcription du gène <i>FMR1</i> due à l'hyperméthylation de l'ADN
Syndrome d'Angelman [3,41-44]	1/10 000 à 1/20 000	1	Non concluant du fait du degré du retard mental associé	Délétion du locus q11.2-q13 du chromosome 15 d'origine maternelle, disomie uniparentale paternelle, défaut d'empreinte ou mutation du gène <i>UBE3A</i> sur l'allèle maternel	Absence d'expression du gène maternel <i>UBE3A</i> dans le cerveau due à une perte de la méthylation de l'ADN au niveau du cluster de l'allèle maternel L'allèle paternel du gène <i>UBE3A</i> est réprimé par des mécanismes épigénétiques
Syndrome de Prader-Willi [3,45-47]	1/10 000 à 1/30 000	-	18,5-35,3	Délétion du locus q11-q13 du chromosome 15 d'origine paternelle, disomie uniparentale maternelle, défaut d'empreinte	Méthylation de l'ADN au niveau de l'allèle paternel et diminution de l'expression des gènes situés dans le locus q11-q13 du chromosome 15 d'origine paternelle
CHARGE syndrome [3,48,49]	1/8500 à 1/10 000	< 1	30	Mutation ou délétion du gène <i>CHD7</i>	Remodelage de la chromatine

MeCP2 : methyl CpG binding protein 2 ; *FMR1* : fragile X mental retardation 1 ; *UBE3A* : ubiquitin protein ligase E3A ; *CHD7* : chromodomain helicase DNA binding protein 7.

Plusieurs études rapportent une association entre les Troubles du spectre autistique et un polymorphisme nucléotidique des gènes impliqués dans le métabolisme de l'acide folique dont le gène *MTHFR* (les 5 méthylènes tétrahydrofolate réductase). Deux variants de ce gène ont été les plus étudiés et associés à un risque accru de TSA (677C–T et 1298A–C) (129). Le *MTHFR* code pour une enzyme qui intervient dans le métabolisme de l'homocystéine qui constitue un intermédiaire important dans la formation du S-adénosylméthionine (SAM), principal donneur de méthyle. Une altération dans cette voie induit une hypométhylation de l'ADN et des histones perturbant ainsi l'expression des gènes régulés par les mécanismes épigénétiques (130).

Le contrôle épigénétique de ces différentes altérations d'expression de gène en matière de schizophrénie est contrôlé par plusieurs facteurs tels que l'alimentation, l'environnement, et prédispositions individuelles de chaque personne.

L'expression du gène *MeCP2* (*methyl CpG binding protein*) a été également retrouvée modifiée dans les autismes non syndromiques. Connue comme gène répresseur, son effet est médié par des mécanismes épigénétiques.

D'autres études montrent un dérèglement au niveau des modifications post-traductionnelles des histones dans le trouble autistique. En effet, une altération de la méthylation de la lysine 4 au niveau de l'histone H3 (H3K4) a été identifiée dans le cortex préfrontal des patients diagnostiqués avec autisme (131). De plus, une mutation du gène *SMCX* codant pour une enzyme catalysant la déméthylation de la H3K4 a été retrouvée.

Enfin, le mécanisme épigénétique impliquant l'action des micro-ARN non codants semble être également perturbé dans les TSA. Ceci est appuyé par le fait qu'une modification des taux d'expression des miARN chez les sujets autistes a été retrouvée dans plusieurs études (132, 133).

Ainsi plusieurs arguments consolident l'hypothèse que l'étiopathogénie du trouble autistique pourrait être en rapport avec une anomalie au niveau de l'expression des gènes et protéines impliqués dans la régulation épigénétique (Figure 16).

Des travaux récents ont mis en évidence la possibilité d'une régulation épigénétique de gènes impliqués dans l'autisme.

Des différences des marques épigénétiques ont été constatées au niveau du gène codant pour le récepteur de l'ocytocine (OXTR). Une hyperméthylation de l'ADN au niveau du promoteur de ce gène a été retrouvée dans les cellules sanguines mononucléaires et dans le cortex temporal d'individus avec TSA.

Une étude réalisée sur du tissu cérébral de patients avec TSA a également montré une différence dans la méthylation du gène RELN.

D'autres gènes, qui contrôlent la synthèse des molécules synaptiques tels que le Ca²⁺, semblent également être soumis à une régulation épigénétique. Parmi eux, le gène SHANK3 (SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3) paraît spécifiquement concerné. Il code pour une protéine d'échafaudage post-synaptique qui interagit avec d'autres protéines pour assurer la transmission et la maturation synaptique.

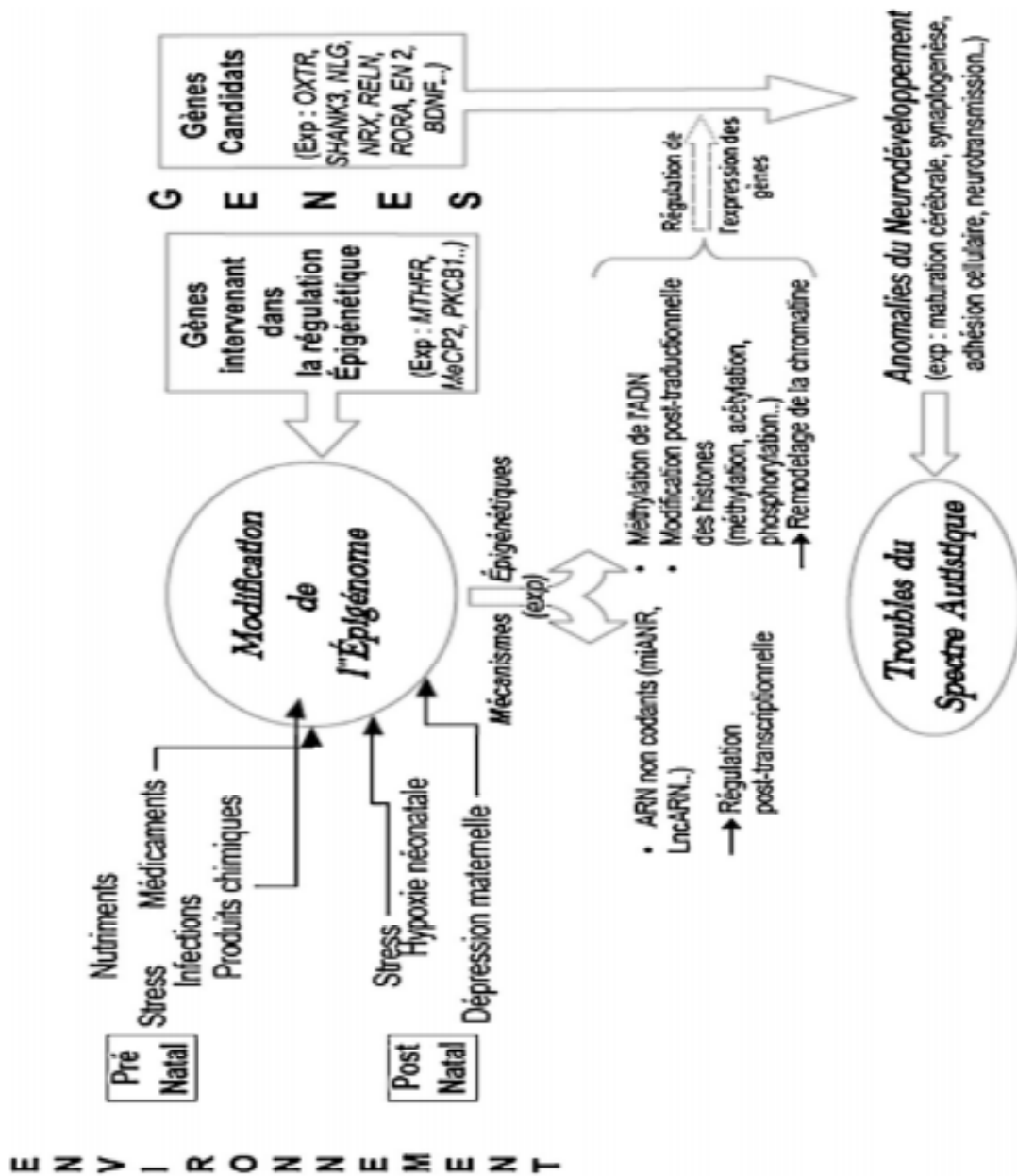


Figure 16 : Interactions des facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques dans la genèse des troubles du spectre autistique (115)

II-4Épigénétique et vieillissement

II-4-1 Méthylation de l'ADN et vieillissement

Le vieillissement est accompagné par une diminution du fonctionnement, de la régénération et de la réparation des tissus. Cette diminution est due à la détérioration des fonctions de cellules souches de l'organisme. Plusieurs facteurs interviennent dans les différentes étapes du processus du vieillissement (Figure 17). Différentes études ont permis d'établir la relation entre les modifications épigénétiques et les différents métabolismes avec le vieillissement.(134)

La relation entre épigénétique et vieillissement a été suggérée au début des années 1960. Une recherche réalisée par Berdyshev a démontré que la méthylation de l'ADN diminue avec l'âge chez les saumons. Les suites des recherches effectuées par Vanyushin ont détecté une perte de la méthylation des cytosines au cours du vieillissement chez les rats. Chez la race humaine, Wilson a prouvé une diminution de la méthylation de l'ADN avec l'âge dans les cellules épithéliales bronchiques.(135)

Au cours du vieillissement, deux principales modifications de la méthylation d'ADN sont observées : une diminution globale de 5-methylcytosine et une hyperméthylation de loci spécifiques (les régions CpG promotrices) qui sont toutes les deux des modifications observées au cours du cancer, ce qui peut suggérer que le vieillissement peut contribuer directement aux transformations malignes. (135)

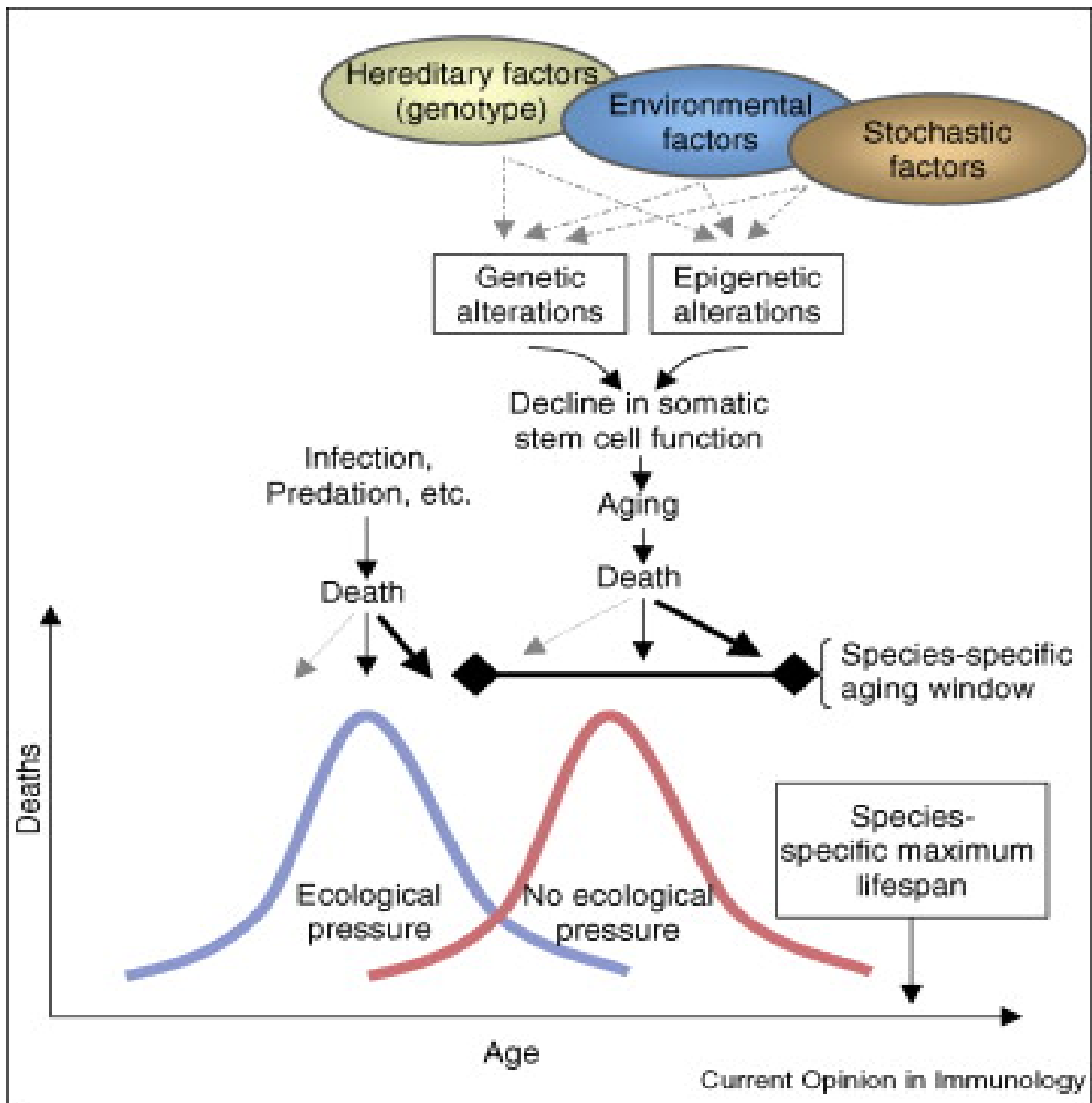


Figure 17 : Une représentation du rôle des facteurs épigénétiques sur le processus du vieillissement (136) : Les courbes représentent le nombre de décès en fonction de l'âge chez un groupe habitant dans un système écologique avec forte pression (bleu) et sans pression écologique (rouge). La plupart des individus sous un régime écologique avec forte pression meurent très tôt soit par une infection ou autres facteurs externes. Par contre, les individus sous un régime écologique équilibré atteignent la moyenne d'âge chez leur population. Par ailleurs, certains loci vont devenir hyperméthylés au cours du vieillissement.

II-4-2 Modifications histones et vieillissement

Plusieurs modifications d'histones, tels que le Sirtuin deacetylases, ont été associées au statut métabolique ainsi que la régulation de la durée de vie. Certains métabolites tels que l'acetylCoa augmentent avec l'âge. Cette augmentation est accompagnée par une accélération de l'acétylation des histones notamment le lysine12 acétylé à l'histone H4(H4K12ac).les altérations épigénétique, notamment celle des histones, sont responsables de diverses maladies (Tableau III).

L'acétylation des histones est essentiel pour le contrôle de la chromatine et la régulation des expressions des gènes.

Tableau III : Les altérations épigénétiques associées aux maladies d'âge (135).

Disease	Epigenetic hit	Species	Tissue, cell type
Cancer	Global hypomethylation	Various	Various
	Promoter-specific hypermethylation (tumour suppressors)	Various	Various
	Decrease of H4K20me3	Various	Various
	Loss of expression of Suv4-20h	Various	Various
	Altered patterns of acetylated K16-H4	Various	Various
	Hypoacetylation of K9-H3	Human	Prostate cancer
	Upregulation of SIRT1	Mouse	Lung carcinoma, lymphoma, and soft-tissue sarcoma
Type-2 diabetes	Upregulation of SIRT1	Human	Lung cancer, prostate cancer, leukaemia
	Downregulation hMOF	Human	Primary breast carcinoma, medulloblastoma
Alzheimer disease	Hypermethylated COX7A1	Human	Skeletal muscle
	Demethylation of Tau promoter	Human	Cerebral cortex

Suv4-20h : Histone methyltransferase qui méthyle le 'Lys-20' de l'histone H4

K16-H4 : groupe de lysines sur la queue N-terminale de l'histone H4

K9-H3: groupe de lysines sur la queue N-terminale de l'histone H3

SIRT1: Sirtuin 1 hMOF: human males absent on the first COX7A1: Cytochrome c oxidase polypeptide 7A1

II-4-3 Relation entre vieillissement et les différentes voies métaboliques

Des études récentes ont permis de clarifier la relation entre les régulateurs de la chromatine et les voies métaboliques avec la régulation de la durée de vie chez plusieurs espèces d'insectes (Figure 18). Ces études ont permis d'établir une relation entre la chromatine et le métabolisme dans l'évolution cellulaire.

Certaines études ont montré, tels que celle de remodeleur SWI/SNF (SWItch/Sucrose Non-Fermentable), qu'il existe un mécanisme commun par lequel les remodeleurs de la chromatine et la restriction calorique régulent l'expression de plusieurs gènes.(134) (137)

Egalement, des changements globaux de la chromatine sont observés dans certaines situations comme le déficit mitochondrial permet une extension de la durée de vie chez certaines espèces. (134, 138)

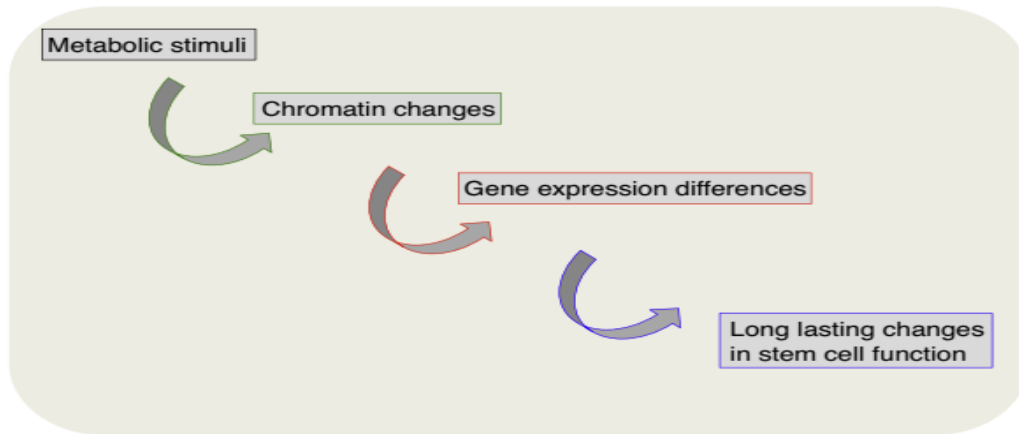
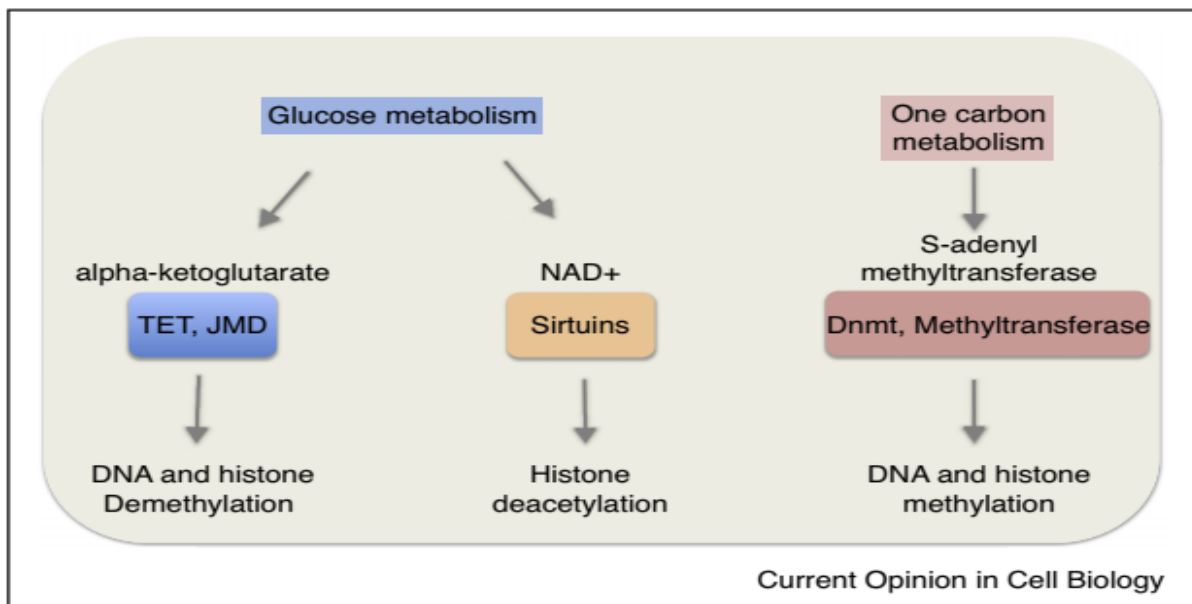


Figure 18 : Relation entre changements métaboliques et le fonctionnement des cellules souches.(134)



TET : tet methylcytosine dioxygenase 1 NAD : nicotinamide adénine dinucléotide

Dnmt : ADN méthyltransférase

Figure 19 : Relation entre différents mécanismes épigénétiques et métabolisme. (134). Les différents métabolismes sont associés à plusieurs régulateurs de la chromatine. Il existe une relation directe entre l'état de la chromatine et celle des métabolismes.

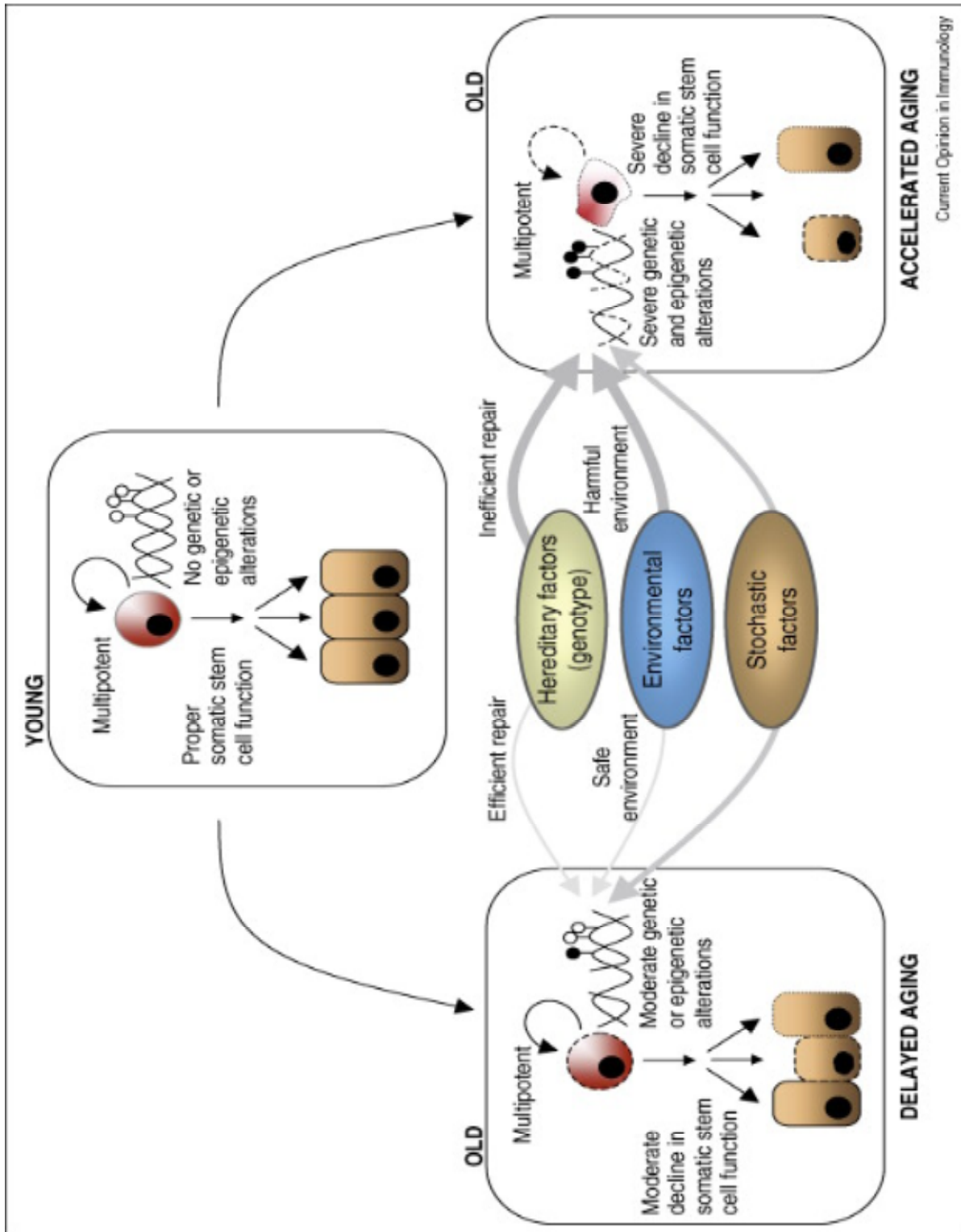


Figure 20 : Facteurs épigénétiques et vieillissement.(125)

Les cellules souches adultes ne présentent aucune altérations génétiques ou épigénétiques ce qui permet un bon fonctionnement cellulaire, donc une régénération cellulaire. Une diminution de réparation des altérations épigénétiques entraîne une instabilité épigénétique. Les expositions environnementales peuvent faciliter la survenue des altérations moléculaires qui à leur tour accélèrent le processus du vieillissement. Par contre, les mécanismes de réparation assurent une stabilité épigénétique et par conséquent ralentissent le processus du vieillissement.(136)

II-5 Epigénétique et maladies ostéo-articulaires

Les maladies ostéoarticulaires, telles l'arthrite ou l'arthrose, sont des maladies multifactorielles avec une composante génétique et épigénétique sous-jacente, dont l'étude est un défi. Les Genome Wide Association Studies (GWAS) ont identifié plusieurs loci associés à ces maladies.

L'épigénétique a été étudiée de façon extensive depuis plus d'une décennie dans les pathologies ostéoarticulaires chroniques, comme l'arthrite, l'arthrose et les maladies du cartilage. Les changements épigénétiques sont aussi la conséquence du processus de vieillissement normal et leur altération au cours de ce processus a été montrée.(139)

La connaissance scientifique est maintenant plus étendue concernant ces mécanismes et régulations de la chromatine dans ces pathologies, ainsi que le rôle joué par ces modificateurs de la chromatine. Les analyses épigénétiques, et notamment l'évaluation de la méthylation de l'ADN, montrent clairement comment les effets génétiques sont modulés par le génome et l'environnement.

Trois mécanismes majeurs de régulation génétique ont émergé récemment. Parmi ceux-ci, un rôle des déacétylases des histones, des ARN non codants tels les micro-ARN (mi-ARN) et de la méthylation de l'ADN au niveau des îlots CpG dinucléotides ont été démontrés (Tableau IV) (139-142)

II-5-1 Déacétylation des histones

L'acétylation/déacétylation des histones et la méthylation de l'ADN sont les mécanismes étudiés dans l'arthrose et l'arthrite. L'acétylation est orchestrée par les histones acétyl transférases (HAT) et est une étape critique pour la fixation des facteurs de transcription et pour l'initiation de l'expression du gène.

Comparativement, la déacétylation est orchestrée par les histones désacétylases (HDAC) et mène à la répression de l'expression du gène. La balance entre HAT et HDAC, le ratio HAT/HDAC, semblent être influencés par les traitements biologiques utilisés dans le traitement de l'arthrite, confirmant le rôle important de la modification des histones dans cette pathologie.(139, 143)

Parmi les histones désacétylases, la famille des sirtuines (Tableau V), composée de 7 membres aujourd'hui, semble jouer un rôle pivot actif dans la régulation de la chromatine dans le cartilage.

Tableau IV : Localisation des sirtuines, cibles et fonctions dans les maladies articulaires(128)

Desacétylation des histones Sirtuines : localisation/cibles	Fonctions dans les pathologies articulaires
Sirt1 Cytosolique et nucléaire H4K16, H3K4, p53, H1K26 PGC1 α , NF- κ B, FOXO, Notch, HIF α , PI3K, TOR	Mitochondrie régulation, apoptose, survie cellulaire, régénération tissulaire, différenciation chondrogénique, Stress Response. Homéostasie squelettique, promotion matrice du cartilage
Sirt2 Cytosolique H4K16, tubulin, PAR-3, FOXO, CD20 PGC1 α	Intégrité génomique, catabolisme oxydatif Modulation de l'inflammation
Sirt3 mitochondrial GDH	Stress oxydatif
Sirt4 mitochondrial ADP-ribosylation	Oxydation des acides gras
Sirt5 mitochondrial	Modulation de ROS
Sirt6 nucléaire H3K9, H3K56	Stabilité du génome, télomère Silencing
Sirt7 nucléaire ?	Liaison aux histones et RNAPol \rightarrow transcription Modulation de HIF α et β (Linked to Hypoxia), p 53. Molécule pro-survie

Tableau V : Analyse de méthylation dans l'arthrose du genou et de la hanche et gènes impliqués (128)

Desacétylation des histones Sirtuines : localisation/cibles	Fonctions dans les pathologies articulaires
Sirt1 Cytosolic et nucléaire H4K16, H3K4, p53, H1K26 PGC1 α , NF- κ B, FOXO, Notch, HIF α , PI3K, TOR	Mitochondrie régulation, apoptose, survie cellulaire, régénération tissulaire, différenciation chondrogénique, Stress Response. Homéostasie squelettique, promotion matrice du cartilage
Sirt2 Cytosolic H4K16, tubulin, PAR-3, FOXO, CD20 PGC1 α	Intégrité génomique, catabolisme oxydatif Modulation de l'inflammation
Sirt3 mitochondrial GDH	Stress oxydatif
Sirt4 mitochondrial ADP-ribosylation	Oxydation des acides gras
Sirt5 mitochondrial	Modulation de ROS
Sirt6 nucléaire H3K9, H3K56	Stabilité du génome, télomère Silencing
Sirt7 nucléaire ?	Liaison aux histones et RNApol \rightarrow transcription Modulation de HIF α et β (Linked to Hypoxia), p 53- Molécule pro-survie

II-5-2 Micros-ARN

Un large contrôle de 365 mi-ARN différemment exprimés dans le cartilage arthrosique comparaît les chondrocytes normaux avec des chondrocytes arthrosiques et a permis l'identification de 16 mi-ARN, 9 augmentés et 7 diminués ainsi que de réseaux de collaborations métaboliques et inflammatoires, de même qu'un profil spécifique des mi-ARN du cartilage (139, 144, 145).

II-6 Epigénétique et maladies métaboliques

L'obésité et le diabète de type 2 sont deux pathologies dont la prévalence augmente en crescendo. Le mode de vie des patients concernés est bien sûr crucial dans la survenue de ces deux maladies. Avoir de plus l'un de ses deux parents obèse constitue un facteur de risque supplémentaire dans les deux pathologies. La génétique n'explique pas intégralement cette transmission inter-générationnelle. Une obésité maternelle d'origine nutritionnelle est associée à un surpoids chez les descendants. Parallèlement, un diabète et une insulino-résistance du père sont associés, chez l'enfant, à un risque de bas poids à la naissance et à un diabète ultérieur. La contribution éventuelle du mode de vie du père dans cette transmission était inconnue, en particulier le rôle éventuel de facteurs non génétiques... jusqu'à la publication de cette étude dont la méthodologie est simple :

– des rats mâles ont été soumis à un régime riche en graisses (« high fat diet » ou HFD).

Ils se sont trouvés en surpoids, avec une augmentation de l'adiposité, de la masse hépatique et une intolérance au glucose associée à une insulino-résistance.

– de même, s'est trouvée confirmée l'observation selon laquelle les descendants femelles de ces animaux avaient un plus petit poids de naissance que ceux dont les pères avaient eu une alimentation normale (phénomène déjà observé chez l'homme) (Power) ;

– à l'âge adulte, il ne leur était trouvé aucun marqueur d'insulino-résistance. Leur glycémie à jeun était normale ;

– en revanche, il a pu être observé chez ces descendants de père « HFD » une intolérance au glucose associée à une diminution de l'insulinosécrétion. Les volumes de leurs îlots de Langerhans et de leurs cellules bêta étaient diminués par rapport à ceux des animaux contrôles.

Plusieurs dizaines de gènes exprimés de façons différentes ont été retrouvés. Ces gènes sont impliqués essentiellement dans la morphologie du pancréas et l'exocytose des vésicules contenant l'insuline. La plus grande différence d'expression entre les deux groupes d'animaux concernait un gène nommé « Il13ra2 », lequel participe à la modulation de la croissance des cellules pancréatiques.

Chez les descendants de rats « HFD », une diminution de la méthylation de ce gène a été relevée, à la différence des descendants contrôles.

Il est donc possible d'en conclure qu'un facteur environnemental modifie la méthylation d'un gène, ce qui a pour conséquence de changer son expression. Cette modification est transmissible à la descendance.(146)

II-6-1 Epigénétique et diabète

Il existe de grandes disparités géographiques de prévalence du diabète de type 2 (DT2) qui ne sont pas toujours expliquées par les habitudes alimentaires, l'obésité ou la sédentarité (147) (148). De plus, les études génétiques récentes ont montré que les 90 marqueurs associés au DT2 chez les européens étaient presque tous retrouvés dans d'autres groupes ethniques, n'expliquant que 10 % du risque de DT2 (149). Les auteurs ont donc recherché des marqueurs épigénétiques du DT2 qui pourraient influencer l'expression des gènes sans en modifier leur séquence. Pour cela, ils ont analysé la méthylation de l'ADN (480 000 sites) dans le sang total chez 20 601 individus comprenant 13 535 indiens et 7 066 européens sans DT2 à l'inclusion.

Après 8 ans de suivi, 1 608 indiens (11,9 % des individus à l'inclusion) et 306 européens (4,3 % des individus à l'inclusion) avaient développé un DT2.

Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'adiposité, l'activité physique, et sur l'histoire familiale de DT2, l'incidence de DT2 était 3 fois plus importante chez les indiens que chez les européens.

Les auteurs ont pu mettre en évidence des corrélations entre les niveaux de méthylation de *TXNIP* et *SOCS3* entre le sang et le foie issus des mêmes 175 obèses français. Une association entre les niveaux de méthylation et l'expression génique a aussi été mise en évidence dans le sang (*ABCG1* et *SREBF1*) et dans le foie (*TXNIP*).

Les raisons pour lesquelles les sites sont méthylés de manière différente chez les individus qui vont développer un DT2 restent obscures. Cependant, certains des gènes identifiés dans cette étude ont déjà été impliqués dans le métabolisme du glucose et des lipides. Le glucose induit *TXNIP* (« *Thioredoxin*

Interacting Protein ») par la fixation de ChREBP (« *Carbohydrateresponsive element-binding protein* ») sur son promoteur (147) (150). TXNIP participe aussi rétrocontrôle négatif de l'entrée du glucose en inhibant l'expression de GLUT1. Dans les modèles animaux, cette protéine est impliquée dans l'apoptose des cellules β -pancréatiques (147, 151). ABCG1 (« *ATP-binding cassette sub-family G member 1* ») est impliqué dans la sécrétion d'insuline ainsi que dans le transport du cholestérol et des phospholipides (152). SREBF1 (« *Sterol regulatory element-binding transcription factor 1* ») est un régulateur transcriptionnel clé de la lipogénèse hépatique (147, 153).

II-7 Epigénétique et autres pathologies.

Tableau VI : Relation entre l'épigénétique et différentes pathologies.

Maladies	Modifications épigénétiques	Références
Myélodysplasies	Mutations affectant la méthylation de l'ADN (TET2, IDH1/2 et DNMT3a), les modifications des histones (ASXL1 et EZH2) et l'épissage des ARN messagers (SF3B1 et SRSF2)	(23)
Différentiation adipocytaire	Hyperméthylation	(23)
Immunodéficience - instabilité Centromérique - dysmorphie Faciale	Mutations du gène de la DNA méthyltransférase 3b. Ceci expliquerait l'hypométhylation des répétitions péri-centromériques observée au niveau des chromosomes des malades.	(23)
Syndrome de Beckwith-Wiedemann	Dérégulation de l'empreinte parentale des gènes de la région chromosomique 11p15.	(23)
Lupus érythémateux systémique	Déméthylation	(154)
Syndrome de Gougerot Sjögren	Déméthylation	(154)
Polyarthrite rhumatoïde	Déméthylation	(154)
Psoriasis	Hyperméthylation	(154)
Maladies inflammatoires de l'intestin	Déméthylation	(154)
Sclérose en plaque	Déméthylation	(154)
Sclérodermie	Hyperméthylation	(154)



*Chapitre 3 :
Thérapie Epigénétique*

A l'inverse des mutations génétiques, les "épimutations" sont réversibles. Les acteurs de la régulation épigénétique font donc l'objet d'intenses recherches afin de découvrir de nouveaux agents thérapeutiques capables de rétablir des profils épigénétiques normaux notamment dans les cellules cancéreuses.

Actuellement, la thérapie épigénétique constitue l'un des domaines scientifiques les plus étudiés. Par contre, les résultats restent très modestes par rapport à l'étendue des attentes. L'intérêt de l'épigénétique en matière de thérapie de cancer constitue le domaine le plus développé et le plus sollicité dans ces différentes études.

Les changements épigénétiques sont réversibles, ce qui les rend la cible de toute thérapie épigénétique envisageable. À ce jour, cinq agents épigénétiques ont été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis et comprennent la première génération d'inhibiteurs épigénétiques, soit deux inhibiteurs de DNMT (ADN méthyltransférase) et trois inhibiteurs d'HDAC (Histone désacétylase). Les inhibiteurs de DNMT, 5-azacytidine (Vidaza®) et 5-aza-2'deoxyctidine (décitabine, Dacogen®), sont des analogues de la cytidine qui ont démontré une utilité thérapeutique dans le syndrome myélodysplasique et la leucémie (Tableau VI)(155).

Les inhibiteurs d'HDAC (Histone désacétylase), l'acide suberoylanilide hydroxamique (vorinostat, Zolinza®), et PDX-101 (belinostat, Beleodaq®) ont montré une utilité thérapeutique dans les lymphomes T cutanés rares(155, 156). Les inhibiteurs de DNMT (ADN méthyltransférase) agissent comme inhibiteurs irréversibles de toutes les isoformes de DNMT après leur incorporation dans l'ADN.(157)

Les inhibiteurs de HDAC sont un groupe diversifié de multiples composantes dont la structure, l'activité biologique et la spécificité sont variés.

Ces différents inhibiteurs agissent sur différentes parties de la lignée cellulaires (Figure 21).

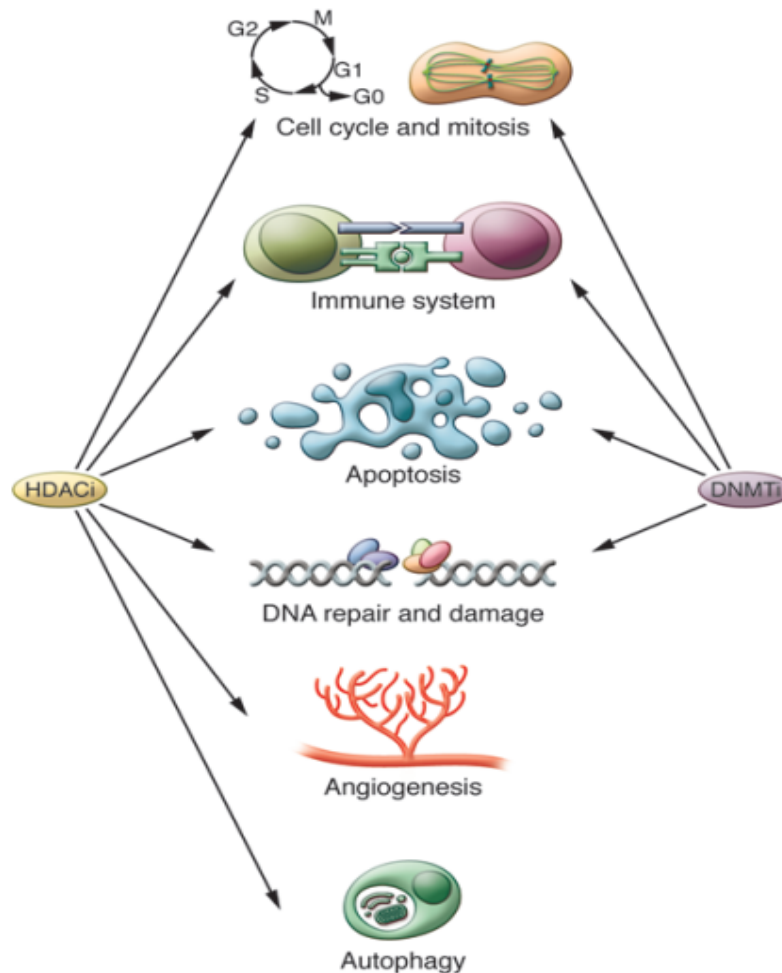


Figure 21 : Les voies cellulaires affectées par DNMTis (inhibiteurs d'ADN méthyltransférases) et HDACis (inhibiteurs d'Histone désacétylase) (158). La méthylation de l'ADN et l'acétylation de l'histone et des protéines jouent des rôles importants dans de multiples voies cellulaires, qui peuvent être affectées par le DNMTis et les HDACis. En conséquence, l'inhibition des HDAC ou DNMT peut conduire à des réponses diverses, dont chacune peut nécessiter un biomarqueur différent.

De nombreux autres inhibiteurs de DNMT et d'HDAC sont utilisés dans plusieurs essais cliniques. Une combinaison entre méthylation de l'ADN et la désacétylation des histones a été également utilisée dans ces différentes études. La première génération d'inhibiteurs épigénétiques a montré une grande importance dans les tumeurs malignes hématologiques. Néanmoins, cette utilité reste limitée par la toxicité et les effets secondaires de ces inhibiteurs.(155)

Tableau VII : La première et la deuxième génération des inhibiteurs épigénétiques dans le traitement de cancer(155)

Class	Preclinical	Clinical	Approved
DNMT ^a	X	X	Azacitidine and decitabine
HDAC ^a	X	X	Vorinostat, romidepsin, and belinostat
Histone methyltransferases ^b			
G9a	X		
EZH2	X	X	
DOT1L	X	X	
PRMTs	X		
Histone demethylases ^b			
LSD1	X	X	
JmjC	X	X	
Bromodomains ^b	X	X	
MBTL ^b	X		

DNMT : ADN méthyltransférases HDAC: Histone désacétylase

EZH2 : Enhancer Of Zeste 2 DOT1L: DOT1 Like Histone Lysine Methyltransferase

PRMTs: Protein arginine methyltransferases LSD1 : Lysine-specific histone demethylase 1

JmjC: the Jumonji-C (JmjC) domain-containing gene MBTL: brain tumor-like protein

Le développement de stratégies thérapeutiques ciblant les aberrations épigénétiques ne cesse de s'étendre et oriente les efforts de recherche de nombreux chercheurs. Les efforts pour la construction d'inhibiteurs plus sélectifs et / ou moins toxiques se poursuivent, et peuvent fournir une efficacité plus importante chez un plus grand nombre de tumeurs. De même, le développement d'une seconde génération d'inhibiteurs épigénétiques, qui ont une capacité thérapeutique importante est un domaine en pleine croissance.

Les inhibiteurs de deuxième génération sont plus prometteurs, car ils ont une plus grande sélectivité pour leurs cibles moléculaires et seront développés selon des indications bien précises.

La plupart des inhibiteurs épigénétiques de deuxième génération sont : des inhibiteurs d'histone méthyltransférase tels que G9a, responsables de la diméthylation de la lysine 9 sur l'histone H3 (H3K9me2) ; Les inhibiteurs d'EZH2 ; Les inhibiteurs de DOT1L ; Les inhibiteurs de LSD1 et les inhibiteurs de Jumonji représentent le plus grand groupe de déméthylases de lysine. D'autres inhibiteurs épigénétiques de deuxième génération (en phase d'étude) sont les inhibiteurs de protéines épigénétiques tels que les lecteurs d'acétyl lysine (membres de la sous-famille BET) et les lecteurs de méthyl lysine.

Ces inhibiteurs et qui agissent par différents mécanismes afin d'assurer l'inhibition de ces enzymes (Figure 22)

Selon le modèle de dérégulation de la différenciation cellulaire dans le processus de cancérogenèse, les cellules souches somatiques (CSC) adultes normales et en particulier les cellules souches cancéreuses peuvent être modifiées en utilisant une intervention épigénétique moléculaire ciblant les cascades de signalisation oncogéniques.

Les CSC (cellules souches cancéreuses) représentent dans la tumeur un petit ensemble de la population cancéreuse responsable de l'initiation et de la croissance de la tumeur. Ils possèdent des propriétés caractéristiques telles que la quiescence, auto-renouvellement et la résistance intrinsèque à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Les cellules souches somatiques et les CSC partagent des voies de signalisation communes pour la conservation de leurs propriétés de cellules souches. La plupart des altérations épigénétiques dans les CSC sont causées par des altérations enzymatiques épigénétiques, qui sont fréquemment utilisées comme cibles pour la thérapie anticancéreuse

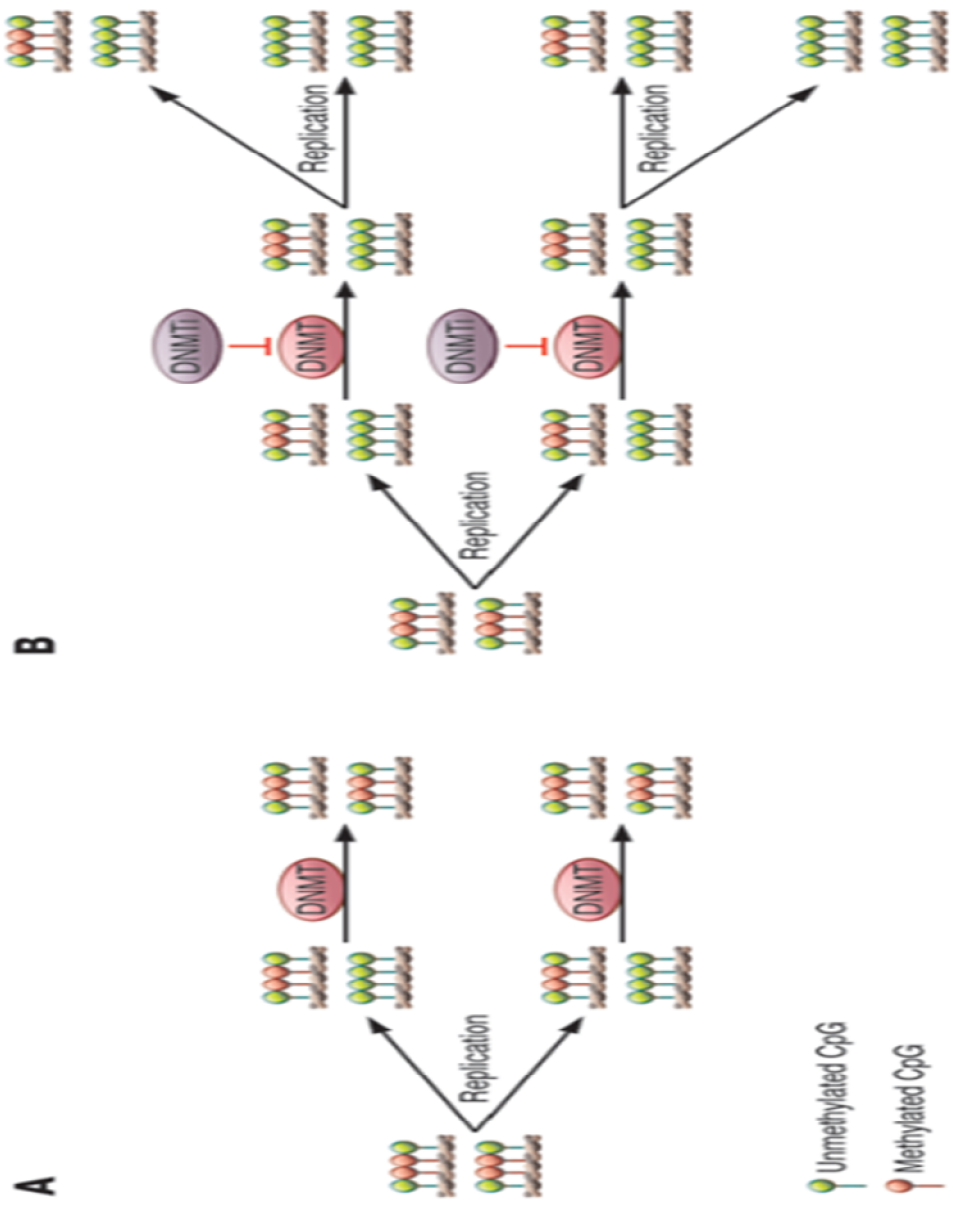


Figure22 : Mécanismes d'action des inhibiteurs des ADN méthyltransférases (158).

(A) dans des circonstances normales, les DNMT copient le modèle de méthylation de l'ADN parental après la réplication assurant que ces modèles persistent durant la division cellulaire.
 (B) durant le traitement, les inhibiteurs DNMT sont incorporés dans l'ADN et l'ARN où ils s'associent et inactivent les DNMT. Après plusieurs divisions cellulaires, le modèle initial de la méthylation de l'ADN est perdu.

Les enzymes épigénétiques sont souvent dérégulées dans les tumeurs humaines par mutation dans leurs gènes correspondants par expression altérée ou recrutement inapproprié à certains locus. L'identification de ces enzymes et de leurs protéines partenaires a entraîné le développement d'inhibiteurs à petites molécules qui ciblent l'épigénome du cancer. La régulation des modifications post-traductionnelles des histones et la méthylation de l'ADN est contrôlée et catalysée par de nombreuses classes d'enzymes différentes, dont l'existence et les fonctions ont été élucidées avec une progression rapide au cours de la dernière décennie. Dans les années à venir, l'identification d'altérations géniques somatiques mettant en évidence la dérégulation épigénétique peut être possible pour de nombreux cancers, ce qui permet la possibilité de développer une "médecine épigénétique personnalisée".

Les aberrations épigénétiques surviennent tôt dans le processus de cancérogenèse, précédant les mutations génétiques classiques identifiées dans la physiopathologie spécifique de chacun des 300 types de cancer humain. Les aberrations épigénétiques associées à des changements dans les voies génomiques devraient être utilisées pour l'analyse épigénétique et doit être pris comme cibles épigénétiques pour la thérapie anticancéreuse.

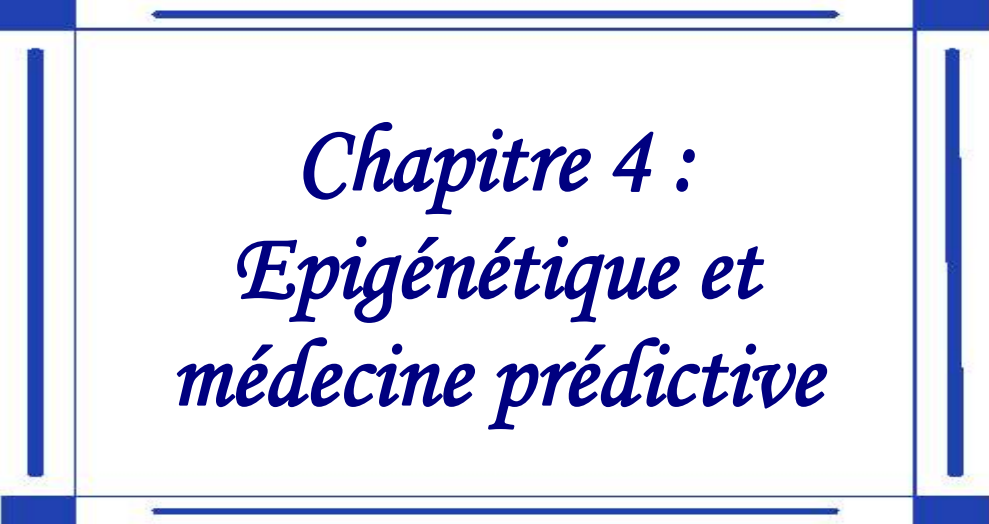
Le Consortium de Génomique Structurale, une organisation à but non lucratif, a été créé en 2004 pour déterminer les structures tridimensionnelles de protéines d'intérêt médical, et en particulier son programme d'épigénétique, travaille à générer des inhibiteurs pharmacologiques des protéines humaines qui régulent la signalisation épigénétique. Le SGC développe des sondes chimiques et des anticorps pour étudier le rôle que jouent les différents domaines protéiques dans les modifications des histones et la méthylation de l'ADN.

L'utilisation des drogues épigénétiques peut se révéler très efficace. Cependant, comment choisir le traitement épigénétique le plus adapté quand on observe une forte variabilité interindividuelle, pour ces drogues, et que la réponse thérapeutique n'est effective, pour certains patients, qu'après plusieurs mois ? Cette question est d'autant plus cruciale si le cancer à traiter est agressif, ce qui impose d'agir vite en limitant si possible les effets secondaires.

Dans ces conditions, plusieurs stratégies ont été développées pour sélectionner le médicament le plus adapté. Les premières sont basées sur :

- Utilisation de scores utilisant la mesure du niveau de méthylation d'un promoteur clef du processus pathologique (CDKN2B et/ou BCL2L10 dans le syndrome myélodysplasique)
- Un panel de promoteurs (APC, RASSF1A, CDH13 et CDKN2A dans le cancer pulmonaire à petites cellules)
- Etude de la méthylation globale de l'ADN, et des effets des perturbations épigénétiques sur l'expression des microARNs .(159)

Comme avec d'autres thérapies contre le cancer, le déploiement de thérapies épigénétiques nécessitera probablement le développement d'une combinaison rationnelle d'agents de chimiothérapie, d'inhibiteurs de kinases cibles, d'immunothérapies ou de différentes classes de médicaments épigénétiques. La thérapie épigénétique devrait également tenir compte de l'évolution biologique du cancer spécifique et des agents cytotoxiques précédemment utilisés chez les patients. Cette stratégie a été utilisée pour inverser la résistance au cisplatine chez les patients atteints de cancer de l'ovaire et chez d'autres types de tumeurs(157).



*Chapitre 4 :
Épigénétique et
médecine prédictive*

Avec l'avènement de la médecine génétique et épigénétique, une montée en puissance de nouveaux marqueurs à visée prédictive a été réalisée. Pour preuve, il est dès à présent possible sur un simple prélèvement salivaire, ou sur une simple prise de sang, de prédire l'apparition d'un cancer avant que ce dernier ne se déclare, d'où la récente médiatisation des mastectomies préventives. (159)

L'impact et le rôle des modifications épigénétiques sur la genèse de nombreuses pathologies complexes commencent à se préciser (Figure 23).

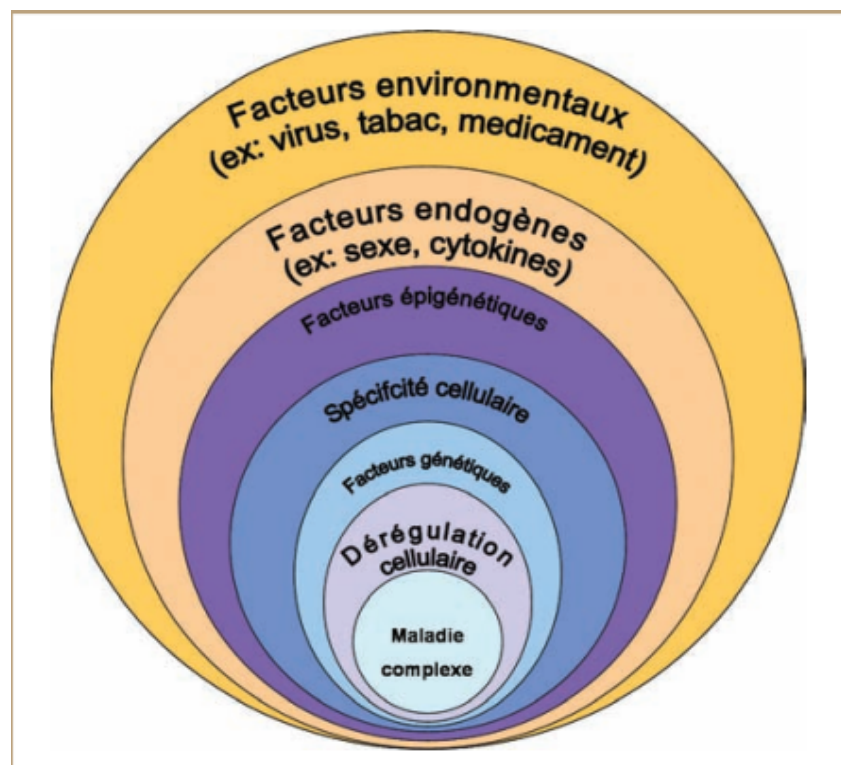


Figure 23 : Le développement des maladies complexes (159). Le développement des maladies complexes fait intervenir un processus multi-étapes qui implique des facteurs environnementaux et endogènes, responsables de l'altération de la machinerie épigénétique, ce qui va entraîner l'altération du fonctionnement de la cellule cible à l'origine du développement de la maladie complexe. Ce processus pourra être amplifié si des mutations sont présentes dans les zones de régulations épigénétiques ou au niveau des acteurs de la machinerie épigénétique (épimutations)

L'exemple le plus célèbre concerne les conséquences de la famine hollandaise de 1944, famine qui avait été imposée par le régime nazi sur la population hollandaise (4,5 millions de personnes) à la fin de la seconde guerre mondiale. Au cours de cette période et parmi les adultes sous-alimentés, se trouvaient des femmes enceintes dans leur premier semestre de gestation. Ces dernières ont accouché de nouveaux nés en mauvaise santé et de petite taille. À l'âge adulte, des troubles métaboliques sont apparus tels qu'un diabète de type 2, une obésité, et une microalbuminurie responsables de pathologies cardiovasculaires (159, 160).

Avec le temps, sont également apparus des troubles psychologiques, ainsi qu'un doublement du risque de schizophrénie constaté également lors d'une autre famine, celle provoquée en Chine entre 1958 à 1961 dans la région de Wuhu (159, 161). Les filles nées dans ces conditions, et devenues des mères dans les années 1960, ont donné naissance à des bébés rachitiques qui ont développé plus tard des troubles métaboliques. Ce phénomène était également constaté à la génération suivante pour les enfants nés à partir des années 1980. Le voile a été levé à la fin des années 2000 avec l'arrivée des premières études épigénétiques qui ont permis de démontrer que le promoteur d'un gène codant pour un facteur de croissance (IGF2, insulin-like growth factor) était anormalement déméthylé.

Ces études, reproduites et validées chez le rongeur, ont permis de démontrer qu'un facteur extérieur, comme la famine, était capable d'altérer au cours de la période *in utero* la machinerie épigénétique sans altérer les informations contenues dans le code génétique et que ces changements étaient transmissibles de génération en génération (c'est la définition de l'épigénétique).

La période gestationnelle n'est pas la seule concernée puisqu'il apparaît que les effets de mauvaises conditions de vie au cours de la période pré pubertaire (pollution, tabac, alimentation, stress) sont également susceptibles d'entraîner des modifications épigénétiques transmissibles à la descendance.

Les variations épigénétiques sont cumulatives, ciblées et influencées par l'histoire personnelle de chaque individu. C'est en tout cas ce que révèlent les études menées sur les jumeaux homozygotes (1 naissance/500) dont les différences sont par définition indépendantes du patrimoine génétique et indépendantes des influences gestationnelles.

Chez ces jumeaux, les différences épigénétiques (méthylation de l'ADN et acétylation des histones) augmentent avec l'âge, et l'effet est d'autant plus marqué lorsque les couples de jumeaux évoluent dans des environnements différents (159, 162). Plus récemment, il a été montré que cet effet était ciblé sur les voies contrôlées par les facteurs environnementaux (Figure 24) ainsi que sur les voies d'activation du système immunitaire(159) (163).

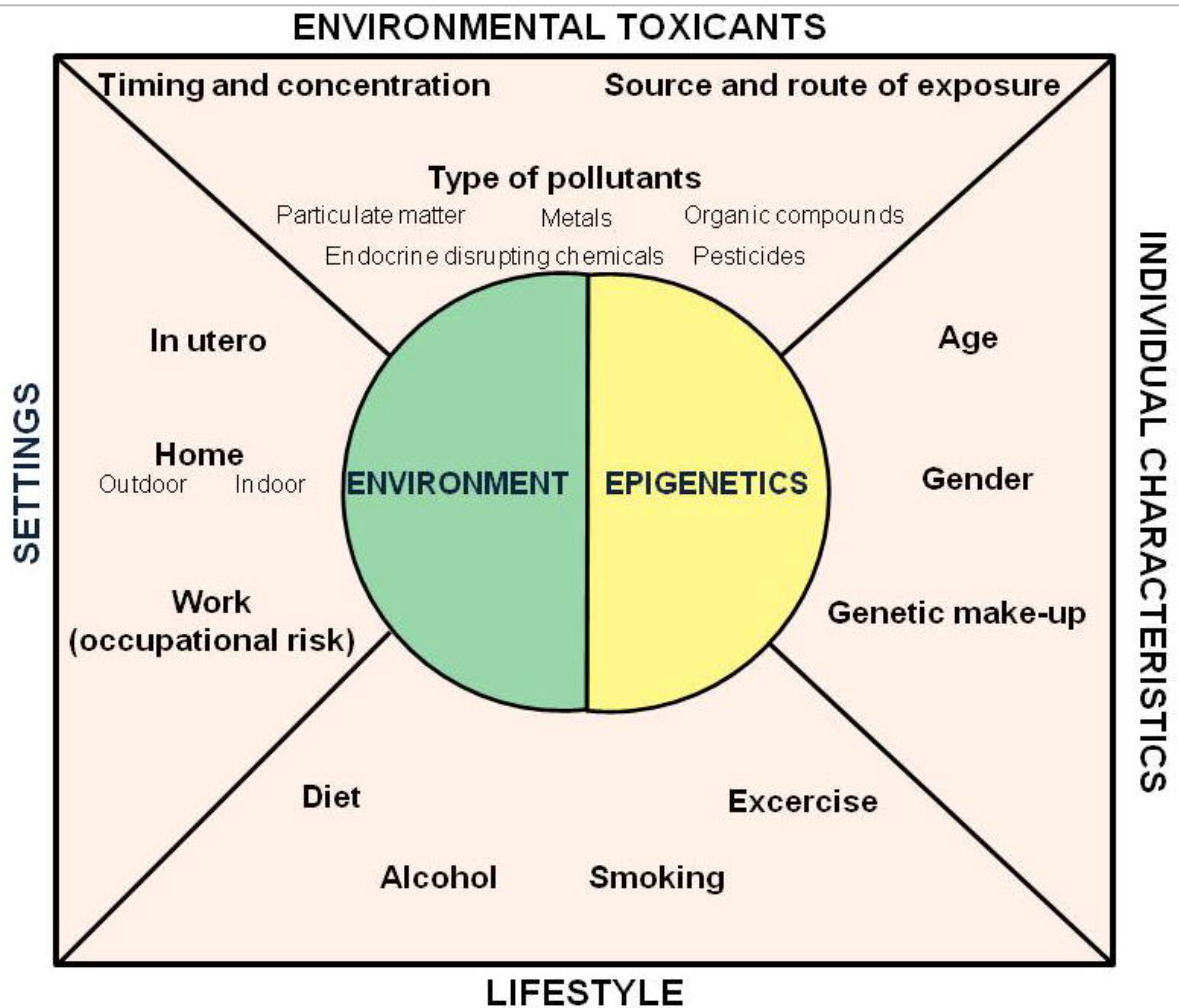


Figure 24 : Interaction entre épigénétique et environnement.(164): La relation entre l'épigénétique et l'environnement est régulée par différents facteurs. Parmi ces facteurs : les toxiques (métaux, pesticides) les caractéristiques individuelles (Age, sexe, facteur génétiques) le mode de vie (exercice, tabac, diète et alcool)

Les variations épigénétiques étant réversibles, plusieurs observations suggèrent qu'il est possible de rétablir un contrôle normal de ces voies. En effet, les effets de certaines drogues (cas de l'isoniazide et de la procaïnamide dans l'auto-immunité), certains toxiques (cancers), ou de certains nutriments (schizophrénie) sur l'épigénome sont réversibles à l'arrêt de l'exposition(159).

Toutefois, cet effet peut être endogène et dans ce cas, il est possible de rétablir les mécanismes épigénétiques en agissant, par exemple, sur la production anormale d'une cytokine(159, 165) ou en éliminant une population cellulaire délétère(159) (166).

Le terme « mode de vie » est largement utilisé pour décrire le mode de vie typique d'un individu ou d'un groupe. Ce concept comprend différents facteurs tels que l'alimentation, le comportement, le stress, l'activité physique, les habitudes de travail, le tabagisme et la consommation d'alcool. Les antécédents génétiques individuels et les facteurs environnementaux sont intimement liés au style de vie pour permettre la détermination de l'état de santé des individus. Des preuves de plus en plus nombreuses montrent que les facteurs environnementaux et la vie quotidienne peuvent influencer les mécanismes épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et l'expression des micro-ARN. Dans ce chapitre, nous allons discuter des exemples de facteurs de mode e de vie qui ont été étudiés en relation avec les effets épigénétiques possibles (Tableau VII), et l'implication des changements épigénétiques liés à la vie quotidienne dans l'étiologie de la maladie.

Tableau VIII: Les facteurs de style de vie affectants le processus épigénétique(164)

Factor	Example	Studies on:
Nutritional	Folate	humans
	Phytoestrogen	breast benign human cells human cancer cells
	Polyphenols	human cancer cells humans
	Selenium	human cancer cells
Alcohol	High alcohol intake	humans
Physical Activity	Exercise	human muscle biopsy tissues humans
Tobacco Smoke	Cigarette smoke	humans lung cancer patients
	Cigarette smoke condensate	placentas respiratory epithelia rats and mice
Emotional	Stressful experiences	rats mice suicide victims
Shiftwork	Working at night	humans

IV-1 Epigénétique et alimentation

La nutrition joue un rôle important dans la modification des mécanismes épigénétiques. Par exemple, une alimentation riche en acides gras polysaturés pourrait générer des radicaux libres mutagènes et un stress oxydatif(167) , directement lié aux altérations épigénétiques (168) (169).

La modification de la méthylation des gènes a été observée dans les cellules endothéliales humaines incubées avec de l'acide arachidonique favorisant la régulation d'un des mécanismes pro-angiogéniques (170). Les acides gras polyinsaturés peuvent avoir une fonction suppressive dans les processus tumorigènes par l'atténuation de l'inflammation (171). De plus, les régimes riches en fruits et légumes, qui contiennent de nombreux antioxydants naturels, peuvent procurer une protection anticancéreuse (172). Chen et Xu (172) ont longuement examiné les effets épigénétiques potentiels de plusieurs composants nutritionnels, principalement dérivés de légumes. Par exemple, une étude chez des sujets humains sains nourris avec une seule dose de brocoli a montré une inhibition de l'activité histone déacétylase dans les cellules mononucléées circulantes du sang périphérique 3 à 6 heures après la consommation, avec induction simultanée d'histone H3 et H4 acétylation (173).

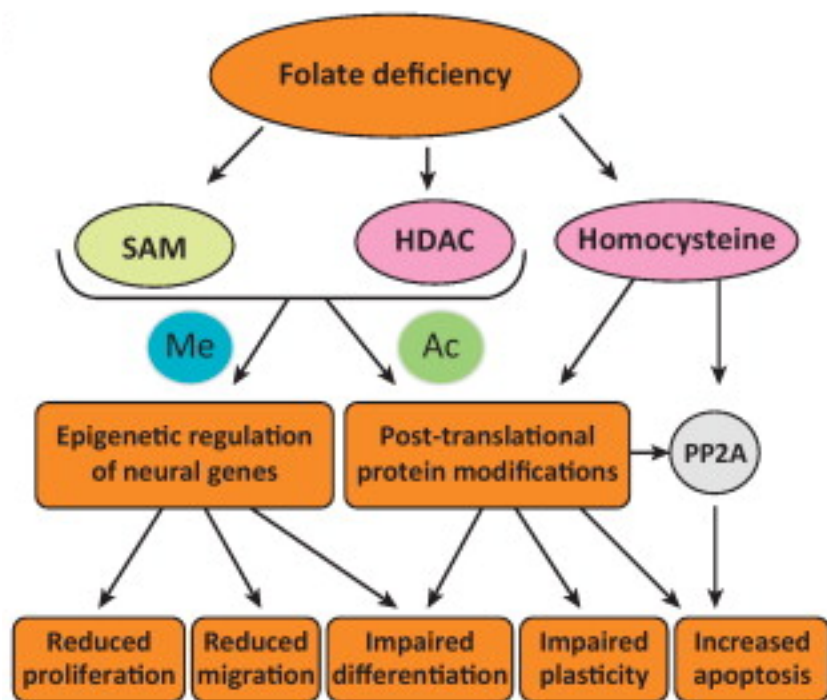
IV-1-1 Apport en acide folique et en vitamine B12

L'acide folique et la vitamine B12 jouent un rôle important dans le métabolisme de l'ADN et sont nécessaires à la synthèse de la méthionine et de la S-adénosylméthionine (SAM), le donneur de méthyle(CH₃) commun nécessaire au maintien de la méthylation de l'ADN (164, 174). Les réactions de méthylation pourraient être influencées par la modification du rapport entre la S-

adénylméthionine (SAM) et la S-adénylhomocystéine (SAH) (175). Si l'on considère que la méthionine est régénérée par méthylation de l'homocystéine via les réactions dépendantes du folate et de B12, une alimentation déficiente en folates pourrait interférer avec ce système (164, 176).

Les faibles apports en folate ont été associés au risque de cancer colorectal (177) et de maladies neurologiques (Figure 25). De plus, l'appauvrissement en folates a provoqué une hypométhylation de l'ADN lymphocytaire chez des femmes ménopausées en bonne santé, altération inversée par la réplétion du folate (178, 179). Une étude récente réalisée chez des individus sensibles à une carence en folate a montré que l'état de méthylation peut être corrigé avec l'apport de choline à des doses plus élevées que celles recommandées (500 mg / jour) pendant 12 semaines (164, 180).

Le folate permet également d'inverser le dérèglement de l'expression de miARN associée à la carcinogenèse hépatocellulaire, potentiellement en restaurant les donneurs de méthyle alimentaires (181). Le nombre croissant de preuves montrant que l'apport en folate module les mécanismes épigénétiques a été activement étudié par rapport aux propriétés anticancérigènes potentielles suggérées par des études épidémiologiques (182-184) (164).



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Histone déacétylase (HDAC) S-adenosyl homocystéine (SAM) Protéine phosphatase 2A (PP2A)

Me : Méthylation Ac : Acétylation

Figure 25 : Les conséquences suggérées de la carence en folate dans les progéniteurs neuronaux. (185). Les conséquences suggérées de la carence en folate dans les progéniteurs neuronaux impliquent des événements séquentiels liés à des augmentations de l'histone déacétylase (HDAC) et l'homocystéine (en rose) et la diminution de S-adenosyl homocystéine (SAM) (en vert). La privation en folates a réduit la prolifération et les progéniteurs sensibles à l'apoptose associée à la différenciation par l'augmentation de l'homocystéine et la diminution de la protéine phosphatase 2A (PP2A). La diminution de la production de S-adenosylméthionine et l'altération de l'expression de l'HDAC ont conduit à une dérégulation épigénomique du programme neuronal de différenciation qui entrave l'excroissance des neurites. Le transport vésiculaire et la plasticité synaptique sont dramatiquement affectés, avec des altérations des principales protéines du cytosquelette.

IV-1-2 Polyphénols

Les polyphénols sont une grande famille de composés naturels largement distribués dans les aliments végétaux, dont on a montré qu'ils modifient l'activité des ADN méthyltransférases, des histones acétylases (HAT) et des histones déacétylases (HDAC) (186, 187). En particulier, des études sur les cellules cancéreuses ont montré que les polyphénols peuvent inverser dans les modèles *in vitro* certaines des aberrations épigénétiques associées à la transformation maligne cancéreuse (188) (Figure 26). Des effets inhibiteurs sur les méthyltransférases de l'ADN ont été observés *in vitro* et *in vivo* en utilisant différentes sources alimentaires de polyphénols (188).

Les haricots sont aussi extrêmement riches en polyphénols (187). Les polyphénols de soja comprennent des phytoestrogènes tels que la génistéine, la biochanine A et la daidzéine (189). Il a également été démontré que ces composés inhibent l'ADN méthyltransférases et les histones désacétylases dans les lignées cellulaires cancéreuses et inversent la méthylation aberrante de l'île CpG (190). Li et al. ont montré dans les cellules mammaires bénignes et cancéreuses que toutes les trois principales méthyltransférases d'ADN (DNMT1, DNMT3a et DNMT3b) étaient régulées par la génistéine (191). Ces résultats pourraient aider à expliquer les données épidémiologiques indiquant que la consommation de soja est associée à un risque réduit de cancers liés aux hormones (164, 192).

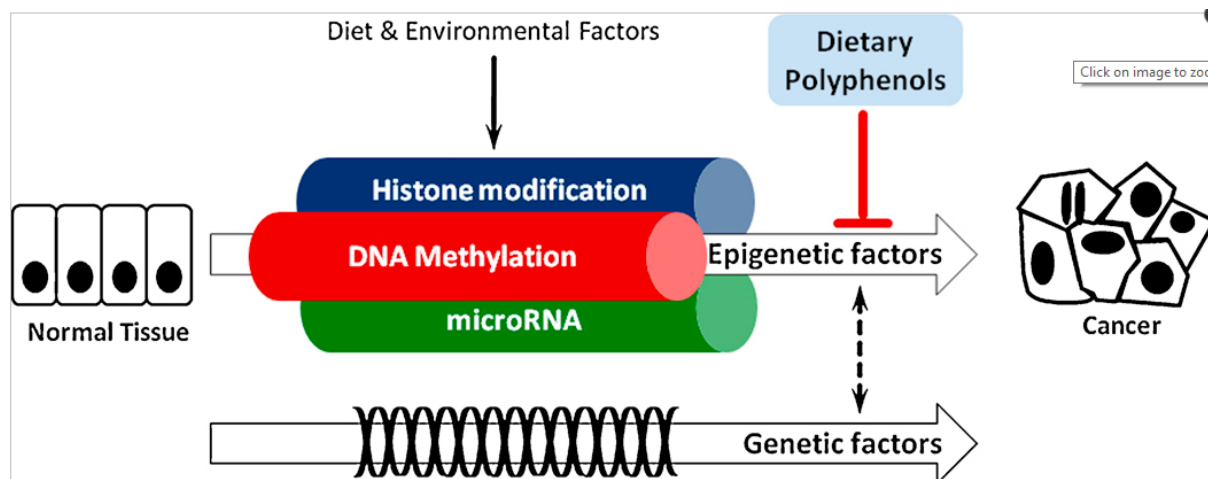


Figure 26 : Rôle des polyphénols dans l'apparition des différents cancers.(164).La carcinogénèse est un processus à long terme et les facteurs génétiques et épigénétiques contribuent au développement du cancer. Les changements épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les microARN sont facilement influencés par des facteurs alimentaires et environnementaux. Les polyphénols alimentaires peuvent potentiellement affecter les trois modifications épigénétiques, ce qui contribue à leur potentiel chimiopréventif.

IV-1-3 Selenium

Le sélénium peut moduler l'ADN et les histones de façon épigénétique pour activer les gènes (193). Des données croissantes suggèrent que le sélénium peut avoir des propriétés anticancérigènes par des modifications des processus épigénétiques dans la cellule (194-196). Il a été démontré que le sélénium inhibe directement l'expression et l'activité du DNMT (197, 198). Le sélénium peut également restaurer l'expression de gènes hyperméthylés, tels que GSTP1, APC et CSR1, dans les cellules cancéreuses humaines de la prostate en diminuant les DNMT et en inhibant l'activité HDAC (193). Ces gènes sont connus pour avoir une activité anticancéreuse par la protection contre les dommages oxydatifs, la détoxification des produits chimiques cancérigènes ou la suppression des

tumeurs (193). De plus, chez les modèles animaux, un régime pauvre en sélénium induit une hypométhylation de l'ADN (199, 200).

IV-2 Obésité et activité physique

Le surpoids, l'obésité et le mode de vie sédentaire sont des facteurs de risque établis et prédominants pour plusieurs maladies, dont le cancer et les maladies cardiovasculaires (201-203). Vu que le poids corporel est régulé par des gènes contrôlant l'homéostasie énergétique (Tableau VIII), on a émis l'hypothèse que des macronutriments alimentaires qui affectent la méthylation de l'ADN pourraient contribuer à développer l'obésité par des mécanismes épigénétiques (204). Des biomarqueurs épigénétiques de l'obésité, incluant des gènes impliqués dans l'adipogenèse (SOCS1 / SOCS3), des gènes de l'obésité (FGF2, PTEN, CDKN1A et ESR1), des gènes de l'inflammation ainsi que des gènes de la voie de signalisation de l'insuline permettent de prédire et prévenir l'obésité (164, 205).

Des données émergentes indiquent que des mécanismes épigénétiques peuvent être impliqués dans les effets médiateurs de l'activité physique (Figure 27).

Dans un travail récent, l'activité physique a été associée à une méthylation plus élevée dans les lymphocytes du sang notamment les éléments LINE-1, une classe de séquences hautement répétées dans le génome humain (206).

Une faible méthylation dans les éléments répétitifs LINE-1 a été associée à des réponses inflammatoires, ainsi qu'à une instabilité chromosomique(207). Il est intéressant de noter que les personnes âgées présentant une forte méthylation

de LINE-1 dans les lymphocytes du sang montrent une incidence et un taux de mortalité plus faibles par les cardiopathies ischémiques et les AVC(Accidents vasculaires cérébrales) (208).

Par ailleurs, un bref exercice permet de modifier les profils de miARN dans les neutrophiles circulants chez les humains, y compris 38 miARN impliqués dans les voies inflammatoires (164, 209)

Tableau IX : Exemples de plusieurs gènes humains récemment décrits comme régulés par des mécanismes épigénétiques et impliqués dans l'obésité(196)

Role in obesity	Gene symbol	Name	Epigenetic evidence
Adipogenesis	<i>PPARGC1A</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-coactivator-1-alpha	Important in human islet insulin
Adipogenesis	<i>NROB2</i>	Nuclear receptor small heterodimer partner	Tumour suppressor methylation
Adipogenesis	<i>FGF2</i>	Fibroblast growth factor-2	Homocysteine disrupts endothel through altered promoter DNA methylation
Adipogenesis	<i>PPARG</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	Changes in DNA methylation dur cellular ageing and atherosclero:
Adipogenesis	<i>PTEN</i>	Phosphatase and tensin homologue	Epigenetic role in colorectal canc gliomas
Adipogenesis	<i>RARA</i>	Retinoic acid receptor-alpha	Promoter hypermethylationis as with prostate and mammary can
Adipogenesis and cell cycle	<i>CDKN1A</i>	Cyclin-dependent kinase Inhibitor 1A (p21, Cip1)	Aberrant promoter methylations to cancer
Adipogenesis and inflammation	<i>LEP</i>	Leptin	Post-zygotic development, adipo maturation and cellular ageing
Adipogenesis	<i>ESR1</i>	Oestrogen receptor-alpha	Prognostic value of Oestrogen re hypermethylation
Adipogenesis	<i>NR3C1</i>	Glucocorticoid receptor	Methylation status is sensitive to maternal mood

Tableau IX : Exemples de plusieurs gènes humains récemment décrits comme régulés par des mécanismes épigénétiques et impliqués dans l'obésité (suite)(196)

Role in obesity	Gene symbol	Name	Epigenetic evidence
Inflammation	PLA2G4A	Plasma secretory phospholipase A(2) type IIA	Malignant prostate cells
Inflammation	SOD3	Extracellular superoxide dismutase	Development of foam cells
Inflammation	SOC31	Suppressor of cytokine signalling 1	Severity of liver fibrosis and hepatocarcinoma
Inflammation	SOC33	Suppressor of cytokine signalling 3	Role in cellular growth and migration and melanomas
Inflammation and apoptosis	CASP8	Caspase 8	Hypermethylation in neuroblastomas and medulloblastomas
Energy metabolism	COX7A1	Cytochrome c oxidase subunit VIIa polypeptide 1 (muscle)	Age influences DNA methylation
Fat metabolism	LPL	Lipoprotein lipase	Changes in DNA methylation during cellular ageing
Fat metabolism	FABP4	Fatty acid-binding protein 4,	Changes in DNA methylation during
Insulin signalling	CAV1	Caveolin-1	Aberrant methylation is associated with hepatocellular carcinoma
Insulin signalling	PIK3CG	Phosphoinositide-3-kinase, catalytic, gamma pp	CpG hypermethylation is associated with progression of colorectal cancer
Insulin resistance	SSTR2	Somatostatin receptor 2	Tissue-specific related
Insulin resistance and adiposity	HSD11B2	11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2	<i>In vivo</i> epigenetic repression and relation to hypertension
Insulin resistance	IGFBP3	Insulin-like growth factor-binding protein 3	Hypermethylation is associated with non-small cell lung cancer

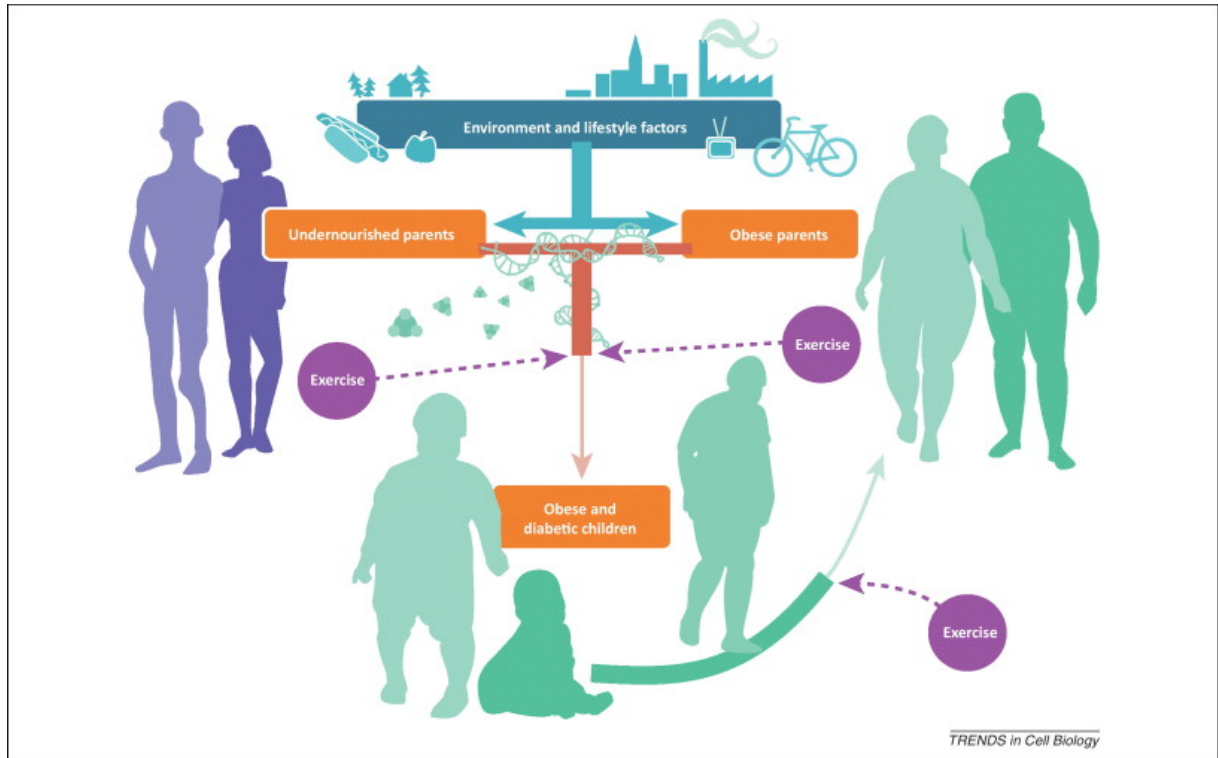


Figure 27 : Programmation épigénétique et intervention par l'exercice. (210). Des facteurs environnementaux tels que l'apport de nutriments, l'exercice physique, la consommation d'alcool et de tabac, les polluants environnementaux et le stress psychologique peuvent modifier l'épigénome et éventuellement conduire à la malnutrition ou à l'obésité. Les deux extrêmes peuvent prédisposer la progéniture, à travers la programmation épigénétique, à devenir obèse et diabétique. La prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 (DT2) peut alors être amplifiée si le déplacement épigénétique de la progéniture est transmis à d'autres générations.

IV-3 Tabac

Le tabac contient un mélange complexe de produits chimiques organiques et non organiques, dont beaucoup ont des propriétés cancérigènes, pro-inflammatoires et proatéroogènes. Les effets individuels de ces composants ont été examinés à travers différentes études épigénétiques, mais les résultats ne sont toujours pas concluants. Par exemple, une étude de toxicité chronique in vitro de fibroblastes humains normaux sur le benzo pyrène (un hydrocarbure aromatique polycyclique (HAP) cancérigène présent dans la fumée de cigarette) n'a révélé aucun schéma aberrant de méthylation de l'ADN dans les régions génomiques responsables du cancer du poumon(164, 211).

Les condensats de fumée de cigarette ont permis au niveau des cellules épithéliales respiratoires une diminution dans les niveaux nucléaires de certaines modifications d'histone telles que l'acétylation de H4K16 et la triméthylation de H4K20 (212). Ces altérations étaient similaires à des changements dans les modifications des histones qui peuvent être trouvés dans les tissus du cancer du poumon qui précèdent généralement la méthylation aberrante de l'ADN (164, 213, 214).

Une hypométhylation de gène P53 a été rapportée dans les lymphocytes du sang périphérique de patients atteints de cancer du poumon (215). Malgré l'absence de preuves cohérentes du gène p53 méthylé de manière aberrante dans le cancer humain, l'hypométhylation de p53 a été associée à des événements précoces de carcinogenèse (216, 217).

Une étude qui a évalué la méthylation globale de l'ADN à partir de cellules buccales d'enfants exposés au tabagisme maternel prénatal a démontré une hypométhylation des éléments répétitifs LINE-1. Dans la même étude, une

analyse de séquences d'ADN de 1536 sites CpG a identifié la méthylation différentielle des séquences CpG dans huit gènes. Deux d'entre eux, AXL et PTPRO (Protein Tyrosine Phosphatase, Receptor Type O), ont été validés par pyroséquençage et ont montré une augmentation significative de la méthylation (218). Une étude récente a trouvé que les micro-ARN candidats impliqués dans les processus de croissance et de développement (miR-16, miR-21 et miR-146a) étaient significativement sous-régulés dans les placentas exposés à la fumée de cigarette par rapport aux contrôles (164, 219).

De plus, une régulation diminuée de l'expression de micro-ARN a également été observée dans des expériences sur des animaux. Le poumon de souris et de rats était exposé à la fumée de cigarette. Dans cette étude, mir-34b, mir-345, mir-421, mir-450b, mir-466 et mir-469 ont été réprimés à haute dose d'exposition. Cependant, l'expression a été rétablie une semaine après le sevrage tabagique (164, 220).

IV-4 consommation d'alcool

Contrairement aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et aux autres molécules cancérigènes présentes dans la fumée de tabac et le goudron, l'alcool éthylique n'est pas mutagène en soi, mais agit plutôt comme un cocarcinogène [70]. Une étude de cohorte néerlandaise sur l'alimentation et le cancer a corrélé la consommation de folate et d'alcool avec des modifications de la méthylation des gènes suppresseurs de tumeur et de réparation de l'ADN (APC-1A, p14ARF, p16INK4A, hMLH1, O6-MGMT et RASSF1A) (164, 221).

La consommation d'alcool affecte également l'association entre les marqueurs sanguins de la méthylation de l'ADN et la maladie (Figure 28). Dans une étude cas-témoins sur une population polonaise, Hou et al. ont montré que l'hypométhylation des éléments répétitifs dans l'ADN des leucocytes sanguins était associée au cancer gastrique et que l'association entre l'hypométhylation de LINE-1 et le cancer gastrique était plus forte chez les individus qui buvaient de l'alcool (222).

Actuellement, il y a des manifestations d'effets de l'alcool sur la croissance et le développement neuronal par des marques épigénétiques. Des neurones corticaux fœtaux de souris exposés de façon chronique à l'éthanol in vitro présentaient une déméthylation du gène NR2B qui code pour un récepteur ionotropique du glutamate possiblement impliqué dans certains processus de mémoire et d'apprentissage (164, 223, 224).

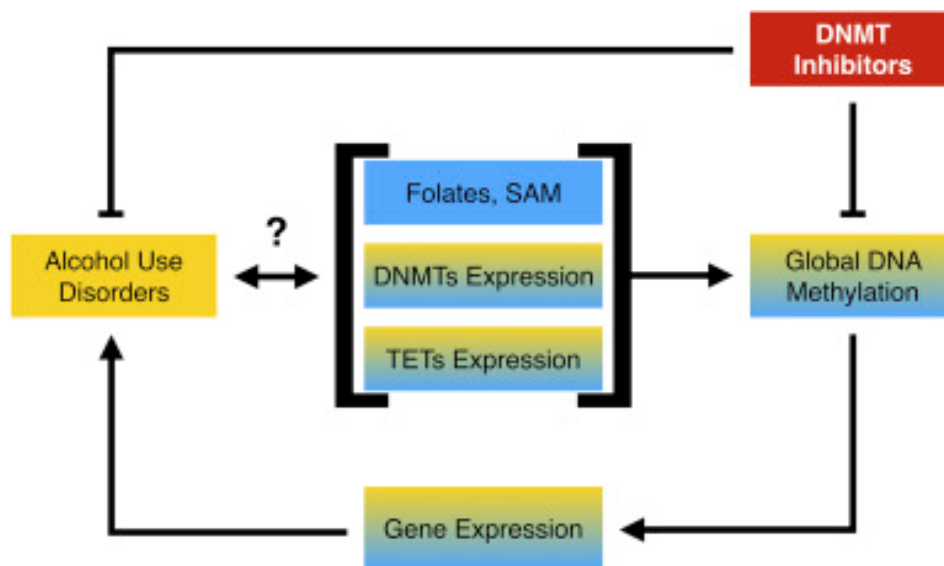


Figure 28 : Interaction hypothétique entre les troubles de consommation d'alcool, les systèmes de modification de l'ADN et l'expression des gènes (225). La couleur jaune indique des augmentations généralisées et la couleur bleue indique des diminutions générales. L'abus d'alcool modifie les mécanismes régulateurs épigénétiques, tels que les réductions de l'abondance des donneurs de méthyle, tels que les folates et SAM, et les changements dans l'expression des DNMT et TET. Les altérations de ces facteurs conduisent à des altérations variées de la méthylation globale de l'ADN, ce qui altère en conséquence l'expression des gènes, ce qui peut alors entraîner des comportements altérés par rapport à l'alcool. Les preuves indiquent que les agents hypométhylants, tels que les inhibiteurs de DNMT, réduisent principalement la consommation d'alcool dans les modèles animaux, bien que le mécanisme d'action reste incertain. Il n'est pas non plus clair (indiqué par le point d'interrogation) si les facteurs régulateurs épigénétiques sont le résultat de l'abus d'alcool ou sont des aberrations endogènes qui contribuent au développement des traits de troubles de consommation d'alcool, car différentes études apportent un support aux deux hypothèses.

IV-5 Polluants environnementaux

Dans les études environnementales, l'épigénétique a suscité un intérêt croissant pour évaluer si les expositions environnementales peuvent modifier les états épigénétiques, y compris la méthylation de l'ADN et les modifications des histones (226) (Figure 29). Des études sur la méthylation de l'ADN et la modification des histones en relation avec l'exposition environnementale à des produits chimiques potentiellement toxiques ont été examinées en détail dans un récent article (227). Nous passons brièvement en revue les principales classes d'expositions environnementales qui sont le plus souvent considérées comme des substances toxiques épigénétiques.(164)

Environmental Epigenetics

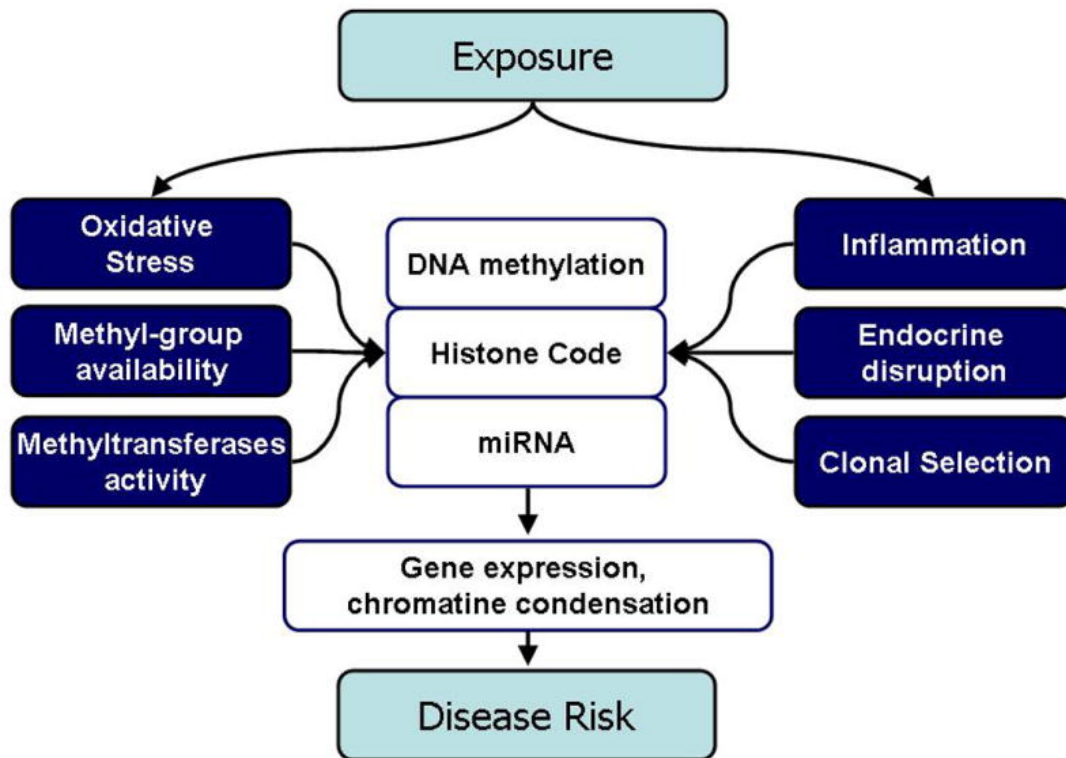


Figure 29 : Exposition environnementale et le risque de maladie. (227). Les produits chimiques environnementaux peuvent modifier de multiples processus biologiques qui affectent les mécanismes épigénétiques, y compris la méthylation de l'ADN, les codes d'histones et l'expression de miARN. Ces changements peuvent, à leur tour, modifier l'organisation et la condensation de la chromatine, l'expression des gènes et affecter le risque de maladie.

IV-5-1 Arsenic

Dans une étude humaine en Inde, une importante hyperméthylation de l'ADN des régions du promoteur p53 et p16 a été observée dans l'ADN sanguin de sujets exposés à des niveaux d'arsenic toxiques par rapport aux témoins (228). Dans cette étude, l'hyperméthylation du gène qui code pour p53 et p16 a montré une relation dose-réponse avec l'arsenic mesurée dans l'eau potable. Un grand nombre d'études in vitro et animales ont montré que l'arsenic induit une hypométhylation de l'ADN global (229). Une découverte inattendue a récemment été rapportée in vivo, une hyperméthylation globale de l'ADN sanguin liée à la dose ayant été observée chez des adultes bangladais exposés à l'arsenic chronique. Cet effet a été modifié par le folate, suggérant que les augmentations induites par l'arsenic dans la méthylation de l'ADN étaient dépendantes de la disponibilité du méthyle. Le même groupe, cependant, a rapporté par la suite que la méthylation de l'ADN dans le sang était fortement associée à des lésions cutanées induites par l'arsenic dans une population bangladaise apparentée(164) (230).

IV-5-2 Pollution

L'exposition à la pollution de l'air, en particulier aux particules, a été associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité par maladie cardiorespiratoire, ainsi qu'à un risque accru de cancer du poumon (231-234). Dans une étude humaine, Tarantini et al ont récemment démontré que la méthylation du promoteur iNOS (Nitric Oxide Synthase inductible) diminuait dans les échantillons sanguins de travailleurs de fonderie présentant une exposition bien caractérisée aux PM10 (Particulate matter (PM10/2.5)) dans des échantillons prélevés à la fin d'une semaine de travail de quatre jours (164, 235).

Dans la même étude, l'exposition à long terme aux PM10 était négativement associée à la méthylation dans les gènes Alu et LINE-1 (235). Une diminution de la méthylation de LINE-1 associée à l'exposition au carbone noir (BC) a été trouvée sur 1 097 échantillons d'ADN sanguin des hommes âgés dans la région de Boston. Une hypométhylation LINE-1 du sang a été retrouvée chez des patients atteints de cancer (236) et de maladie cardiovasculaire (237). Ces changements peuvent reproduire les processus épigénétiques liés au développement de la maladie et représenter les mécanismes par lesquels cette pollution affecte la santé humaine (237). Une étude professionnelle récente a récemment examiné les effets de l'exposition aux particules et aux composants métalliques sur l'expression des miARN chez 63 travailleurs d'une aciérie de four électrique. Les miR-222 et miR-21 – sont deux miARN candidats liés au stress oxydatif et à l'inflammation - ont été surexprimés et positivement corrélés aux niveaux d'exposition au plomb et aux dommages oxydatifs de l'ADN, respectivement(164) (238).

IV-5-3 Hydrocarbures aromatiques et autres polluants organiques

Une exposition de haut niveau au benzène a été associée à un risque accru de leucémie myéloïde aiguë (LAM) (239), caractérisée par une hypométhylation globale aberrante et une hyperméthylation spécifique du gène. Dans une étude menée auprès des préposés des stations-service et des agents de la circulation, l'exposition au benzène dans l'air s'est révélée associée à une réduction significative de la méthylation de LINE-1 et d'Alu dans l'ADN du sang périphérique (240). Le benzène en suspension dans l'air était également associé à l'hyperméthylation de p15 et à l'hypométhylation du gène de l'antigène cancérogène MAGE-1 (240). Ces résultats montrent que l'exposition au benzène

à des niveaux relativement faibles peut induire une altération de la méthylation de l'ADN reproduisant les motifs épigénétiques aberrants trouvés dans les cellules malignes.(164)

De plus, la déméthylation des éléments répétitifs associée au benzène peut aider à expliquer les données épidémiologiques reliant l'exposition au benzène au risque accru de myélome multiple (241) (242), qui présente également une méthylation réduite des éléments répétitifs Alu e LINE-1 (226). Ces données humaines ont été récemment confirmées par la découverte d'hypométhylation globale dans des cellules lymphoblastoïdes humaines traitées pendant 48 heures avec de l'hydroquinone, l'un des métabolites actifs du benzène (243). Dans une étude portant sur des travailleurs polonais non-fumeurs, il a été démontré que l'exposition chronique aux HAP modifiait le statut de méthylation de certains promoteurs de gènes (p53, p16, HIC1 et IL-6), ainsi que des répétitions Alu et LINE-1(164, 244).

IV-6 Stress psychologique

Des études antérieures ont indiqué que la méthylation de l'ADN est sensible aux expositions environnementales stressantes au début du développement et plus tard dans la vie (245-249). Le promoteur du gène du récepteur des glucocorticoïdes a été étudié dans l'hippocampe des victimes et des témoins du suicide humain (249). L'hyperméthylation du gène du récepteur des glucocorticoïdes a été retrouvée chez des suicidés ayant des antécédents de maltraitance dans l'enfance, mais pas chez les témoins (249). Au contraire, une expérience sociale positive pourrait avoir un effet diminuant le stress plus tard dans la vie via des mécanismes épigénétiques, suggérant un rôle protecteur pour

des soins parentaux précoces positifs (250, 251). Ceci est montré dans des études animales qui ont démontré que des soins maternels plus élevés, reflétés dans le léchage et le toilettage des chiots, induisent une hypométhylation du gène du récepteur des glucocorticoïdes dans l'hippocampe et réduisent les réponses au stress (164).(250)

IV-7 Horaires de travail

Le gène CLOCK régule le rythme circadien par une activité histone-acétyltransférase qui favorise les événements de remodelage de la chromatine impliqués dans le contrôle circadien de l'expression des gènes (252, 253). L'ajustement circadien peut être affecté par différents facteurs tels que le travail continue. Selon plusieurs études épidémiologiques, le travail de nuit peut avoir un impact négatif sur la santé et le bien-être des travailleurs en raison d'une inadéquation entre le rythme circadien endogène et les synchroniseurs environnementaux (cycle lumière / obscurité) (254) (Figure 30). Une reprogrammation épigénétique des gènes circadiens a été proposée comme une réponse potentielle aux rythmes circadiens altérés (255, 256). Une étude récente sur une population de travailleurs de nuit a montré des altérations de la méthylation de l'ADN sanguin, notamment des modifications de la méthylation des éléments répétitifs « Alu » et une méthylation génique de gènes inflammatoires comme l'IFN- γ et le TNF- α (164, 257).

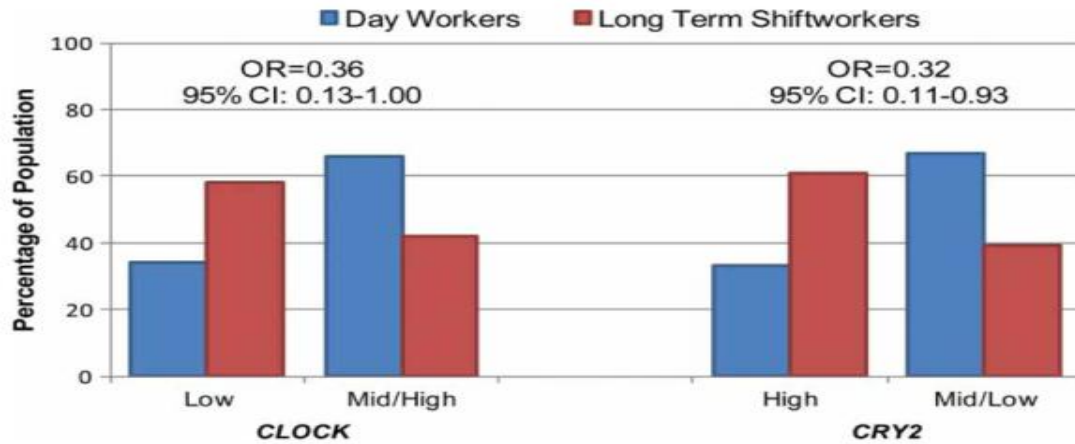


Figure 30 : Répartition des travailleurs de jour et des travailleurs postés à long terme ayant un statut de méthylation différent aux promoteurs du gène CLOCK et CRY2. (258). Les sujets ont été classés en groupes selon le niveau de méthylation parmi les travailleurs de jour et le niveau de méthylation chez les travailleurs de nuit. Les travailleurs postés à long terme étaient significativement plus susceptibles d'avoir de faibles indices de méthylation (IM) au site promoteur du gène CLOCK et méthylation élevée au niveau du promoteur CRY2 par rapport aux travailleurs journaliers. L'âge et la consommation de folate ont été inclus comme Co variables dans l'analyse.

IV-8 Nouvelles perspectives

Au cours des dernières années, plusieurs études ont examiné la relation entre les marques épigénétiques et les facteurs liés au style de vie, notamment la nutrition, le comportement, le stress, l'activité physique, les habitudes de travail, le tabagisme et la consommation d'alcool (Figure 31). Bien que les modifications épigénétiques soient influencées par l'environnement, la plupart de ces changements tendent à être rétablis à chaque génération ; Cependant, cela n'arrive pas à certains locus dans le génome humain (259, 260). La possibilité que ce phénomène affecte les générations successives est appelée héritage

épigénétique transgénérationnel (261, 262). L'épigénétique devrait aider à expliquer comment l'expression des gènes est modulée par le mode de vie et les facteurs environnementaux, et apporter une compréhension plus complète des réponses individuelles aux signaux environnementaux et aux facteurs de risque acquis.

Les chercheurs ont des possibilités inexploitées pour permettre de déterminer comment les marqueurs épigénétiques dépendent des facteurs de style de vie. Les mécanismes épigénétiques peuvent être modifiés après l'acquisition et le maintien des changements de mode de vie de façon positive ou négative.

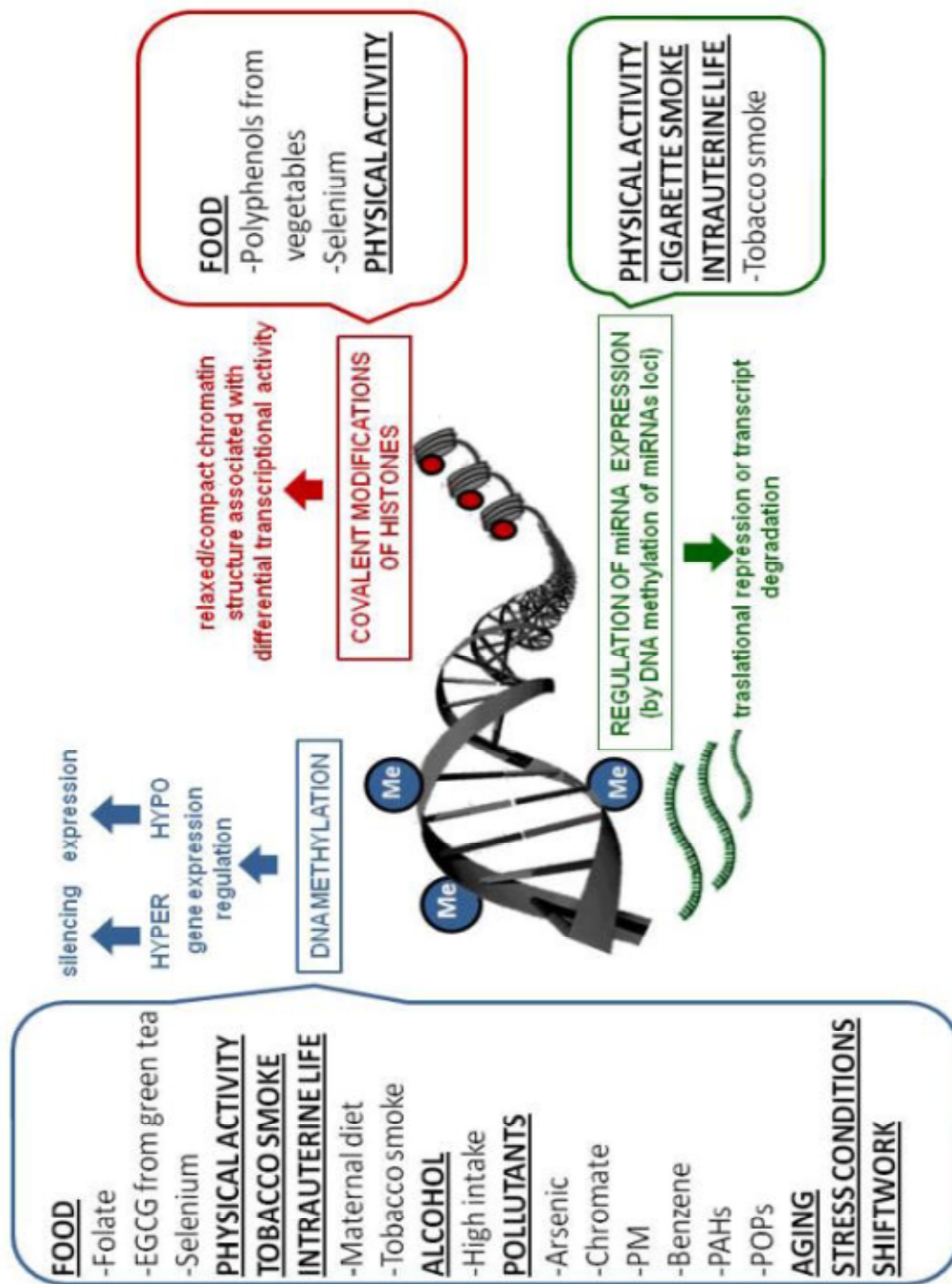
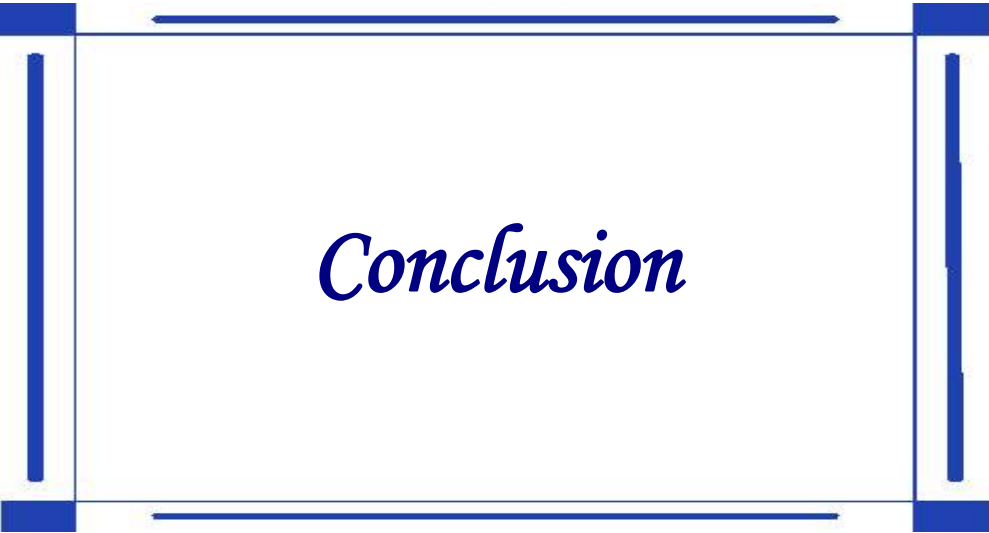


Figure 31 : Facteurs de style de vie participant aux interactions environnement-épigénétique

(162)

PAH : Hydrocarbure aromatique polycyclique

POPs : Polluant organique persistant.



Conclusion

L'épigénétique offre la possibilité de progresser dans la compréhension et la maîtrise de l'expression du patrimoine génétique. C'est un vaste domaine d'investigations puisque de nombreux processus moléculaires sont impliqués, interagissant entre eux et nécessitant d'innombrables acteurs pour mener à bien toutes les étapes de ce processus.

L'étude de l'épigénétique a permis de montrer l'importance de l'environnement et de la vie quotidienne dans la modification de l'expression des gènes et par conséquent l'état de santé de chaque individu.

Les récentes avancées scientifiques et, en particulier, l'accès au séquençage du génome humain couplé au décryptage des mécanismes épigénétiques ouvrent de nouvelles perspectives pour une médecine de plus en plus personnalisée.

Ainsi, cette personnalisation, à la base de l'activité médicale depuis Hippocrate, permet de mieux connaître chaque patient pour l'accompagner tout au long de son existence (prévention) ainsi qu'au cours de son parcours de soin (diagnostique, thérapeutique). Nous assistons donc bien à un changement de paradigme qui est amené à modifier la relation médecin-patient ainsi que la place du biologiste médical dans cette relation.



Résumé

Titre: Epigénétique : aspects généraux et médecine prédictive.

Auteur: Youssef Fihri

Directeur de thèse : Pr Sakina El Hamzaoui

Mots-clés: Epigénétique, Méthylation, Acétylation, Alimentation, Cancer

L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles.

La méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones et des ARN non codants, constituent la machinerie épigénétique et participent à l'architecture nucléaire.

Ces différents mécanismes permettent la régulation de l'expression des gènes en favorisant ou en inhibant le phénomène de la transcription au cours de la vie cellulaire.

Plusieurs facteurs contrôlent le processus épigénétique tels que l'alimentation, le tabac, l'environnement, l'activité physique, le stress et le rythme du travail.

L'épigénétique constitue à la fois la cause et le catalyseur de plusieurs pathologies notamment le cancer qui reste le domaine d'application le plus important de cette science.

Actuellement, la thérapie épigénétique constitue l'un des domaines scientifiques les plus étudiés. Par contre, les résultats restent très modestes par rapport à l'étendue des attentes.

Les premiers médicaments actuellement commercialisés comprennent la première génération d'inhibiteurs épigénétiques, soit deux inhibiteurs d'ADN méthyltransférase et trois inhibiteurs d'histone désacétylase.

Malgré que l'épigénétique reste un domaine récent, elle gagne de plus en plus d'importance notamment en matière de détermination des profils épigénétiques caractéristiques de chaque individu et le risque de survenue de maladies ; c'est ce qu'on appelle : la médecine prédictive.

Summary

Title: Epigenetics: general aspects and predictive medicine.

Author: Youssef Fihri

Director of theses: Pr Sakina El Hamzaoui

Key words: Epigenetics, Methylation, Acetylation, Food, Cancer

Epigenetics refers to the study of changes in gene activity, does not involve modification of the DNA sequence and can be transmitted during cell division. Unlike mutations that affect the DNA sequence, epigenetic modifications are reversible.

DNA methylation, post-translational modifications of histones and non-coding RNAs, constitute the epigenetic machinery and participate in the nuclear architecture.

These different mechanisms allow the regulation of gene expression by promoting or inhibiting the phenomenon of transcription during cell life.

Several factors control the epigenetic process such as diet, tobacco, the environment, physical activity, stress and shiftwork.

Epigenetics is both the cause and the catalyst of several pathologies including cancer, which remains the most important field of application of this science.

Currently, epigenetic therapy is one of the most studied areas of science. On the other hand, the results remain very modest compared to the extent of the expectations.

The first drugs currently marketed include the first generation of epigenetic inhibitors, two inhibitors of DNA methyltransferase and three inhibitors of histone deacetylase.

Although epigenetics remains a recent field, it is gaining more and more importance in particular in determining the epigenetic profiles characteristic of each individual and the risk of occurrence of diseases also known as predictive medicine.

ملخص

العنوان: علم التخلق مبادئ عامة والطب التنبئي

الكاتب: يوسف فهري

المشرف: الاستاذة سكينه الحمزاوي

الكلمات الأساسية: علم التخلق، متليشين، أستليشن، التغذية، مرض السرطان

يشير علم التخلق الى مختلف التغييرات في وظائف الجينات، من دون حدوث تغيير على تسلسل الحمض النووي مع امكانية مروره خلال انقسام الخلية.

بالمقارنة مع الطفرات الجينية، التغييرات اللاجينية لديها امكانيات الانعكاس.

متليشين الحمض النووي، والتغييرات ما بعد الترجمة للهستونات وأرن الغير مشفر تشكل الالية اللاجينية وتشارك في الهندسة النووية.

تمكن مختلف هاته الميكانيزمات من مراقبة التعبير عن الجينات بتفضيل أو بمنع ظاهرة النسخ خلال حياة الخلية.

تراقب عدة عوامل مثل: التغذية، التدخين، البيئة، الرياضة والعمل ظاهرة العمل اللاجيني.

يشكل علم التخلق السبب والمحفز لعدة أمراض كالسرطان الذي يبقى أهم تطبيق لهذا العلم.

تشكل حاليا الطب اللاجيني أحد أهم الميادين المدروسة. لكن النتائج تبقى متواضعة بالمقارنة مع الانتظارات.

العلاجات المطروحة حاليا في الاسواق متكونة من الجيل الأول للمنعقات اللاجينية.

رغم أن علم التخلق يشكل علما جديدا الا أنها تزداد أهمية يوما بعد يوم وخاصة في ميدان تحديد الخصائص اللاجينية لكل فرد واحتمال حصول أمراض أو ما يصطلح عليه بالعلم التنبئي.



Annexe 1 : Glossaire

- **Transcriptome** : Le transcriptome est l'ensemble des ARN messagers issus de l'expression d'une partie d'un génome, autrement dit des gènes exprimés.

- **Phosphorylation** : La phosphorylation est l'addition d'un groupe phosphate (un phosphoryl PO_3^{2-} plus précisément) qui est transféré à une protéine ou à une petite molécule, tel le glucose ou l'adénine.

- **Ribolysation** : ADP-ribosylation est une modification post-traductionnelle de certaines protéines consistant à leur adjoindre une ou plusieurs unités ADP-ribose. Il s'agit d'une modification réversible intervenant dans de nombreux processus des cellules vivantes, notamment la signalisation cellulaire, la réparation de l'ADN, la régulation de l'expression génétique (épigénétique) et l'apoptose.

- **Ubiquitination (ou ubiquitinylation)** : une modification post-traductionnelle biochimique nécessitant plusieurs étapes pour aboutir in fine à la fixation covalente d'une ou de plusieurs protéines d'ubiquitine (8 kDa) sur une ou plusieurs lysines acceptrices de la protéine substrat.

- **Un procaryote** : être vivant dont la structure cellulaire ne comporte pas de noyau, et presque jamais d'organites membranés.

- **Acétylation** : L'acétylation est une réaction qui introduit un groupe fonctionnel acétyle dans un composé organique. C'est un cas particulier d'acylation.

- Méthylation : La méthylation est l'attache ou la substitution d'un groupement méthyle sur un substrat. La déméthylation est au contraire, la suppression d'un groupe méthyle sur un substrat.

- Solénoïde : Un dispositif constitué d'un fil enroulé régulièrement en spirales de façon à former une bobine longue.

- Répresseur : Une protéine régulant négativement un ou plusieurs gènes en se liant à une séquence spécifique sur l'ADN, appelée opérateur. Cette fixation empêche la transcription de l'ARN messager par l'ARN polymérase et donc l'expression des gènes en aval. La capacité du répresseur à se fixer à son opérateur peut être modulée par un signal extérieur, comme la fixation d'un métabolite.

- Sumoylation (ou sumoylation) : Une modification post-traductionnelle aboutissant à la liaison covalente d'une ou plusieurs protéines SUMO sur une lysine acceptrice d'une protéine cible.



Bibliographie

- [1] Jammes H. EPIGENETICS: A READING OF THE GENOME THROUGH STABLE / TEMPORARY / INHERITABLE MODIFICATIONS. *Bull Acad Vét France* 2013;162(2).
- [2] Luger K, Hansen JC. Nucleosome and chromatin fiber dynamics. *Curr Opin Struct Biol.* 2005;15(2):188-96.
- [3] Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the double helix. *Nature.* 2003;421(6921):448-53.
- [6] Chuang LS, Ian HI, Koh TW, Ng HH, Xu G, Li BF. Human DNA-(cytosine-5) methyltransferase-PCNA complex as a target for p21WAF1. *Science.* 1997;277(5334):1996-2000.
- [7] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science.* 2001;293(5532):1074-80.
- [8] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature.* 2000;403(6765):41-5.
- [9] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell.* 2011;43(6):904-14.
- [10] Fang CY, Shen CH, Wang M, Chen PL, Chan MW, Hsu PH, et al. Global profiling of histone modifications in the polyomavirus BK virion minichromosome. *Virology.* 2015;483:1-12.

- [12] Robinson PJ, Fairall L, Huynh VA, Rhodes D. EM measurements define the dimensions of the "30-nm" chromatin fiber: evidence for a compact, interdigitated structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(17):6506-11.
- [13] Dorigo B, Schalch T, Kulangara A, Duda S, Schroeder RR, Richmond TJ. Nucleosome arrays reveal the two-start organization of the chromatin fiber. *Science*. 2004;306(5701):1571-3.
- [14] Schalch T, Duda S, Sargent DF, Richmond TJ. X-ray structure of a tetranucleosome and its implications for the chromatin fibre. *Nature*. 2005;436(7047):138-41.
- [15] Woodcock CL, Ghosh RP. Chromatin higher-order structure and dynamics. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(5):a000596.
- [16] Trojer P, Reinberg D. Facultative heterochromatin: is there a distinctive molecular signature? *Mol Cell*. 2007;28(1):1-13.
- [17] Angers M. Les facteurs de transcription impliqués dans la régulation de l'expression du gène du retard mental lié à l'X fragile-I et du gène du récepteur BI des bradykinines. 2004.
- [18] Bourc'his D, Viegas-Pequignot E. Direct analysis of chromosome methylation. *Methods Mol Biol*. 2001;181:229-42.
- [19] Kaneda M, Okano M, Hata K, Sado T, Tsujimoto N, Li E, et al. Essential role for de novo DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting. *Nature*. 2004;429(6994):900-3.

- [20] Pierre-François Cartrona RP, Gilles Salberd., Méthylation/déméthylation de l'ADN et expression du génome. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUIN 2015;N°473.
- [21] Fuks F. [DNA methyltransferases: from chromatin remodeling to cancer]. *Med Sci (Paris)*. 2003;19(4):477-80.
- [23] RENAUDINEAU Y. Génomique, épigénétique et pathologies. *OptionBio* |. 2014; | n° 518.
- [24] Fernandez AF, Huidobro C, Fraga MF. De novo DNA methyltransferases: oncogenes, tumor suppressors, or both? *Trends Genet*. 2012;28(10):474-9.
- [25] Rottach A, Leonhardt H, Spada F. DNA methylation-mediated epigenetic control. *J Cell Biochem*. 2009;108(1):43-51.
- [26] Jérôme Torrisani FL. Méthylation de l'ADN et régulation épigénétique des cancers Hépto-Gastro & Oncologie Digestive. Novembre 2003;Volume 10(numéro 6).
- [27] Fuks F, Burgers WA, Brehm A, Hughes-Davies L, Kouzarides T. DNA methyltransferase Dnmt1 associates with histone deacetylase activity. *Nat Genet*. 2000;24(1):88-91.
- [28] Fuks F, Burgers WA, Godin N, Kasai M, Kouzarides T. Dnmt3a binds deacetylases and is recruited by a sequence-specific repressor to silence transcription. *Embo j*. 2001;20(10):2536-44.

- [29] Jurkowska RZ, Jurkowski TP, Jeltsch A. Structure and function of mammalian DNA methyltransferases. *Chembiochem*. 2011;12(2):206-22.
- [30] Cheng X. Structure and function of DNA methyltransferases. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 1995;24:293-318.
- [31] Goll MG, Bestor TH. Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annu Rev Biochem*. 2005;74:481-514.
- [32] Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, Hawkins RD, Hon G, Tonti-Filippini J, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*. 2009;462(7271):315-22.
- [33] Ramsahoye BH, Biniszkiwicz D, Lyko F, Clark V, Bird AP, Jaenisch R. Non-CpG methylation is prevalent in embryonic stem cells and may be mediated by DNA methyltransferase 3a. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(10):5237-42.
- [34] Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16(1):6-21.
- [35] Ehrlich M, Gama-Sosa MA, Huang LH, Midgett RM, Kuo KC, McCune RA, et al. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues of cells. *Nucleic Acids Res*. 1982;10(8):2709-21.

- [36] Sasai N, Defossez PA. Many paths to one goal? The proteins that recognize methylated DNA in eukaryotes. *Int J Dev Biol.* 2009;53(2-3):323-34.
- [37] Wong JJ, Hawkins NJ, Ward RL. Colorectal cancer: a model for epigenetic tumorigenesis. *Gut.* 2007;56(1):140-8.
- [38] Illingworth RS, Bird AP. CpG islands--'a rough guide'. *FEBS Lett.* 2009;583(11):1713-20.
- [39] Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet.* 2012;13(7):484-92.
- [40] Yen RW, Vertino PM, Nelkin BD, Yu JJ, el-Deiry W, Cumaraswamy A, et al. Isolation and characterization of the cDNA encoding human DNA methyltransferase. *Nucleic Acids Res.* 1992;20(9):2287-91.
- [41] Fatemi M, Hermann A, Pradhan S, Jeltsch A. The activity of the murine DNA methyltransferase Dnmt1 is controlled by interaction of the catalytic domain with the N-terminal part of the enzyme leading to an allosteric activation of the enzyme after binding to methylated DNA. *J Mol Biol.* 2001;309(5):1189-99.
- [42] Jeltsch A. Molecular enzymology of mammalian DNA methyltransferases. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;301:203-25.
- [43] Jeltsch A, Jurkowska RZ. New concepts in DNA methylation. *Trends Biochem Sci.* 2014;39(7):310-8.

- [44] Yoder JA, Bestor TH. A candidate mammalian DNA methyltransferase related to pmt1p of fission yeast. *Hum Mol Genet.* 1998;7(2):279-84.
- [45] Okano M, Xie S, Li E. Dnmt2 is not required for de novo and maintenance methylation of viral DNA in embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res.* 1998;26(11):2536-40.
- [46] Goll MG, Kirpekar F, Maggert KA, Yoder JA, Hsieh CL, Zhang X, et al. Methylation of tRNA^{Asp} by the DNA methyltransferase homolog Dnmt2. *Science.* 2006;311(5759):395-8.
- [47] Chedin F. The DNMT3 family of mammalian de novo DNA methyltransferases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2011;101:255-85.
- [48] Chedin F, Lieber MR, Hsieh CL. The DNA methyltransferase-like protein DNMT3L stimulates de novo methylation by Dnmt3a. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(26):16916-21.
- [49] Gowher H, Liebert K, Hermann A, Xu G, Jeltsch A. Mechanism of stimulation of catalytic activity of Dnmt3A and Dnmt3B DNA-(cytosine-C5)-methyltransferases by Dnmt3L. *J Biol Chem.* 2005;280(14):13341-8.
- [50] Yokochi T, Robertson KD. Preferential methylation of unmethylated DNA by Mammalian de novo DNA methyltransferase Dnmt3a. *J Biol Chem.* 2002;277(14):11735-45.

- [51] Castel SE, Martienssen RA. RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond. *Nat Rev Genet.* 2013;14(2):100-12.
- [52] Matzke MA, Mosher RA. RNA-directed DNA methylation: an epigenetic pathway of increasing complexity. *Nat Rev Genet.* 2014;15(6):394-408.
- [53] Lahmy S, Bies-Etheve N, Lagrange T. Plant-specific multisubunit RNA polymerase in gene silencing. *Epigenetics.* 2010;5(1):4-8.
- [54] Morris KV, Chan SW, Jacobsen SE, Looney DJ. Small interfering RNA-induced transcriptional gene silencing in human cells. *Science.* 2004;305(5688):1289-92.
- [55] Kim JW, Zhang YH, Zern MA, Rossi JJ, Wu J. Short hairpin RNA causes the methylation of transforming growth factor-beta receptor II promoter and silencing of the target gene in rat hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;359(2):292-7.
- [56] Schmitz KM, Mayer C, Postepska A, Grummt I. Interaction of noncoding RNA with the rDNA promoter mediates recruitment of DNMT3b and silencing of rRNA genes. *Genes Dev.* 2010;24(20):2264-9.
- [57] Svedruzic ZM. Mammalian cytosine DNA methyltransferase Dnmt1: enzymatic mechanism, novel mechanism-based inhibitors, and RNA-directed DNA methylation. *Curr Med Chem.* 2008;15(1):92-106.

- [58] Optimisation des performances de la transfection de siRNA consulté sur (<https://www.ozyme.fr/ressources/cyberlettres/techozyme/techozyme23-transfection-sirna.asp>) le 11/02/2018.
- [59] Howell CY, Bestor TH, Ding F, Latham KE, Mertineit C, Trasler JM, et al. Genomic imprinting disrupted by a maternal effect mutation in the Dnmt1 gene. *Cell*. 2001;104(6):829-38.
- [60] Doherty AS, Bartolomei MS, Schultz RM. Regulation of stage-specific nuclear translocation of Dnmt1o during preimplantation mouse development. *Dev Biol*. 2002;242(2):255-66.
- [61] Cortellino S, Xu J, Sannai M, Moore R, Caretti E, Cigliano A, et al. Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair. *Cell*. 2011;146(1):67-79.
- [62] Wu H, Zhang Y. Mechanisms and functions of Tet protein-mediated 5-methylcytosine oxidation. *Genes Dev*. 2011;25(23):2436-52.
- [63] Pfaffeneder T, Spada F, Wagner M, Brandmayr C, Laube SK, Eisen D, et al. Tet oxidizes thymine to 5-hydroxymethyluracil in mouse embryonic stem cell DNA. *Nat Chem Biol*. 2014;10(7):574-81.
- [64] Metivier R, Gallais R, Tiffocche C, Le Peron C, Jurkowska RZ, Carmouche RP, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature*. 2008;452(7183):45-50.

- [65] Kangaspeska S, Stride B, Metivier R, Polycarpou-Schwarz M, Ibberson D, Carmouche RP, et al. Transient cyclical methylation of promoter DNA. *Nature*. 2008;452(7183):112-5.
- [66] Chen CC, Wang KY, Shen CK. DNA 5-methylcytosine demethylation activities of the mammalian DNA methyltransferases. *J Biol Chem*. 2013;288(13):9084-91.
- [67] Parry L, Clarke AR. The Roles of the Methyl-CpG Binding Proteins in Cancer. *Genes Cancer*. 2011;2(6):618-30.
- [68] Bell AC, Felsenfeld G. Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the *Igf2* gene. *Nature*. 2000;405(6785):482-5.
- [69] Hark AT, Schoenherr CJ, Katz DJ, Ingram RS, Levorse JM, Tilghman SM. CTCF mediates methylation-sensitive enhancer-blocking activity at the *H19/Igf2* locus. *Nature*. 2000;405(6785):486-9.
- [70] Fuks F. DNA methylation and histone modifications: teaming up to silence genes. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15(5):490-5.
- [71] Tollervy JR, Lunyak VV. Epigenetics: judge, jury and executioner of stem cell fate. *Epigenetics*. 2012;7(8):823-40.
- [72] Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*. 2011;21(3):381-95.
- [73] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*. 2007;128(4):693-705.

- [74] Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*. 2010;31(1):27-36.
- [75] Huertas D, Sendra R, Munoz P. Chromatin dynamics coupled to DNA repair. *Epigenetics*. 2009;4(1):31-42.
- [76] Verdin E, Ott M. 50 years of protein acetylation: from gene regulation to epigenetics, metabolism and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16(4):258-64.
- [77] Arrowsmith CH, Bountra C, Fish PV, Lee K, Schapira M. Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(5):384-400.
- [78] Ernst J, Kellis M. Discovery and characterization of chromatin states for systematic annotation of the human genome. *Nat Biotechnol*. 2010;28(8):817-25.
- [79] Duan Q, Chen H, Costa M, Dai W. Phosphorylation of H3S10 blocks the access of H3K9 by specific antibodies and histone methyltransferase. Implication in regulating chromatin dynamics and epigenetic inheritance during mitosis. *J Biol Chem*. 2008;283(48):33585-90.
- [80] Wang Z, Zang C, Rosenfeld JA, Schones DE, Barski A, Cuddapah S, et al. Combinatorial patterns of histone acetylations and methylations in the human genome. *Nat Genet*. 2008;40(7):897-903.

- [81] Nakanishi S, Lee JS, Gardner KE, Gardner JM, Takahashi YH, Chandrasekharan MB, et al. Histone H2BK123 monoubiquitination is the critical determinant for H3K4 and H3K79 trimethylation by COMPASS and Dot1. *J Cell Biol.* 2009;186(3):371-7.
- [82] Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.* 2010;28(10):1057-68.
- [83] Lee JS, Smith E, Shilatifard A. The language of histone crosstalk. *Cell.* 2010;142(5):682-5.
- [84] Kim J, Guermah M, McGinty RK, Lee JS, Tang Z, Milne TA, et al. RAD6-Mediated transcription-coupled H2B ubiquitylation directly stimulates H3K4 methylation in human cells. *Cell.* 2009;137(3):459-71.
- [85] Fischle W, Tseng BS, Dormann HL, Ueberheide BM, Garcia BA, Shabanowitz J, et al. Regulation of HP1-chromatin binding by histone H3 methylation and phosphorylation. *Nature.* 2005;438(7071):1116-22.
- [86] Kiefer CM, Hou C, Little JA, Dean A. Epigenetics of beta-globin gene regulation. *Mutat Res.* 2008;647(1-2):68-76.
- [87] Vermeulen M, Eberl HC, Matarese F, Marks H, Denissov S, Butter F, et al. Quantitative interaction proteomics and genome-wide profiling of epigenetic histone marks and their readers. *Cell.* 2010;142(6):967-80.

- [88] Vandel L, Nicolas E, Vaute O, Ferreira R, Ait-Si-Ali S, Trouche D. Transcriptional repression by the retinoblastoma protein through the recruitment of a histone methyltransferase. *Mol Cell Biol*. 2001;21(19):6484-94.
- [89] Tamaru H, Selker EU. A histone H3 methyltransferase controls DNA methylation in *Neurospora crassa*. *Nature*. 2001;414(6861):277-83.
- [90] Jackson JP, Lindroth AM, Cao X, Jacobsen SE. Control of CpNpG DNA methylation by the KRYPTONITE histone H3 methyltransferase. *Nature*. 2002;416(6880):556-60.
- [91] Fuks F, Hurd PJ, Wolf D, Nan X, Bird AP, Kouzarides T. The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. *J Biol Chem*. 2003;278(6):4035-40.
- [92] Miceli-Richard C. Épigénétique et lupus. *Revue du rhumatisme*. 2014;Volume 81(Numéro 5): 381-4.
- [93] Krutovskikh V, Partensky C. [New insights in oncology: epigenetics and cancer stem cells]. *Cancer Radiother*. 2011;15(8):716-22.
- [94] Rodriguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med*. 2011;17(3):330-9.
- [95] Sandoval J, Esteller M. Cancer epigenomics: beyond genomics. *Curr Opin Genet Dev*. 2012;22(1):50-5.

- [96] Ballestar E, Esteller M. SnapShot: the human DNA methylome in health and disease. *Cell*. 2008;135(6):1144-.e1.
- [97] Costello JF, Fruhwald MC, Smiraglia DJ, Rush LJ, Robertson GP, Gao X, et al. Aberrant CpG-island methylation has non-random and tumour-type-specific patterns. *Nat Genet*. 2000;24(2):132-8.
- [98] Esteller M, Corn PG, Baylin SB, Herman JG. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res*. 2001;61(8):3225-9.
- [99] Lim DH, Maher ER. Genomic imprinting syndromes and cancer. *Adv Genet*. 2010;70:145-75.
- [100] Irizarry RA, Ladd-Acosta C, Wen B, Wu Z, Montano C, Onyango P, et al. The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores. *Nat Genet*. 2009;41(2):178-86.
- [101] Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1148-59.
- [102] Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*. 2012;150(1):12-27.
- [103] Ozdag H, Teschendorff AE, Ahmed AA, Hyland SJ, Blenkiron C, Bobrow L, et al. Differential expression of selected histone modifier genes in human solid cancers. *BMC Genomics*. 2006;7:90.
- [104] Melo SA, Esteller M. Dysregulation of microRNAs in cancer: playing with fire. *FEBS Lett*. 2011;585(13):2087-99.

- [105] Mees ST, Schleicher C, Mardin WA, Senninger N, Colombo-Benkmann M, Haier J. Analyzing miRNAs in ductal adenocarcinomas of the pancreas. *J Surg Res.* 2011;169(2):241-6.
- [106] Krutovskikh VA, Herceg Z. Oncogenic microRNAs (OncomiRs) as a new class of cancer biomarkers. *Bioessays.* 2010;32(10):894-904.
- [107] Katakowski M, Buller B, Wang X, Rogers T, Chopp M. Functional microRNA is transferred between glioma cells. *Cancer Res.* 2010;70(21):8259-63.
- [108] Aigner A. MicroRNAs (miRNAs) in cancer invasion and metastasis: therapeutic approaches based on metastasis-related miRNAs. *J Mol Med (Berl).* 2011;89(5):445-57.
- [109] Wang J, Chen J, Chang P, LeBlanc A, Li D, Abbruzzese JL, et al. MicroRNAs in plasma of pancreatic ductal adenocarcinoma patients as novel blood-based biomarkers of disease. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(9):807-13.
- [110] Szafranska AE, Doleshal M, Edmunds HS, Gordon S, Luttgies J, Munding JB, et al. Analysis of microRNAs in pancreatic fine-needle aspirates can classify benign and malignant tissues. *Clin Chem.* 2008;54(10):1716-24.
- [111] Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2010;127(1):118-26.

- [112] Shorter KR, Miller BH. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Prog Biophys Mol Biol.* 2015;118(1-2):1-7.
- [113] Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, Owens S, Georgiades A, Kane F, et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet.* 2011;20(24):4786-96.
- [114] Xiao Y, Camarillo C, Ping Y, Arana TB, Zhao H, Thompson PM, et al. The DNA methylome and transcriptome of different brain regions in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS One.* 2014;9(4):e95875.
- [115] Grayson DR, Jia X, Chen Y, Sharma RP, Mitchell CP, Guidotti A, et al. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(26):9341-6.
- [116] Wong J, Hyde TM, Cassano HL, Deep-Soboslay A, Kleinman JE, Weickert CS. Promoter specific alterations of brain-derived neurotrophic factor mRNA in schizophrenia. *Neuroscience.* 2010;169(3):1071-84.
- [117] Rai K, Huggins IJ, James SR, Karpf AR, Jones DA, Cairns BR. DNA demethylation in zebrafish involves the coupling of a deaminase, a glycosylase, and gadd45. *Cell.* 2008;135(7):1201-12.
- [118] Gavin DP, Akbarian S. Epigenetic and post-transcriptional dysregulation of gene expression in schizophrenia and related disease. *Neurobiol Dis.* 2012;46(2):255-62.

- [119] Akbarian S, Huang HS. Epigenetic regulation in human brain-focus on histone lysine methylation. *Biol Psychiatry*. 2009;65(3):198-203.
- [120] Deutsch SI, Rosse RB, Mastropaolo J, Long KD, Gaskins BL. Epigenetic therapeutic strategies for the treatment of neuropsychiatric disorders: ready for prime time? *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(2):104-19.
- [121] Akbarian S, Ruehl MG, Bliven E, Luiz LA, Peranelli AC, Baker SP, et al. Chromatin alterations associated with down-regulated metabolic gene expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(8):829-40.
- [122] Huang HS, Matevossian A, Whittle C, Kim SY, Schumacher A, Baker SP, et al. Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves mixed-lineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters. *J Neurosci*. 2007;27(42):11254-62.
- [123] Huang HS, Akbarian S. GAD1 mRNA expression and DNA methylation in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *PLoS One*. 2007;2(8):e809.
- [124] Sharma RP, Grayson DR, Gavin DP. Histone deacetylase 1 expression is increased in the prefrontal cortex of schizophrenia subjects: analysis of the National Brain Databank microarray collection. *Schizophr Res*. 2008;98(1-3):111-7.

- [125] Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci*. 2004;24(24):5603-10.
- [126] Hamza M, Halayem S, Mrad R, Bourgou S, Charfi F, Belhadj A. [Epigenetics' implication in autism spectrum disorders: A review]. *Encephale*. 2017;43(4):374-81.
- [127] Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry*. 2014;5:53.
- [128] Muhle R TS, Rapin I. . The genetics of autism. . *Pediatrics* 2004. 2004.
- [129] Pu D, Shen Y, Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Res*. 2013;6(5):384-92.
- [130] Ulrey CL LL, Andrews LG, et al. . The impact of metabolism on DNA methylation. . *Hum Mol Genet* 2005. 2005;14(Spec No. 1).
- [131] Shulha HP, Cheung I, Whittle C, Wang J, Virgil D, Lin CL, et al. Epigenetic signatures of autism: trimethylated H3K4 landscapes in prefrontal neurons. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(3):314-24.
- [132] Talebizadeh Z, Butler MG, Theodoro MF. Feasibility and relevance of examining lymphoblastoid cell lines to study role of microRNAs in autism. *Autism Res*. 2008;1(4):240-50.

- [133] Sarachana T, Zhou R, Chen G, Manji HK, Hu VW. Investigation of post-transcriptional gene regulatory networks associated with autism spectrum disorders by microRNA expression profiling of lymphoblastoid cell lines. *Genome Med.* 2010;2(4):23.
- [134] Brunet A, Rando TA. Interaction between epigenetic and metabolism in aging stem cells. *Curr Opin Cell Biol.* 2017;45:1-7.
- [135] Calvanese V, Lara E, Kahn A, Fraga MF. The role of epigenetics in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2009;8(4):268-76.
- [136] Fraga MF. Genetic and epigenetic regulation of aging. *Curr Opin Immunol.* 2009;21(4):446-53.
- [137] Dang W, Sutphin GL, Dorsey JA, Otte GL, Cao K, Perry RM, et al. Inactivation of yeast Isw2 chromatin remodeling enzyme mimics longevity effect of calorie restriction via induction of genotoxic stress response. *Cell Metab.* 2014;19(6):952-66.
- [138] Riedel CG, Downen RH, Lourenco GF, Kirienko NV, Heimbucher T, West JA, et al. DAF-16 employs the chromatin remodeller SWI/SNF to promote stress resistance and longevity. *Nat Cell Biol.* 2013;15(5):491-501.
- [139] Clouse OGeKA. Épigénétique des maladies du cartilage. *Revue du rhumatisme*, . 2016; Volume 83, (Numéro 6,):Pages 411-4.

- [140] Roberts SB, Wootton E, De Ferrari L, Albagha OM, Salter DM. Epigenetics of osteoarticular diseases: recent developments. *Rheumatol Int.* 2015;35(8):1293-305.
- [141] Gabay O, Sanchez C. Epigenetics, sirtuins and osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2012;79(6):570-3.
- [142] Barter MJ, Bui C, Young DA. Epigenetic mechanisms in cartilage and osteoarthritis: DNA methylation, histone modifications and microRNAs. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(5):339-49.
- [143] Toussirot E, Wendling D, Herbein G. Biological treatments given in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis modify HAT/HDAC (histone acetyltransferase/histone deacetylase) balance. *Joint Bone Spine.* 2014;81(6):544-5.
- [144] Iliopoulos D, Malizos KN, Oikonomou P, Tsezou A. Integrative microRNA and proteomic approaches identify novel osteoarthritis genes and their collaborative metabolic and inflammatory networks. *PLoS One.* 2008;3(11):e3740.
- [145] Diaz-Prado S, Cicione C, Muinos-Lopez E, Hermida-Gomez T, Oreiro N, Fernandez-Lopez C, et al. Characterization of microRNA expression profiles in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:144.
- [146] Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, Barres R, Owens JA, Morris MJ. Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature.* 2010;467(7318):963-6.

- [147] Chambers JC, Loh M, Lehne B, Drong A, Kriebel J, Motta V, et al. Epigenome-wide association of DNA methylation markers in peripheral blood from Indian Asians and Europeans with incident type 2 diabetes: a nested case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):526-34.
- [148] Nyamdorj R, Pitkaniemi J, Tuomilehto J, Hammar N, Stehouwer CD, Lam TH, et al. Ethnic comparison of the association of undiagnosed diabetes with obesity. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(2):332-9.
- [149] Drong AW, Lindgren CM, McCarthy MI. The genetic and epigenetic basis of type 2 diabetes and obesity. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(6):707-15.
- [150] Cha-Molstad H, Saxena G, Chen J, Shalev A. Glucose-stimulated expression of Txnip is mediated by carbohydrate response element-binding protein, p300, and histone H4 acetylation in pancreatic beta cells. *J Biol Chem.* 2009;284(25):16898-905.
- [151] Minn AH, Hafele C, Shalev A. Thioredoxin-interacting protein is stimulated by glucose through a carbohydrate response element and induces beta-cell apoptosis. *Endocrinology.* 2005;146(5):2397-405.
- [152] Tarling EJ. Expanding roles of ABCG1 and sterol transport. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(2):138-46.
- [153] Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Takeuchi Y, Nakagawa Y, Takahashi H, et al. SREBP-1-independent regulation of lipogenic gene expression in adipocytes. *J Lipid Res.* 2007;48(7):1581-91.

- [154] Bordron A, Charras A, Le Dantec C, Renaudineau Y. [Influence of epigenetic in Sjogren's syndrome]. *La Revue de medecine interne*. 2017.
- [155] Valdespino V, Valdespino PM. Potential of epigenetic therapies in the management of solid tumors. *Cancer Manag Res*. 2015;7:241-51.
- [156] Lee HZ, Kwitkowski VE, Del Valle PL, Ricci MS, Saber H, Habtemariam BA, et al. FDA Approval: Belinostat for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(12):2666-70.
- [157] Dhanak D, Jackson P. Development and classes of epigenetic drugs for cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;455(1-2):58-69.
- [158] Treppendahl MB, Kristensen LS, Gronbaek K. Predicting response to epigenetic therapy. *J Clin Invest*. 2014;124(1):47-55.
- [159] Christelle Le Danteca AC, Yves Renaudineau. Épigénétique et médecine prédictive: Applications cliniques et thérapeutiques. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* -. - JUIN 2015 -; N°473.
- [160] Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev*. 2006;82(8):485-91.
- [161] St Clair D, Xu M, Wang P, Yu Y, Fang Y, Zhang F, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *Jama*. 2005;294(5):557-62.

- [162] Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(30):10604-9.
- [163] Levesque ML, Casey KF, Szyf M, Ismaylova E, Ly V, Verner MP, et al. Genome-wide DNA methylation variability in adolescent monozygotic twins followed since birth. *Epigenetics*. 2014;9(10):1410-21.
- [164] Alegria-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics*. 2011;3(3):267-77.
- [165] Garaud S, Le Dantec C, Jousse-Joulin S, Hanrotel-Saliou C, Saraux A, Mageed RA, et al. IL-6 modulates CD5 expression in B cells from patients with lupus by regulating DNA methylation. *J Immunol*. 2009;182(9):5623-32.
- [166] Thabet Y, Le Dantec C, Ghedira I, Devauchelle V, Cornec D, Pers JO, et al. Epigenetic dysregulation in salivary glands from patients with primary Sjogren's syndrome may be ascribed to infiltrating B cells. *J Autoimmun*. 2013;41:175-81.
- [167] Bartsch H, Nair J. Oxidative stress and lipid peroxidation-derived DNA-lesions in inflammation driven carcinogenesis. *Cancer Detect Prev*. 2004;28(6):385-91.
- [168] Lawless MW, O'Byrne KJ, Gray SG. Oxidative stress induced lung cancer and COPD: opportunities for epigenetic therapy. *J Cell Mol Med*. 2009;13(9a):2800-21.

- [169] Arsova-Sarafinovska Z, Eken A, Matevska N, Erdem O, Sayal A, Savaser A, et al. Increased oxidative/nitrosative stress and decreased antioxidant enzyme activities in prostate cancer. *Clin Biochem.* 2009;42(12):1228-35.
- [170] Kiec-Wilk B, Razny U, Mathers JC, Dembinska-Kiec A. DNA methylation, induced by beta-carotene and arachidonic acid, plays a regulatory role in the pro-angiogenic VEGF-receptor (KDR) gene expression in endothelial cells. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60(4):49-53.
- [171] Nowak J, Weylandt KH, Habbel P, Wang J, Dignass A, Glickman JN, et al. Colitis-associated colon tumorigenesis is suppressed in transgenic mice rich in endogenous n-3 fatty acids. *Carcinogenesis.* 2007;28(9):1991-5.
- [172] Borek C. Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther.* 2004;3(4):333-41.
- [173] Dashwood RH, Ho E. Dietary histone deacetylase inhibitors: from cells to mice to man. *Semin Cancer Biol.* 2007;17(5):363-9.
- [174] Zingg JM, Jones PA. Genetic and epigenetic aspects of DNA methylation on genome expression, evolution, mutation and carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 1997;18(5):869-82.
- [175] Gonzalez S, Huerta JM, Alvarez-Uria J, Fernandez S, Patterson AM, Lasheras C. Serum selenium is associated with plasma homocysteine concentrations in elderly humans. *J Nutr.* 2004;134(7):1736-40.

- [176] Johnson IT, Belshaw NJ. Environment, diet and CpG island methylation: epigenetic signals in gastrointestinal neoplasia. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(4):1346-59.
- [177] Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr.* 2002;132(8 Suppl):2350s-5s.
- [178] Jacob RA, Gretz DM, Taylor PC, James SJ, Pogribny IP, Miller BJ, et al. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J Nutr.* 1998;128(7):1204-12.
- [179] Rampersaud GC, Kauwell GP, Hutson AD, Cerda JJ, Bailey LB. Genomic DNA methylation decreases in response to moderate folate depletion in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):998-1003.
- [180] Shin W, Yan J, Abratte CM, Vermeulen F, Caudill MA. Choline intake exceeding current dietary recommendations preserves markers of cellular methylation in a genetic subgroup of folate-compromised men. *J Nutr.* 2010;140(5):975-80.
- [181] Ross SA, Dwyer J, Umar A, Kagan J, Verma M, Van Bommel DM, et al. Introduction: diet, epigenetic events and cancer prevention. *Nutr Rev.* 2008;66 Suppl 1:S1-6.
- [182] Bravi F, Polesel J, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Dal Maso L, et al. Dietary intake of selected micronutrients and the risk of pancreatic cancer: an Italian case-control study. *Ann Oncol.* 2011;22(1):202-6.

- [183] Gonzalez CA, Travier N, Lujan-Barroso L, Castellsague X, Bosch FX, Roura E, et al. Dietary factors and in situ and invasive cervical cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer*. 2011;129(2):449-59.
- [184] Shanmugham JR, Zavras AI, Rosner BA, Giovannucci EL. Alcohol-folate interactions in the risk of oral cancer in women: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2516-24.
- [185] Gueant JL, Namour F, Gueant-Rodriguez RM, Daval JL. Folate and fetal programming: a play in epigenomics? *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(6):279-89.
- [186] Fini L, Selgrad M, Fogliano V, Graziani G, Romano M, Hotchkiss E, et al. Annurca apple polyphenols have potent demethylating activity and can reactivate silenced tumor suppressor genes in colorectal cancer cells. *J Nutr*. 2007;137(12):2622-8.
- [187] Link A, Balaguer F, Goel A. Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: promising role for epigenetics. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(12):1771-92.
- [188] Paluszczak J, Krajka-Kuzniak V, Malecka Z, Jarmuz M, Kostrzewska-Poczekaj M, Grenman R, et al. Frequent gene hypermethylation in laryngeal cancer cell lines and the resistance to demethylation induction by plant polyphenols. *Toxicol In Vitro*. 2011;25(1):213-21.

- [189] Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-oestrogens and Western diseases. *Ann Med*. 1997;29(2):95-120.
- [190] Qin W, Zhu W, Shi H, Hewett JE, Ruhlen RL, MacDonald RS, et al. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women. *Nutr Cancer*. 2009;61(2):238-44.
- [191] Li Y, Liu L, Andrews LG, Tollefsbol TO. Genistein depletes telomerase activity through cross-talk between genetic and epigenetic mechanisms. *Int J Cancer*. 2009;125(2):286-96.
- [192] Cross HS, Kallay E, Lechner D, Gerdenitsch W, Adlercreutz H, Armbrecht HJ. Phytoestrogens and vitamin D metabolism: a new concept for the prevention and therapy of colorectal, prostate, and mammary carcinomas. *J Nutr*. 2004;134(5):1207s-12s.
- [193] Xiang N, Zhao R, Song G, Zhong W. Selenite reactivates silenced genes by modifying DNA methylation and histones in prostate cancer cells. *Carcinogenesis*. 2008;29(11):2175-81.
- [194] Davis CD, Milner J. Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention. *Mutat Res*. 2004;551(1-2):51-64.
- [195] Huang S. Histone methyltransferases, diet nutrients and tumour suppressors. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(6):469-76.
- [196] Davis CD, Uthus EO. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229(10):988-95.

- [197] Cox R, Goorha S. A study of the mechanism of selenite-induced hypomethylated DNA and differentiation of Friend erythroleukemic cells. *Carcinogenesis*. 1986;7(12):2015-8.
- [198] Fiala ES, Staretz ME, Pandya GA, El-Bayoumy K, Hamilton SR. Inhibition of DNA cytosine methyltransferase by chemopreventive selenium compounds, determined by an improved assay for DNA cytosine methyltransferase and DNA cytosine methylation. *Carcinogenesis*. 1998;19(4):597-604.
- [199] Davis CD, Uthus EO. Dietary selenite and azadeoxycytidine treatments affect dimethylhydrazine-induced aberrant crypt formation in rat colon and DNA methylation in HT-29 cells. *J Nutr*. 2002;132(2):292-7.
- [200] Davis CD, Uthus EO, Finley JW. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon. *J Nutr*. 2000;130(12):2903-9.
- [201] Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(7):481-90.
- [202] Allender S, Rayner M. The burden of overweight and obesity-related ill health in the UK. *Obes Rev*. 2007;8(5):467-73.

- [203] Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk: a Consensus Statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(5):1061-7.
- [204] Lomba A, Milagro FI, Garcia-Diaz DF, Marti A, Campion J, Martinez JA. Obesity induced by a pair-fed high fat sucrose diet: methylation and expression pattern of genes related to energy homeostasis. *Lipids Health Dis*. 2010;9:60.
- [205] Campion J, Milagro FI, Martinez JA. Individuality and epigenetics in obesity. *Obes Rev*. 2009;10(4):383-92.
- [206] Zhang FF, Cardarelli R, Carroll J, Zhang S, Fulda KG, Gonzalez K, et al. Physical activity and global genomic DNA methylation in a cancer-free population. *Epigenetics*. 2011;6(3):293-9.
- [207] Schulz WA, Steinhoff C, Florl AR. Methylation of endogenous human retroelements in health and disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;310:211-50.
- [208] Baccarelli A, Wright R, Bollati V, Litonjua A, Zanobetti A, Tarantini L, et al. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. *Epidemiology*. 2010;21(6):819-28.

- [209] Radom-Aizik S, Zaldivar F, Jr., Oliver S, Galassetti P, Cooper DM. Evidence for microRNA involvement in exercise-associated neutrophil gene expression changes. *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(1):252-61.
- [210] Kirchner H, Osler ME, Krook A, Zierath JR. Epigenetic flexibility in metabolic regulation: disease cause and prevention? *Trends Cell Biol.* 2013;23(5):203-9.
- [211] Tommasi S, Kim SI, Zhong X, Wu X, Pfeifer GP, Besaratinia A. Investigating the epigenetic effects of a prototype smoke-derived carcinogen in human cells. *PLoS One.* 2010;5(5):e10594.
- [212] Marwick JA, Kirkham PA, Stevenson CS, Danahay H, Giddings J, Butler K, et al. Cigarette smoke alters chromatin remodeling and induces proinflammatory genes in rat lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(6):633-42.
- [213] Van Den Broeck A, Brambilla E, Moro-Sibilot D, Lantuejoul S, Brambilla C, Eymin B, et al. Loss of histone H4K20 trimethylation occurs in preneoplasia and influences prognosis of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(22):7237-45.
- [214] Toyooka S, Tokumo M, Shigematsu H, Matsuo K, Asano H, Tomii K, et al. Mutational and epigenetic evidence for independent pathways for lung adenocarcinomas arising in smokers and never smokers. *Cancer Res.* 2006;66(3):1371-5.

- [215] Woodson K, Mason J, Choi SW, Hartman T, Tangrea J, Virtamo J, et al. Hypomethylation of p53 in peripheral blood DNA is associated with the development of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(1):69-74.
- [216] Kim YI, Pogribny IP, Basnakian AG, Miller JW, Selhub J, James SJ, et al. Folate deficiency in rats induces DNA strand breaks and hypomethylation within the p53 tumor suppressor gene. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(1):46-52.
- [217] Pogribny IP, Basnakian AG, Miller BJ, Lopatina NG, Poirier LA, James SJ. Breaks in genomic DNA and within the p53 gene are associated with hypomethylation in livers of folate/methyl-deficient rats. *Cancer Res.* 1995;55(9):1894-901.
- [218] Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):462-7.
- [219] Maccani MA, Avissar-Whiting M, Banister CE, McGonnigal B, Padbury JF, Marsit CJ. Maternal cigarette smoking during pregnancy is associated with downregulation of miR-16, miR-21, and miR-146a in the placenta. *Epigenetics.* 2010;5(7):583-9.
- [220] Izzotti A, Larghero P, Longobardi M, Cartiglia C, Camoirano A, Steele VE, et al. Dose-responsiveness and persistence of microRNA expression alterations induced by cigarette smoke in mouse lung. *Mutat Res.* 2011;717(1-2):9-16.

- [221] van Engeland M, Weijnenberg MP, Roemen GM, Brink M, de Bruine AP, Goldbohm RA, et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Res.* 2003;63(12):3133-7.
- [222] Hou L, Wang H, Sartori S, Gawron A, Lissowska J, Bollati V, et al. Blood leukocyte DNA hypomethylation and gastric cancer risk in a high-risk Polish population. *Int J Cancer.* 2010;127(8):1866-74.
- [223] Marutha Ravindran CR, Ticku MK. Changes in methylation pattern of NMDA receptor NR2B gene in cortical neurons after chronic ethanol treatment in mice. *Brain Res Mol Brain Res.* 2004;121(1-2):19-27.
- [224] Marutha Ravindran CR, Ticku MK. Role of CpG islands in the up-regulation of NMDA receptor NR2B gene expression following chronic ethanol treatment of cultured cortical neurons of mice. *Neurochem Int.* 2005;46(4):313-27.
- [225] Tulisiak CT, Harris RA, Ponomarev I. DNA modifications in models of alcohol use disorders. *Alcohol.* 2017;60:19-30.
- [226] Bollati V, Baccarelli A. Environmental epigenetics. *Heredity (Edinb).* 2010;105(1):105-12.
- [227] Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(2):243-51.

- [228] Chanda S, Dasgupta UB, Guhamazumder D, Gupta M, Chaudhuri U, Lahiri S, et al. DNA hypermethylation of promoter of gene p53 and p16 in arsenic-exposed people with and without malignancy. *Toxicol Sci.* 2006;89(2):431-7.
- [229] Pilsner JR, Liu X, Ahsan H, Ilievski V, Slavkovich V, Levy D, et al. Genomic methylation of peripheral blood leukocyte DNA: influences of arsenic and folate in Bangladeshi adults. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):1179-86.
- [230] Pilsner JR, Liu X, Ahsan H, Ilievski V, Slavkovich V, Levy D, et al. Folate deficiency, hyperhomocysteinemia, low urinary creatinine, and hypomethylation of leukocyte DNA are risk factors for arsenic-induced skin lesions. *Environ Health Perspect.* 2009;117(2):254-60.
- [231] Baccarelli A, Cassano PA, Litonjua A, Park SK, Suh H, Sparrow D, et al. Cardiac autonomic dysfunction: effects from particulate air pollution and protection by dietary methyl nutrients and metabolic polymorphisms. *Circulation.* 2008;117(14):1802-9.
- [232] Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation.* 2004;109(21):2655-71.

- [233] Peters A. Particulate matter and heart disease: evidence from epidemiological studies. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;207(2 Suppl):477-82.
- [234] Vineis P, Husgafvel-Pursiainen K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations. *Carcinogenesis.* 2005;26(11):1846-55.
- [235] Tarantini L, Bonzini M, Apostoli P, Pegoraro V, Bollati V, Marinelli B, et al. Effects of particulate matter on genomic DNA methylation content and iNOS promoter methylation. *Environ Health Perspect.* 2009;117(2):217-22.
- [236] Ehrlich M. DNA hypomethylation in cancer cells. *Epigenomics.* 2009;1(2):239-59.
- [237] Castro R, Rivera I, Struys EA, Jansen EE, Ravasco P, Camilo ME, et al. Increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease. *Clin Chem.* 2003;49(8):1292-6.
- [238] Bollati V, Marinelli B, Apostoli P, Bonzini M, Nordio F, Hoxha M, et al. Exposure to metal-rich particulate matter modifies the expression of candidate microRNAs in peripheral blood leukocytes. *Environ Health Perspect.* 2010;118(6):763-8.
- [239] Snyder R. Benzene and leukemia. *Crit Rev Toxicol.* 2002;32(3):155-210.

- [240] Bollati V, Baccarelli A, Hou L, Bonzini M, Fustinoni S, Cavallo D, et al. Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene. *Cancer Res.* 2007;67(3):876-80.
- [241] Costantini AS, Benvenuti A, Vineis P, Kriebel D, Tumino R, Ramazzotti V, et al. Risk of leukemia and multiple myeloma associated with exposure to benzene and other organic solvents: evidence from the Italian Multicenter Case-control study. *Am J Ind Med.* 2008;51(11):803-11.
- [242] Kirkeleit J, Riise T, Bratveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control.* 2008;19(1):13-23.
- [243] Ji Z, Zhang L, Peng V, Ren X, McHale CM, Smith MT. A comparison of the cytogenetic alterations and global DNA hypomethylation induced by the benzene metabolite, hydroquinone, with those induced by melphalan and etoposide. *Leukemia.* 2010;24(5):986-91.
- [244] Pavanello S, Bollati V, Pesatori AC, Kapka L, Bolognesi C, Bertazzi PA, et al. Global and gene-specific promoter methylation changes are related to anti-B[a]PDE-DNA adduct levels and influence micronuclei levels in polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed individuals. *Int J Cancer.* 2009;125(7):1692-7.
- [245] Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007;8(4):253-62.

- [246] Miller CA, Sweatt JD. Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron*. 2007;53(6):857-69.
- [247] Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. The social environment and the epigenome. *Environ Mol Mutagen*. 2008;49(1):46-60.
- [248] Miller CA, Gavin CF, White JA, Parrish RR, Honasoge A, Yancey CR, et al. Cortical DNA methylation maintains remote memory. *Nat Neurosci*. 2010;13(6):664-6.
- [249] McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):342-8.
- [250] Weaver IC. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. *Nature versus nurture: let's call the whole thing off*. *Epigenetics*. 2007;2(1):22-8.
- [251] Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004;7(8):847-54.
- [252] Hirayama J, Sahar S, Grimaldi B, Tamaru T, Takamatsu K, Nakahata Y, et al. CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. *Nature*. 2007;450(7172):1086-90.
- [253] Grimaldi B, Nakahata Y, Kaluzova M, Masubuchi S, Sassone-Corsi P. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: the interplay of CLOCK and SIRT1. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(1):81-6.
- [254] Costa G. The problem: shiftwork. *Chronobiol Int*. 1997;14(2):89-98.

- [255] Zhu Y, Zheng T, Stevens RG, Zhang Y, Boyle P. Does "clock" matter in prostate cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(1):3-5.
- [256] Sahar S, Sassone-Corsi P. Circadian clock and breast cancer: a molecular link. *Cell Cycle.* 2007;6(11):1329-31.
- [257] Bollati V, Baccarelli A, Sartori S, Tarantini L, Motta V, Rota F, et al. Epigenetic effects of shiftwork on blood DNA methylation. *Chronobiol Int.* 2010;27(5):1093-104.
- [258] Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, Tjønneland A, Vogel UB, Zheng T, et al. Epigenetic impact of long-term shiftwork: pilot evidence from circadian genes and whole-genome methylation analysis. *Chronobiol Int.* 2011;28(10):852-61.
- [259] Morgan DK, Whitelaw E. The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Mamm Genome.* 2008;19(6):394-7.
- [260] Chao MJ, Ramagopalan SV, Herrera BM, Lincoln MR, Dymment DA, Sadovnick AD, et al. Epigenetics in multiple sclerosis susceptibility: difference in transgenerational risk localizes to the major histocompatibility complex. *Hum Mol Genet.* 2009;18(2):261-6.
- [261] Daxinger L, Whitelaw E. Transgenerational epigenetic inheritance: more questions than answers. *Genome Res.* 2010;20(12):1623-8.
- [262] Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(4):214-22.



Webographie

- [4] Cytologie de la chromatine consulté sur (<https://www.youtube.com/watch?v=rOXie6CY09o>) le 21/01/2018.
- [5] Histone Modifications consulté sur (<https://www.whatisepigenetics.com/histone-modifications/>) le 25/01/2018.
- [11] Le nucléosome consulté sur (<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/genetique-nucleosome-5881/>) le 01/12/2017.
- [22] Structure de 5- méthylcytosine consulté sur (https://www.google.com/search?q=5+methylcytosine&rlz=1C1GCEA_enMA789MA789&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjngvSjzpPaAhUHyrQKHbOxDhEQ_AUICigB&biw=1366&bih=662#imgrc=RcnKKe7XpXHFRM) le 18/02/2018.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

علم التخلق: مبادئ عامة والطب التنبئي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: يوسف فهري

المزود في 07 غشت 1991 بالجديدة

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: علم التخلق - متيليشين - أستليشن - التغذية - مرض السرطان.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

الأستاذ: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

الأستاذة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

الأستاذ: أحمد كاويزي

أستاذ في طب الأطفال

الأستاذة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

الأستاذ: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة