| | | |
|---|---|---|
| ASSEMBLÉE NATIONALE | *République Française* | SENAT |
| **OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES** | | |

Paris, le 26 mai 2015

# ÉTUDE DE FAISABILITÉ DE LA SAISINE SUR

# « Les enjeux et les perspectives de l'épigénétique »

Transmise le 23 juin 2014 par la Commission des affaires sociales
de l'Assemblée nationale,

Présentée par
MM. Alain CLAEYS et Jean-Sébastien VIALATTE, députés

## SOMMAIRE

—

Pages

**SAISINE** ..... 7

**INTRODUCTION** ..... 9

**I. DE LA GÉNÉTIQUE CLASSIQUE À L'ÉPIGÉNÉTIQUE : QUELS LIENS ?** ..... 11

A. BIEN QU'ELLE AIT PRODUIT DES CONNAISSANCES CONSIDÉRABLES SUR LE VIVANT, LA GÉNÉTIQUE N'EST PAS PARVENUE À RÉPONDRE À D'IMPORTANTES QUESTIONS ..... 11

1. Des lois de Mendel au développement de la génétique moléculaire : le progrès continu des connaissances sur le vivant ..... 12

a. Les principales étapes de l'élaboration de la génétique ..... 12

i. Les lois de Mendel ..... 12

ii. La découverte des chromosomes comme support physique de l'information génétique 13

iii. La découverte de la structure et de la formation de l'ADN ..... 15

b. La contribution décisive des progrès technologiques à l'approfondissement des connaissances ..... 17

i. Le séquençage du génome humain ..... 17

ii. Les approches « omiques »..... 19

2. La génétique à l'épreuve de la complexité du vivant : des questions non encore résolues..... 28

a. Le fonctionnement des gènes : des inconnues persistantes ..... 28

i. La fonction des gènes ..... 29

ii. La régulation des gènes ..... 30

iii. L'hérédité manquante..... 33

b. La compréhension et le traitement de certaines maladies..... 34

B. L'ÉPIGÉNÉTIQUE : UNE VISION DU VIVANT COMPLÉMENTAIRE DE CELLE DE LA GÉNÉTIQUE..... 36

1. L'apport d'informations supplémentaires sur la régulation de l'expression des gènes..... 37

a. La modulation de l'expression des gènes n'entraînant pas de modifications de l'ADN ..... 37

i. La diversité des mécanismes épigénétiques impliqués..... 37

ii. Le jeu des mécanismes épigénétiques dans le développement et la différenciation cellulaires ..... 43

b. La réversibilité des modifications épigénétiques 49

c. Les modifications épigénétiques sont-elles héréditaires ? ..... 50

2. Une nouvelle approche de l'étiologie de diverses maladies et de la thérapeutique pouvant leur être appliquée ..... 54

a. L'identification du rôle des mécanismes épigénétiques dans plusieurs maladies ..... 54

i. Les maladies génétiques ..... 54

ii. Les maladies épigénétiques ..... 57

b. Le développement des thérapies épigénétiques... 60

**II. QUELS ENJEUX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES ?** ..... 63

A. L'ESSOR DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE S'ACCOMPAGNE DE DÉBATS SUR SON STATUT SCIENTIFIQUE ..... 63

1. Un dynamisme incontestable au plan académique ... 63

a. L'accroissement exponentiel des publications .... 63

b. Le développement des filières d'enseignement, des équipes de recherche et des colloques ..... 64

2. Les débats sur le statut scientifique de l'épigénétique ..... 66

a. L'épigénétique est-elle une nouvelle discipline ? 66

b. Les difficultés inhérentes à la quête permanente d'une définition ..... 68

B. MALGRÉ L'IMPORTANCE DES MOYENS SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES MIS EN ŒUVRE, LES CONNAISSANCES DANS LES DOMAINES FONDAMENTAL ET CLINIQUE RESTENT À PARFAIRE ..... 69

1. La diversité des dispositifs scientifiques et technologiques ..... 70

a. La densité remarquable des projets de cartographie de l'épigénome ..... 70

b. La sophistication croissante des technologies ..... 72

2. Un savoir fondamental perfectible ..... 74

a. La connaissance partielle du mode d'action des modifications épigénétiques ..... 74

b. La question récurrente de l'héritabilité ..... 76

3. Quel avenir pour les thérapies épigénétiques ? ..... 78

a. Les perspectives d'évolution prometteuses du marché des thérapies épigénétiques ..... 78

b. Les résultats mitigés des thérapies épigénétiques 79

**III. QUELS ENJEUX SOCIÉTAUX ?** ..... 81

A. QUEL CONCOURS DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE À LA DÉFINITION DES POLITIQUES PUBLIQUES ? . 81

1. Les approches contrastées de la communauté scientifique ..... 81

a. La possibilité d'utiliser les avancées de l'épigénétique au service de certaines politiques publiques ..... 81

b. L'instrumentation de l'épigénétique : une orientation qui ne serait pas exempte de dérives ..... 83

2. La prise en compte des études d'épigénétique par les politiques publiques ..... 83

B. L'ÉPIGÉNÉTIQUE APPELLE-T-ELLE DES RÉGLEMENTATIONS PARTICULIÈRES ?..... 85

1. Une première voie possible : l'extension à l'épigénétique des réglementations applicables à la génétique ..... 85

2. Une deuxième voie envisageable : réfléchir aux conséquences juridiques liées à la spécificité de l'épigénétique ..... 86

**CONCLUSION**..... 87

**ANNEXE : PERSONNES ENTENDUES PAR LES RAPPORTEURS**..... 89

# SAISINE

ASSEMBLÉE NATIONALE

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
LIBERTÉ - ÉGALITÉ - FRATERNITÉ

COMMISSION DES AFFAIRES SOCIALES
La Présidente

*JLL/MM 2014-007s*

*Paris, le 23 juin 2014*

Monsieur le Président,

En application de l'article 6 ter de l'ordonnance n° 58-1100 du 17 novembre 1958 relative au fonctionnement des assemblées parlementaires, j'ai l'honneur de saisir l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, au nom de la Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale, d'une demande d'étude sur les enjeux et les perspectives de l'épigénétique.

Expression créée au XIXe siècle, redéfinie par le biologiste britannique Conrad Waddington en 1942, dans son sens actuel, l'épigénétique désigne l'étude des influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression de nos gènes.

Tout en prolongeant et en complétant la génétique classique, l'étude des mécanismes épigénétiques permet également une approche renouvelée de certaines maladies, telles que le cancer, le diabète ou encore l'obésité.

L'Office pourrait ainsi, à travers cette étude, poursuivre opportunément les réflexions qu'il a déjà engagées dans plusieurs de ses travaux antérieurs.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'expression de ma considération distinguée.

Bien à vous.

Catherine LEMORTON

**Monsieur Bruno SIDO**
Président de l'OPECST
Sénat
15 rue de Vaugirard
75291 Paris Cedex 06

ASSEMBLÉE NATIONALE - 126, rue de l'Université - 75355 Paris 07 SP - Tél. : 01 40 63 65 21 / 65 99 / 65 96 / - FAX. : 01 40 63 51 34
Courriel : clemorton@assemblee-nationale.fr
PERMANENCE PARLEMENTAIRE - 47 bis, boulevard de Strasbourg - 31000 Toulouse - Tél. : 05 61 13 76 50 - FAX. : 09 70 61 29 41
Courriel : catherine.lemorton@orange.fr

# INTRODUCTION

Le 23 juin 2014, Mme Catherine Lemorton, présidente de la Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale, a saisi M. Bruno Sido, alors président de l'OPECST, d'une étude sur les enjeux et les perspectives de l'épigénétique « *Tout en prolongeant et en complétant la génétique classique, l'étude des mécanismes épigénétiques permet également une approche renouvelée de certaines maladies, telles que le cancer, le diabète ou encore l'obésité* ».

Expression créée au XIXe siècle, l'épigénétique a été redéfinie dans les années 1940 par le biologiste britannique Conrad Waddington.

À travers cette notion, Waddington avait souhaité rapprocher la génétique – la science de l'hérédité des caractères, créée à la suite de la redécouverte des lois de Mendel sur l'hérédité à l'aube du XXe siècle – de l'épigénèse, théorie élaborée par Aristote. Pour ce dernier, la complexité des organismes émerge progressivement au cours du développement, ce qui l'avait opposé à la théorie de la préformation selon laquelle l'embryon est un individu miniature – l'homonculus – possédant déjà tous ses organes.

C'est ainsi que Waddington vit l'épigénétique comme la possibilité de comprendre comment un même jeu de gènes – le génotype –, en interagissant avec l'environnement, conduit à des phénotypes – l'ensemble des traits morphologiques et biochimiques d'un individu (couleur des yeux et des cheveux, par exemple) – différents dans chaque cellule.

Si, postérieurement à Waddington, la notion de régulation des gènes s'est substituée au terme d'épigénétique, celui-ci est toutefois revenu en force sur la scène scientifique depuis une vingtaine d'années, du fait de l'essor considérable des travaux de recherche intervenus en ce domaine.

Les auditions que les rapporteurs ont conduites jusqu'à présent leur ont certes permis de constater – comme le rappelle la lettre de saisine – que ces travaux de recherche ont contribué à renouveler la compréhension, le diagnostic et le traitement de nombreuses maladies et pouvaient être porteurs d'importantes innovations thérapeutiques.

Pour autant, l'engouement que suscite l'épigénétique – chez les chercheurs, mais aussi dans les médias –soulève deux séries de questions d'importance, autour desquelles s'ordonnent non seulement les controverses théoriques mais aussi les enjeux sociétaux.

La première série de questions a trait aux liens existant entre la génétique et l'épigénétique : celle-ci constitue-t-elle une révolution au regard de celle-là, comme l'ont déclaré certains scientifiques anglo-saxons [(1)] ? Ou, au contraire, l'épigénétique s'inscrit-elle dans le prolongement de la génétique classique, ainsi que l'ont soutenu la plupart de nos interlocuteurs ?

La seconde touche au rôle de l'environnement dans les mécanismes épigénétiques et au caractère potentiellement transmissible de leurs effets. Si ce dernier était avéré, chez les êtres humains en particulier, cela ne poserait-il pas le problème de la responsabilité des individus et de la puissance publique, dans le cas où émergeraient des risques en termes de santé publique ?

Ce sont ces différentes questions que nous nous proposons d'aborder en examinant successivement :

- la nature des liens entre génétique et épigénétique ;

- les enjeux scientifiques et technologiques soulevés par l'essor de l'épigénétique ;

- les enjeux sociétaux.

*

*  *

---

*(1) La biologiste britannique Nessy Carrey a ainsi écrit un ouvrage intitulé* The Epigenetics Revolution.

# I. DE LA GÉNÉTIQUE CLASSIQUE À L'ÉPIGÉNÉTIQUE : QUELS LIENS ?

Deux types de réponses semblent être apportés à cette question. Le premier met en exergue les limites de la génétique. Ainsi, une généticienne britannique, Denise Barlow, suggère-t-elle que « *L'épigénétique, c'est l'ensemble de ces choses bizarres et merveilleuses que la génétique ne sait pas expliquer* », ce que M. Jean Weissenbach, directeur du Génoscope, et M. Michel Morange, biologiste, professeur à l'université Pierre et Marie Curie et à l'École normale supérieure, nous ont indiqué dans des termes similaires.

La deuxième réponse insiste davantage sur les liens de continuité entre génétique et épigénétique.

Ces deux réponses correspondent à la réalité car, d'un côté, bien qu'elle ait produit des connaissances détaillées sur le vivant, la génétique n'est toutefois pas encore parvenue à répondre à d'importantes questions concernant le fonctionnement des gènes ou les maladies héréditaires. De l'autre, l'épigénétique s'inscrit dans le prolongement de la génétique, en y apportant une vision complémentaire de la régulation de l'expression des gènes.

## A. BIEN QU'ELLE AIT PRODUIT DES CONNAISSANCES CONSIDÉRABLES SUR LE VIVANT, LA GÉNÉTIQUE N'EST PAS PARVENUE À RÉPONDRE À D'IMPORTANTES QUESTIONS

Mendel a posé les bases de la génétique moderne, bien que ses fameuses lois n'aient été redécouvertes qu'au début du XXe siècle. Des lois de Mendel jusqu'au développement de la génétique moléculaire, c'est l'élaboration d'un cadre théorique et expérimental constamment approfondi qui a permis le progrès des connaissances sur le vivant.

## 1. Des lois de Mendel au développement de la génétique moléculaire : le progrès continu des connaissances sur le vivant

Ces progrès ont été le fruit du développement de la science fondamentale, tandis que l'apport d'importantes inventions technologiques a été également décisif.

### *a. Les principales étapes de l'élaboration de la génétique*

i. Les lois de Mendel

Mendel s'est intéressé aux caractères héréditaires, c'est-à-dire ceux transmis de génération en génération. Le terme de caractère est utilisé par Mendel pour désigner aussi bien les caractères spécifiques – c'est-à-dire ceux qui apparaissent chez tous les individus d'une espèce – que les caractères individuels, qui n'apparaissent que chez certains individus de l'espèce.

Dans cette perspective, il avait travaillé sur des petits pois (*Pisum Sativum*), plantes à fleurs dont la reproduction naturelle a lieu par autofécondation, ce qui permet de contrôler l'hybridation et de produire un grand nombre de descendants.

C'est ainsi qu'il choisit sept caractères qui différaient entre les variétés, par exemple, la taille et la couleur des graines ou la longueur de la tige. En croisant ces différentes variétés, il avait pu suivre la transmission de ces caractères et formuler les principales lois de l'hérédité :

- les caractéristiques des plantes sont contrôlées par des facteurs (unités héréditaires, qui furent plus tard appelées gènes). Une plante individuelle possède deux copies du gène, qui contrôle le développement de chaque caractère, chacune provenant de l'un des parents. Ces deux copies peuvent être identiques ou non. Les formes alternatives d'un gène sont des allèles. Pour chacun des sept caractères étudiés par Mendel, un des deux allèles est dit dominant – parce qu'il se manifeste chez l'enfant même s'il n'est transmis que par un seul des deux parents – par rapport à l'autre qui est dit récessif, lorsque le caractère doit être transmis par les deux parents pour se manifester ;

- chaque cellule reproductrice (gamète) par une plante ne possède qu'une copie du facteur (gène) correspondant à chaque caractère. Chaque plante provient de l'union d'un gamète mâle et d'un gamète femelle. Par conséquent, un des allèles contrôlant chaque caractère de la plante est transmis par le parent femelle et l'autre allèle provient du parent mâle ;

- bien que les deux allèles contrôlant un caractère soient réunis pendant toute la vie d'une plante, ils se séparent (ou ségrégent) lors de la formation des gamètes. Cette découverte est à la base de la loi dite de ségrégation de Mendel ;

- un gamète particulier peut recevoir un gène paternel contrôlant la couleur de la graine et un gène maternel contrôlant la forme de la graine. C'est le fondement de la loi de ségrégation indépendante de Mendel.

ii. La découverte des chromosomes comme support physique de l'information génétique

Bien que Mendel ait montré que les caractères transmis sont contrôlés par les gènes, ses travaux ne concernaient absolument pas la nature physique de ces éléments ni leur localisation dans l'organisme. Mendel a pu réaliser son projet de recherche sans jamais rien observer au microscope. Entre l'époque où Mendel effectuait son travail et sa redécouverte, plusieurs biologistes s'étaient intéressés à un autre aspect de l'hérédité – son fondement physique au sein de la cellule.

En effet, vers la fin du XIXe siècle, les biologistes découvrirent que tout ce qui peut intervenir dans le contrôle des caractères héréditaires devait passer de cellule en cellule et de génération en génération.

C'est ainsi que la redécouverte des lois de Mendel et des découvertes dans le domaine de la cytologie à la fin du XIXe siècle contribuèrent à la mise en évidence des chromosomes et des mécanismes de leur transmission d'une génération à l'autre, conduisant ainsi les biologistes à formuler la théorie chromosomique de l'hérédité.

Celle-ci a pu être élaborée grâce, d'une part, à des découvertes en biologie cellulaire et, d'autre part, à la découverte du support physique des unités mendéliennes. Les travaux de l'embryologiste américain Morgan auront, quant à eux, validé la théorie chromosomique de l'hérédité.

• *Les découvertes réalisées en biologie cellulaire*

Ces découvertes ont été le fruit, à la fin du XIXe siècle, du développement de la microscopie et de la chimie, à travers la mise au point des colorants.

Parmi ces découvertes figurent :

- l'observation de la chromatine – celle-ci étant la substance de base des chromosomes des eucaryotes, correspondant à l'association de l'ADN de l'ARN et des protéines (histones et non histones) – ainsi que des chromosomes ;

- l'observation de la mitose : la mitose est une étape de la division cellulaire chez les cellules non sexuelles – encore appelées cellules somatiques – des organismes eucaryotes. Lors de la mitose, les deux jeux de paires de chromosomes se séparent et s'éloignent l'un de l'autre pour s'installer dans les futurs noyaux des deux cellules filles, qui auront donc une copie du jeu de chromosomes de la cellule mère ;

- la découverte de la méiose dans les cellules de la lignée germinale des insectes, c'est-à-dire les cellules qui conduisent à la formation des cellules sexuelles – les gamètes.

• *La découverte du support physique des unités mendéliennes*

Une étude de 1903 avait fait état des indications suivantes :

- les chromosomes apparaissent sous forme de paires, avec un membre de chaque paire constitué par chaque parent ;

- les chromosomes appariés se séparent l'un de l'autre pendant la méiose ;

- les chromosomes sont le support physique des lois de l'hérédité mendélienne, en particulier des gènes, terme qui remplace celui de facteur mendélien.

• *La validation de la théorie chromosomique de l'hérédité par les travaux de Morgan*

Les travaux effectués en 1908 par Morgan à partir de la petite mouche des fruits – la drosophile (*Drosophila melanogaster*) ou mouche du vinaigre – ont montré que le gène déterminant le caractère (œil blanc) chez la drosophile était porté par un chromosome sexuel. C'est d'ailleurs cette particularité de l'hérédité liée au sexe qui a convaincu Morgan de la validité de la théorie chromosomique de l'hérédité.

Par ailleurs, grâce à l'établissement de la première carte génétique en 1913 – celle-ci étant complètement superposable aux chromosomes –, Morgan a apporté la démonstration que les chromosomes étaient les supports physiques des gènes.

iii. La découverte de la structure et de la formation de l'ADN

Le 25 avril 1953, l'Américain James Watson et le Britannique Francis Crick proposèrent, dans la revue *Nature*, une structure tridimensionnelle en forme de double hélice pour la molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique), support de l'hérédité.

Ce modèle expliquait comment cette molécule contenait l'information génétique mais, en outre, il suggérait la manière dont l'ADN pouvait transmettre cette information.

• *Cette information génétique repose sur deux facteurs*

- l'existence d'une relation précise entre les gènes et les enzymes : à chaque gène correspond une enzyme et à chaque enzyme un gène ;

- l'idée d'un code génétique : cette idée repose sur une correspondance précise entre la succession des bases dans l'ADN et celle des acides aminés dans les protéines. Les quatre bases – également appelées nucléotides – constituant l'ADN – adénine, cytosine, guanine et thymine – correspondant à quatre lettres, respectivement A, C, G et T.

Les nucléotides sont liés entre eux par une liaison chimique très stable. La succession des nucléotides forme la séquence de l'ADN. Les deux chaînes sont complémentaires, c'est-à-dire que la séquence de l'une

détermine celle de l'autre. En effet, à chaque A correspond un T sur la chaîne complémentaire et à chaque C un G.

Ce code génétique est universel. Il est le même, à de très rares exceptions, pour tous les êtres vivants.

• *Comment l'ADN transmet-il cette information ?*

En premier lieu, l'ADN joue un rôle dans la synthèse des protéines. Composantes majeures des cellules vivantes, les protéines sont des macromolécules composées d'une chaîne – la chaîne polypeptidique – dont les maillons sont les acides aminés. Il y a vingt acides aminés différents. Or, l'ordre des acides aminés dans la chaîne qui forme une protéine est déterminé par l'ordre des nucléotides dans la séquence de l'ADN. Pour la génétique moléculaire, le gène est le segment de l'ADN qui contient le code de la séquence des acides aminés d'une protéine. Par exemple, le gène de l'albumine code pour la succession des acides aminés dans la molécule de l'albumine.

En second lieu, le code de la séquence des acides aminés est traduit dans la cellule par une machinerie moléculaire complexe. D'abord, les deux brins de l'ADN sont séparés et une molécule d'acide ribonucléique messager (noté « ARNm » ou « ARN messager ») est synthétisée lors d'un processus que l'on appelle « transcription ». Le résultat de la transcription est une molécule d'ARN dont la séquence nucléotidique est la copie conforme de celle de l'ADN. C'est un vrai messager car cette molécule sort du noyau de la cellule pour aller vers son cytoplasme. C'est ici que les protéines sont synthétisées, en utilisant l'ARNm comme une matrice. Ce processus de synthèse des protéines s'appelle « traduction », car il consiste à traduire le code de l'ADN sous la forme de la séquence d'acides aminés de la protéine. Ce qu'on appelle l'expression du gène est le fruit des processus de transcription et de traduction.

Cette relation un gène-un ARN messager-une protéine – le gène étant le fragment d'ADN codant pour une protéine – constitue ce que Crick a appelé le dogme central de la biologie moléculaire.

Il en résulte, d'une part, que la séquence de l'ADN qui code la protéine est un gène qui détermine le caractère par l'intermédiaire de la protéine qu'il code. D'autre part, la génétique classique a formalisé la

notion d'hérédité grâce au couple de concepts gène-caractère ou génotype-phénotype.

En identifiant le gène comme un segment de l'ADN – à travers la découverte de la structure de l'ADN –, la génétique classique a apporté une réponse à la question de la transmission des caractères qui n'était, d'abord, qu'un outil conceptuel, puis un emplacement sur le chromosome.

Un correctif important a été apporté au caractère unidirectionnel du dogme central par la découverte de la transcriptase inverse. En effet, en 1970, un chercheur américain avait découvert chez un virus ayant pour génome un ARN une enzyme capable de copier l'ARN en ADN. Elle effectuait donc l'opération inverse de celle que l'on considérait jusqu'alors comme seule possible, la transcription d'un ADN en ARN, d'où les noms de transcriptase inverse choisi pour l'enzyme nouvelle et de rétrovirus pour désigner les virus qui l'utilisent.

Au fil des années, la transcriptase inverse a été mise en évidence – après les bactéries – jusque dans les cellules végétales et animales.

On relèvera que c'est la détection de la transcriptase inverse dans des cultures de cellules infectées qui a permis la découverte du VIH en 1983 par Jean-Claude Chermann et Françoise Barré-Sinoussi (prix Nobel de médecine en 2008).

Mais plus encore que cette découverte de la transcriptase inverse, c'est la contribution décisive des différentes technologies qui a permis de revisiter le dogme central de la biologie moléculaire.

***b. La contribution décisive des progrès technologiques à l'approfondissement des connaissances***

Ces progrès technologiques ont permis de mieux connaître le génome humain, à travers son séquençage et les approches dites « omiques ».

i. Le séquençage du génome humain

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre de la succession linéaire des bases A, C, G et T d'un fragment donné.

Dans une précédente étude [1] à laquelle les rapporteurs renvoient, ceux-ci ont évoqué l'ampleur des évolutions issues de ces progrès technologiques et la baisse drastique des coûts que ceux-ci ont permis.

Ces progrès ont été poursuivis à travers le projet ENCODE [2]. Réalisé sous l'égide d'un consortium international, il a regroupé plus de 400 scientifiques sous la direction des principales universités américaines (Harvard, Stanford, MIT), des instituts nationaux de santé et d'organismes de recherche des États-Unis.

La revue *Nature* a publié en 2012 les résultats de ce projet, qui avait été lancé en 2003.

Les principaux résultats concernent d'abord la notion d'*ADN poubelle* (en anglais, *Junk DNA*). Celle-ci désignait jusqu'alors essentiellement la portion d'ADN, dont la fonction était encore inconnue et restait à découvrir.

En effet, le séquençage du génome humain effectué au début des années 2000 avait montré que la fraction d'ADN codant pour des protéines n'excédait pas 1,5 % à 2 % selon les estimations.

Toutefois, antérieurement au projet ENCODE, des chercheurs avaient déjà suggéré, dans une série d'hypothèses, que cet ADN poubelle non codant ne pouvait s'accumuler sans avoir de fonctions précises.

C'est pourquoi certaines équipes du projet ENCODE se sont attelées à mieux définir les limites des gènes codant pour des protéines déjà connues ou à en découvrir quelques nouveaux, tandis que d'autres ont, par exemple, recensé les séquences d'ADN non codant permettant d'activer ou d'inactiver la production d'une protéine dans un type cellulaire spécifique (une cellule du foie, par exemple). Les chercheurs en ont trouvé près de 4 millions, tous actifs dans au moins 147 types cellulaires testés.

---

*(1) Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, Les progrès de la génétique : vers une médecine de précision ?, rapport n° 1724, pp. 30 et suivantes.*

*(2) ENCODE : acronyme anglais pour* Encyclopedia Of DNA Elements.

Au final, l'ensemble de ces travaux aura permis de déterminer une fonction pour 80 % de l'ADN. Ce dernier chiffre est certainement celui qui aura fait le plus débat au sein de la communauté scientifique. La principale raison en est l'absence de définition formelle du terme « fonctionnel », lequel peut, selon le contexte, être très général ou spécifique. Selon certaines interprétations, le terme aura ici été utilisé sous sa forme générale, à savoir que 80 % de notre ADN a une fonction biochimique (par exemple, le fait de pouvoir être reconnu par une enzyme particulière), qui n'implique pas forcément une fonction biologique particulière, mais peut être utilisée pour des expériences précises.

ENCODE fournit aux chercheurs d'autres résultats intéressants :

- les biologistes savaient déjà que de nombreuses séquences d'ADN étaient transcrites en ARN, mais sans que cela ne débouche nécessairement sur la production de protéines par la cellule. ENCODE semble montrer que ce phénomène est beaucoup plus massif que ne le supposaient les chercheurs. Ces ARN pourraient avoir des fonctions de régulation dans le fonctionnement du génome ;

- ENCODE fournit aussi une masse d'informations sur la constitution des réseaux de gènes, la manière dont ils se coordonnent ;

- enfin, ENCODE fournit une description de la chromatine à un niveau de précision inédit, ce qui ne peut manquer d'intéresser les chercheurs en épigénétique, compte tenu du rôle-clé joué par la chromatine dans les processus épigénétiques, comme on aura l'occasion de le voir.

Quant au professeur Andràs Paldi, chercheur à Généthon et professeur à l'École pratique des hautes études, il nous a déclaré qu'ENCODE ne produirait pas suffisamment de connaissances relativement à l'investissement qu'il représente. Car si ce projet a généré d'innombrables données, ses conclusions sont peu innovantes. Il s'agit d'un des programmes que la génétique a inventé pour continuer d'exister et d'être financée.

ii. Les approches « omiques »

Selon une étude de l'INSERM, « *L'idée de base associée aux approches « omiques » consiste à appréhender la complexité du vivant dans son ensemble au moyen de méthodologies les moins restrictives possibles*

*sur le plan descriptif. Ces approches peuvent, en particulier, être utiles pour mettre en évidence et identifier de nouveaux biomarqueurs (d'exposition, d'effet ou de susceptibilité), générer de nouvelles connaissances sur le plan mécanistique* (modes d'action) *ou encore élaborer de nouveaux outils de toxicologie prédictive pour aider à l'identification de dangers* » [(1)].

Outre le fait de reposer sur une approche holistique du vivant, les « omiques » présentent une double caractéristique commune :

- d'une part, elles recourent à des technologies informatiques très sophistiquées ;

- d'autre part, ce sont des disciplines exigeant le concours de chercheurs provenant de plusieurs disciplines.

Au sein de ces approches omiques, on distingue plusieurs types, entre lesquels existe une complémentarité :

• *La génomique*

La génomique est l'étude exhaustive des génomes et, en particulier, de l'ensemble des gènes, de leur disposition sur les chromosomes, de leur séquence, de leur fonction et de leur rôle.

Elle se caractérise par un changement d'échelle. On passe de l'analyse individuelle et artisanale d'un gène à l'analyse globale de l'expression des gènes, de manière systématique et à haut débit.

Elle apporte une nouvelle vision, dynamique et plus globale pour la connaissance intégrée du fonctionnement des cellules.

Elle est composée de quatre volets complémentaires : la génomique structurale, la génomique fonctionnelle, la génomique comparative et la protéomique.

---

*(1) INSERM, Approches omiques.*

➥*La génomique structurale* analyse la structure des gènes et autres parties du génome. Elle contribue à l'annotation [(1)] des génomes et à l'identification des séquences informatives, telles que les gènes codant des protéines ou des ARN fonctionnels ou encore les séquences régulatrices.

➥*La génomique fonctionnelle* vise à déterminer la fonction des gènes à partir de leurs produits d'expression : ARN et protéines.

À ce titre, la génomique fonctionnelle détermine notamment les interactions que le produit d'un gène [(2)] peut établir avec d'autres produits de gènes et/ou d'autres types de molécules. Ce type d'analyse débouche sur la construction de réseaux d'interactions.

Les nouvelles techniques de séquençage à très haut débit ont encore élargi les champs d'investigation de la génomique fonctionnelle. On peut ainsi citer :

- le séquençage *de novo* ou le reséquençage d'un génome connu ;

- l'étude de la variabilité génétique et du polymorphisme de nucléotide simple (SNP) [(3)] ;

- l'étude de plus en plus fine du transcriptome à travers :

1) L'identification de transcrits rares ;

2) l'épissage alternatif [(4)] ;

---

*(1) L'annotation des génomes vise, d'une part, à identifier les gènes et autres éléments fonctionnels dans les séquençages génomiques et, d'autre part, à déterminer la fonction des gènes.*

*(2) Le produit d'un gène est l'activité biologique de ce produit : le produit d'un gène est un (ou plusieurs) ARN. Si cet ARN est un ARN messager, le produit final est une (ou des)protéine(s).*

*(3) Le polymorphisme nucléotidique ou polymorphisme d'un seul nucléotide (en anglais* SNP, Single Nucleotide Polymorphism*) désigne la variation (polymorphisme) d'une seule paire de bases du génome entre individus d'une même espèce.*

*(4) L'épissage de l'ARN est un processus post-transcriptionnel qui intervient avant la traduction de l'ARNm.*

3) l'analyse quantitative du niveau de transcription des gènes ;

4) l'étude du profil des petits ARN non codants (*small ncRNAs*).

➥*La génomique médicale* : ainsi, par exemple, l'Institut national du cancer (INCa) assure la coordination et le soutien en France de vastes programmes de coopération nationale et internationale dans le domaine de la génomique des cancers.

L'objectif de l'INCa est d'accompagner le déploiement d'une médecine basée sur les paramètres biologiques spécifiques de la tumeur et des individus, en développant la capacité des établissements de recherche et de traitement à réaliser des tests plus élaborés, dont le séquençage des génomes, des exomes [(1)], des ARN, et la quantification des protéines normales ou altérées.

➥*La génomique comparative*, qui compare la structure et les fonctions des génomes de différentes espèces.

• *La transcriptomique*

La transcriptomique a pour objet de mesurer l'abondance des transcrits – c'est-à-dire l'ensemble des ARN (messagers, ribosomiques, de transfert et autres espèces d'ARN), issus de la transcription du génome.

L'analyse transcriptomique peut caractériser le transcriptome – à savoir l'ensemble des transcrits – d'un tissu particulier ou d'un type cellulaire.

La caractérisation et la quantification du transcriptome dans un tissu donné et dans des conditions données permettent d'identifier les gènes actifs, de déterminer les mécanismes de régulation d'expression des gènes et de définir les réseaux d'expression des gènes.

Ainsi, la transcriptomique apporte-t-elle des connaissances supplémentaires sur les gènes, dont l'expression varie lors de modifications de l'environnement et permet d'identifier de nouveaux gènes, et des micro-

---

*(1) L'exome est la partie du génome constituée par les exons, c'est-à-dire les parties des gènes qui sont exprimées pour synthétiser les produits fonctionnels sous forme de protéines.*

ARN (miARN). Ces derniers sont des ARN non codants de 21 à 25 nucléotides qui contrôlent l'expression génique au niveau post-transcriptionnel.

L'étude transcriptomique à grande échelle a été rendue possible par l'utilisation de puces à ADN, qui permettent d'évaluer le niveau d'expression des gènes. Grâce à une seule puce à ADN, c'est le niveau d'expression de milliers de gènes qui est reflété à un moment donné.

À cet égard, une étude de l'Alliance Aviesan [(1)] indique que le développement de méthodes combinées au séquençage à très haut débit a permis d'observer, chez les eucaryotes et les procaryotes, une transcription cryptique [(2)] importante du génome, souvent divergente par rapport aux gènes codant les protéines. Le rôle de cette transcription n'est pas connu. Mais, selon les auteurs de cette étude, il y a de fortes chances que ce phénomène puisse réguler la transcription d'un nombre important de gènes, soit en contrôlant l'environnement chromatinien des promoteurs [(3)], soit par la production d'ARN non-codant régulateur.

La compréhension des implications à l'échelle des génomes de ce phénomène fait l'objet de travaux intenses.

Dans le domaine médical, l'analyse transcriptomique apporte des informations considérables ouvrant de nombreuses perspectives de recherche pour mieux examiner les pathologies, mieux comprendre leur physiopathologies et améliorer leur prise en charge, à travers l'identification de marqueurs diagnostiques et prénostiques et de réponse aux traitements.

C'est ainsi que, à l'exemple de la cancérologie, la rhumatologie utilise de plus en plus l'outil de la transcriptomique, ce qui a permis de confirmer, de redécouvrir ou de mettre en évidence des mécanismes physiopathologiques, de mieux classer certaines pathologies et de montrer qu'il était possible d'identifier des profils d'expression capables de prédire l'évolution de telle ou telle pathologie ou de prédire la réponse à certains

---

*(1) La régulation de l'expression génique.*

*(2) De l'anglais* cryptic*, c'est-à-dire caché.*

*(3) Un promoteur est une région de l'ADN située à proximité d'un gène et qui est indispensable à la transcription de l'ADN en ARN.*

traitements. La transcriptomique, comme d'autres omiques, apparaît donc comme un vecteur du développement de la médecine personnalisée.

• *La protéomique*

La protéomique a pour but d'identifier et de quantifier l'ensemble des protéines synthétisées, ou protéome, à un moment donné et dans des conditions données au sein d'un tissu, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire.

Devrait contribuer à une meilleure connaissance du protéome une étude publiée l'an dernier dans *Nature* (1), qui s'est proposée de dresser un catalogue des protéines humaines – correspondant à plus de 80 %, soit près de 18 000 – et la carte de leurs interactions.

Ainsi, ce travail permettra-t-il de savoir, parmi l'ensemble des protéines humaines, lesquelles sont présentes et en quelles proportions dans l'œsophage, la rétine, le cortex frontal, le pancréas ou les testicules, tant chez l'adulte que chez le fœtus. Les auteurs de cette étude ont, en effet, travaillé à partir d'échantillons de 17 tissus différents d'adultes, 7 tissus de fœtus et 6 cellules hématopoïétiques (celles qui génèrent les cellules sanguines). Il en résulte que le protéome de chacun de ces tissus ou cellules spécialisées pourra être mis en relation avec la partie du génome qui s'y exprime.

Mais, en outre, grâce à la méthode choisie, les scientifiques vont pouvoir comparer le protéome presque complet d'un fœtus et celui d'un être humain adulte ; Ce faisant, ils pourront bénéficier d'un outil précieux pour la biologie du développement.

Enfin, en établissant les catalogues, les auteurs sont parvenus à des résultats plus ou moins attendus, comme l'identification des « ubiquistes », protéines qui, correspondant à 2 350 gènes, sont présentes et abondantes dans tous les types de tissus et de cellules. À l'inverse, quelque 700 protéines totalement inconnues ont été identifiées, alors qu'elles ne correspondent pas à des gènes.

---

*(1)* Nature, The Human Proteome, *29 mai 2014. Cette étude a été le fruit du travail de deux équipes: l'une est internationale (États-Unis, Inde, Royaume-Uni, Canada, Chili), l'autre est allemande.*

Les chercheurs évoquent des « pseudo-gènes » pour désigner les régions présumées non codantes de l'ADN, mais qui sont pourtant à l'origine de ces protéines.

Il importe de noter que l'établissement de ces catalogues de protéines a été rendu possible grâce à l'utilisation à grande échelle de la spectrométrie de masse, ainsi que du *big data*, l'informatique traitant des données massives.

La spectrométrie de masse permet de connaître la composition et la structure en trois dimensions d'une protéine ou de ses sous-parties, les peptides. L'équipe internationale a produit 25 millions de spectres de masse et l'équipe allemande en a utilisé 71 millions, la plupart déjà en banques de données.

Cette masse de données serait inutilisable sans le « calcul intensif » mêlant capacité de stockage, puissance de traitement et bio-informaticiens très qualifiés.

• *La métabolomique*

La métabolomique est l'étude de l'ensemble des métabolites (petites molécules) présents dans un organite [(1)], une cellule, un tissu ou un organisme à un temps et dans des conditions donnés. Elle est apparue dans les années 1990 à la suite des progrès technologiques réalisés dans les domaines de la biologie moléculaire, de la chimie analytique et grâce à l'essor de la bio-informatique.

Elle permet de détecter des perturbations – telles que le stress ou une physiopathologie – d'entités métaboliques spécifiques et les relie à des processus, voies ou mécanismes biochimiques utilisables à différentes fins :

- étude de la fonction des gènes ;

- études toxicologiques ou pharmacologiques. S'agissant de ce point, on considère que, au regard des autres omiques, la métabolomique présente l'avantage d'accéder plus concrètement aux interactions entre un individu et son environnement ;

---

*(1) Organite : élément différencié contenu dans les cellules et qui a des fonctions précises.*

- étude des stress environnementaux ;

- diagnostic ou prévention des maladies ;

- étude sur la nutrition.

Ainsi, la métabolomique contribue-t-elle à une meilleure compréhension de la biologie des systèmes [(1)] en mettant en évidence des interactions métaboliques qui n'auraient pas pu être détectées avec des approches biochimiques traditionnelles, ou même, selon un chercheur [(2)], avec une approche reposant sur la génomique.

En effet, prenant l'exemple des maladies respiratoires, ce chercheur indique que la génomique ne peut expliquer qu'une partie, mais pas la totalité, des mécanismes physiopathologiques de ces maladies, pour deux raisons.

La première est que des anomalies phénotypiques peuvent survenir en l'absence de modifications génétiques, du fait, notamment, de l'intervention de mécanismes épigénétiques. Dans ce contexte, l'apport de la métabolomique et l'étude des interactions entre différents métabolites cellulaires semblent plus utiles que le simple séquençage des gènes et la description de leurs mutations et/ou polymorphismes.

La seconde raison réside dans le fait que, dans un organisme sain et/ou malade, les molécules (ou autres cellules et tissus) fonctionnent en réseau et non pas isolément. Une même anomalie d'une composante de ce réseau affectera différemment les individus selon la robustesse des autres composantes et leurs capacités variables à suppléer la composante défaillante.

---

*(1) La biologie des systèmes consiste en une approche holistique, dont le but est de comprendre les règles fondamentales qui gouvernent le fonctionnement d'une cellule à l'échelle globale.*

*(2) A. T. Dinh-Xuan, La pneumologie au 21e siècle : de la génomique à la biologie des systèmes complexes, Journal franco-vietnamien de pneumologie, 2012, 03 (08).*

• *L'interactomique*

L'interactomique étudie les interactions protéine-protéine, lesquelles forment l'interactome. Celui-ci est obtenu par l'identification systématique des partenaires protéiques de toutes (ou partie) les protéines d'une cellule ou d'un organe ou d'un organisme.

Il s'agit d'un champ émergent et par nature très largement interdisciplinaire, faisant ainsi appel à des expertises diverses dans les domaines de la biochimie des protéines, de l'analyse par spectrométrie de masse et des analyses bio-statistiques et bio-informatiques.

Quant à l'intérêt que présente cette discipline, il réside dans le fait que l'accès aux interactions protéine-protéine permet de connaître de façon détaillée l'organisation des « machines cellulaires » et de leur dynamique.

En outre, l'étude de l'interactome confirme l'existence de protéines qui étaient seulement prédites et attribue un rôle potentiel aux protéines de fonction inconnue, encore qualifiées de « coupables par association ».

• *La régulomique*

La régulomique a pour objet l'étude du régulome. Celui-ci rassemble l'ensemble des interactions intervenant dans la cellule, notamment celles impliquant les interactions entre les protéines et l'ADN ou entre les protéines et l'ARN à différents niveaux de résolution conduisant à la régulation de l'activité du génome.

C'est pourquoi l'étude du régulome consiste à analyser, à l'échelle du génome complet ou du transcriptome, les interactions entre des facteurs de transcription et l'ADN ou des facteurs de régulation de la traduction, et à rechercher des sites de fixation des facteurs de transcription [(1)] et les interactions entre facteurs eux-mêmes.

---

*(1) Les sites de facteurs de transcription sont des séquences d'ADN d'environ 5 à 15 bases de long qui sont reconnues par les facteurs de transcription. Les sites de facteurs de transcription et les facteurs de transcription sont conjointement impliqués dans l'initiation de l'expression des gènes et/ou dans sa régulation.*

*

* *

Les « omiques » que nous venons d'évoquer ne rendent pas compte de l'ensemble des « nouvelles disciplines dont le suffixe se termine par « iques » ou « omes », tant elles sont très nombreuses.

Une telle prolifération illustre la complexité du matériel cellulaire et génétique et, au-delà, celle du vivant, à laquelle est confrontée la génétique.

## 2. La génétique à l'épreuve de la complexité du vivant : des questions non encore résolues

Ces questions non encore résolues illustrent les limites auxquelles se heurte la génétique. En effet, faute de connaissances, la génétique ne peut expliquer en tout ou partie certains phénomènes. Il en est ainsi d'aspects touchant au fonctionnement des gènes, mais aussi de la compréhension et du traitement de certaines maladies.

### *a. Le fonctionnement des gènes : des inconnues persistantes*

Une étude récente sur les relations entre le génome et l'épigénome constate que « *Le projet de séquençage du génome humain a été achevé en 2003 et a débouché sur l'identification de tous les gènes de l'homme. Toutefois, les questions fondamentales restées sans réponse concernent la fonction des gènes et les modalités de leur régulation* » [(1)].

Sur ces deux points, il apparaît que tout n'est pas programmé ni prédit par la séquence nucléotidique.

S'y ajoute la difficulté de la génétique à expliquer l'hérédité manquante.

---

*(1) Almouzni et al.*, Relationship between genome and epigenome, challenges and requirements for future research, BMC Genomics, *2014*.

i. La fonction des gènes

Une étude cosignée par M. Pierre Tambourin, directeur de Génopole, rappelle que la fonction de plusieurs milliers de gènes est peu ou pas connue aujourd'hui [(1)]. C'est pourquoi un rapport d'Alain Claeys avait souligné la nécessité d'élucider la fonction des gènes [(2)].

Il y a là un enjeu d'autant plus essentiel que la génétique n'est pas parvenue à expliquer la diversité des phénotypes cellulaires. Car, alors que toutes nos cellules sont porteuses de la même information génétique, il existe toutefois plusieurs centaines de types cellulaires aux fonctions et propriétés différentes. D'une part, cela prouve que la séquence du génome ne peut tout expliquer, d'autre part, comme on a pu le faire observer : « *Intuitivement, il apparaît évident qu'il existe une donnée qui vient s'ajouter à l'information fournie par les gènes : elle permet la diversification des potentialités génétiques au sein des différents types de cellules et est transmise de façon stable au cours des générations cellulaires pour contrôler des organes et tissus fonctionnels pendant le développement* » [(3)].

Comme on le verra, cette information supplémentaire est fournie par les mécanismes épigénétiques.

Deux autres exemples fréquemment cités illustrent la diversification des individus pourtant dotés d'un génome unique et appartenant à une population génétiquement homogène. Le premier exemple est tiré du cas des abeilles de l'espèce *Apis melifera*. Au sein de cette espèce, la reine et les ouvrières issues d'une même colonie ont une constitution génétique identique. Mais tandis que les ouvrières ont une durée de vie de quarante jours à six mois et ont pour fonction de nettoyer, bâtir et butiner, les reines peuvent vivre jusqu'à cinq ans et sont seules dotées des fonctions de reproduction au sein de la ruche. C'est grâce au jeu

---

*(1) Pierre Tambourin et Véronique Le Boulc'h, La génomique à grande échelle,* Biofutur n° 1, *octobre-décembre 2013.*

*(2) Alain Claeys,* Les recherches sur le fonctionnement des cellules humaines, *rapport au nom de l'OPECST n° 3448, 2006.*

*(3) Alice Bomboy et Édith Heard, Épigénétique, comment se joue la partition du génome,* Science et Santé, *novembre-décembre 2012.*

d'un mécanisme épigénétique – la modification des patrons de méthylation de l'ADN, sur laquelle on reviendra – qu'une alimentation à base de gelée royale suffit à imposer un destin de reine.

Le second exemple également fréquemment cité est celui des jumeaux monozygotes, dits « vrais jumeaux », issus d'un même œuf et possédant le même génotype. Clones naturels, ils développent pourtant, au cours de leur vie, de nombreuses différences.

Selon un généticien britannique, Tim Spector, qui a consacré une étude aux jumeaux, la génétique expliquerait 35 % de ces différences, tandis que le reste relèverait de l'épigénétique.

ii. La régulation des gènes

Comme on l'a vu précédemment, la régulation des gènes repose, depuis l'avènement de la biologie moléculaire, sur la régulation de la transcription des gènes en ARN messagers et la traduction de ces derniers en protéines, ces processus étant au cœur de la différenciation cellulaire.

Or, il apparaît que cette théorie ne rend pas compte de la complexité du système cellulaire, en raison de la diversité de chacun des acteurs du processus de régulation des gènes et de leurs modes d'action.

En effet, s'agissant des gènes, leur expression peut varier selon les circonstances. Ainsi, par exemple, chez les plantes, leurs gènes fonctionnent différemment le jour et la nuit, comme nous l'a rappelé M. Vincent Colot, généticien, directeur de l'Institut de biologie de l'École normale supérieure.

De même, chez l'homme, des gènes codant pour des protéines ayant une fonction dans le foie doivent être actifs dans le foie bien qu'ils soient présents dans chacune de nos cellules.

Dès lors, compte tenu du fait que les cellules ont le même ADN et les mêmes gènes, qu'il faut inhiber ou activer pour permettre le développement, la question est de savoir par quels mécanismes la cellule établit ces choix.

À cet égard, M. Vincent Colot a souligné que, à la fin des années 1980, des études avaient constaté que certaines décisions de régulation des

gènes étaient prises à un stade précoce au cours du développement et étaient maintenus tout au long de la vie de l'individu. Une décision prise au stade de l'œuf fécondé dans une cellule sera maintenue dans toutes ses cellules filles, qui sont le fruit de la division cellulaire. Pour certains gènes, cette décision est maintenue tout au long du programme de développement. Il existe donc une mémorisation de cette décision.

En second lieu, des cultures de cellules ont mis en évidence le fait que, parfois, les cellules changeaient d'état et, même, pouvaient revenir à l'état initial. Pour beaucoup, les changements de la séquence de l'ADN étaient la seule possibilité pour envisager des modifications perdurant dans le temps au travers des divisions cellulaires. Or, la fréquence de basculements d'état n'était pas cohérente avec la notion de fiabilité du système de réplication de l'ADN [(1)]. Ainsi, l'explication ne pouvait résider dans les changements de la séquence d'ADN, qui seraient venus, de manière intempestive, provoquer ces basculements.

C'est grâce à la prise en compte du rôle de la chromatine, qui avait été longtemps ignoré, que ces phénomènes ont pu être expliqués, comme on aura l'occasion de le voir plus loin.

• Pour ce qui est de la machinerie de transcription, elle est particulièrement complexe. En effet, il existe trois ARN polymérase (Pol) possédant chacune un ensemble de facteurs généraux de la transcription [(2)]. Le cas de la Pol II [(3)] est le plus compliqué, car en plus de cinq facteurs généraux totalisant une trentaine de polypeptides, la machinerie fait appel à des complexes co-activateurs multi-protéiques (jusqu'à une trentaine de sous-unités !) modifiant ou remodelant la chromatine [(4)] de la transcription spécifique de l'ADN.

L'Alliance Aviesan fait observer dans une étude [(5)] que la manière dont l'ensemble de la machine de transcription concourt à

---

*(1) La phase de réplication de l'ADN est fiable, parce qu'elle correspond à la reproduction de l'ADN à l'identique.*

*(2) Les facteurs généraux de transcription sont des facteurs protéiques*

*(3) Pol II réalise la transcription de l'ADN pour produire l'ARN pré-messager et l'essentiel des petits ARN nucléaires et des micro-ARN.*

*(4) La chromatine est l'association de l'ADN et de protéines.*

*(5) Aviesan, La régulation de l'expression génique, étude précitée.*

l'activation des gènes *in vivo* n'est pas comprise, pas plus que les règles qui gouvernent la dépendance de certains gènes vis-à-vis de facteurs ou co-activateurs particuliers.

Dans le même esprit qu'Aviesan, des auteurs considèrent qu'une transcription n'est pas synonyme de fonction, la machinerie transcriptionnelle pouvant produire des transcrits épars sans fonction particulière [(1)].

- Enfin, quant à la machinerie traductionnelle, sa complexité tient notamment au fait qu'un gène peut produire quatre ou cinq formes protéiques.

Il s'agit de l'épissage alternatif, qui explique en partie la complexité de l'homme et, en particulier, celle du fonctionnement de son système cellulaire.

C'est ainsi, par exemple, qu'un variant d'épissage minoritaire dans un tissu donné peut être abondant dans un autre tissu ou dans le même type cellulaire dans un autre environnement.

De même, une étude récente [(2)] rappelle-t-elle que plusieurs dizaines de facteurs d'épissage agissent souvent en combinaison ou en compétition. Selon le contexte cellulaire, leur niveau d'expression ou leur activité, ils contrôlent le taux d'inclusion de certains exons [(3)].

Or si, d'après l'auteur de cette étude, les mécanismes de l'épissage n'ont été décryptés que partiellement, on parle toutefois déjà d'un deuxième code génétique – à savoir le code de l'épissage – dont le rôle est de modifier le taux d'inclusion des exons lors de l'épissage.

Au total, il apparaît que l'épissage alternatif révèle une complexité qui semble, au premier abord, insurmontable et difficile à conceptualiser.

---

*(1) Sophia Häfner et Claire Rougeulle, La matière noire du génome,* Pour la science, *octobre-décembre 2013.*

*(2) Didier Auboeuf, Un gène, combien de protéines ?* Pour la science, *octobre-décembre 2013.*

*(3) Les exons correspondent à tout ou partie de la séquence codant la protéine.*

En effet, aujourd'hui, les chercheurs peuvent identifier tous les variants d'épissage (en ARN) exprimés par une cellule. Toutefois, ils ne savent pas encore caractériser la diversité protéique correspondante. Dans ce contexte, certains chercheurs estiment que l'aide des modélisations mathématiques et informatiques pourrait être précieuse.

iii. L'hérédité manquante

Le programme du génome humain avait consisté à séquencer le génome humain, notamment pour trouver toutes les mutations ou altérations de la séquence d'ADN qui pourraient être associées aux maladies génétiques. Il s'agit ici d'une génétique dite d'association, appelée en anglais « *Genome Wide Association Studies* » (GWAS). À des différences de caractères – en l'occurrence un individu sain et un individu malade – le séquençage en masse qui apporte l'appui statistique permet l'observation des points communs et des différences au niveau de la séquence de l'ADN.

Dans cette perspective, et afin de démonter le bon fonctionnement des GWAS, le programme du génome humain avait choisi de prendre pour exemple la taille des individus, en raison de sa forte héritabilité puisqu'elle est essentiellement gouvernée par les gènes.

Or, le programme du génome humain ayant répertorié pratiquement toutes les différences nucléotidiques entre les individus, les courbes de variation des tailles avaient démontré que les variations des séquences de l'ADN n'expliquaient que 5 % des 80 % d'hérédité [(1)].

En réalité, M. Vincent Colot a fait observer qu'il ne manquait pas 75 %, car de nombreux biais techniques ont existé. Ainsi, l'hérédité aurait-elle été surestimée, tandis que certains types de variations de l'ADN n'avaient peut-être pas été pris en compte.

C'est pourquoi de nombreuses explications *ad hoc* de ce gouffre de l'hérédité manquante ont été proposées, l'épigénétique en étant une explication pertinente.

---

*(1) La composante génétique de la variation de taille entre les individus peut être mesurée, les différences de taille étant déterminées à 80 % par les gènes.*

### *b. La compréhension et le traitement de certaines maladies*

Si, depuis les années 1980, l'utilisation des outils de la biologie moléculaire a permis d'identifier les gènes impliqués dans l'étiologie de plusieurs maladies héréditaires, une telle réussite a surtout concerné les maladies à déterminisme génétique mendélien (mucoviscidose, dystrophie musculaire de Duchenne, chorée de Huntington, *etc*.).

En revanche, pour certaines maladies mendéliennes – encore appelées maladies monogéniques parce qu'elles sont dues à des anomalies génétiques ne concernant qu'un seul gène – la présence d'une mutation morbide dans un gène n'est pas inéluctablement synonyme de pathologie. En effet, des gènes modificateurs peuvent empêcher l'expression phénotypique de la pathologie en interagissant avec l'allèle (1) morbide impliqué.

Il s'agit alors d'une pénétrance incomplète (par opposition à la pénétrance complète, c'est-à-dire que la totalité des porteurs est atteinte).

Outre les maladies monogéniques, il existe, à l'heure actuelle, beaucoup de maladies présentant une composante héréditaire, dont les anomalies génétiques causales n'ont pas été identifiées. C'est particulièrement le cas des maladies communes comme le diabète, l'obésité, les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn), les maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde), les maladies psychiatriques (schizophrénie, autisme), certaines maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson), *etc*. Toutes ces pathologies appartiennent à la catégorie des maladies à déterminisme génétique complexe ou multifactoriel.

L'héritabilité de ces pathologies est liée à plusieurs gènes (déterminisme polygénique ou oligogénique, selon qu'un grand nombre ou seulement quelques gènes sont impliqués), chacun d'entre eux n'étant ni indispensable, ni suffisant pour causer à lui seul la maladie. On parle alors plutôt de gènes de susceptibilité.

La susceptibilité à ces maladies résulte de l'action combinée d'un grand nombre de gènes (effets additifs, effets multiplicatifs).

---

*(1) Un allèle désigne chacune des différentes formes ou versions possibles d'un même gène, relatives au même caractère.*

L'identification des gènes de prédisposition impliqués dans ces affections est un véritable défi pour le généticien en raison du grand nombre de gènes impliqués, mais aussi de l'existence d'interactions complexes entre gènes (épistasie) et de l'influence de facteurs environnementaux (délétères ou protecteurs).

Certes, après une stagnation de deux décennies, l'identification des gènes de prédisposition aux maladies complexes a connu une évolution sans précédent au cours des dernières années.

Pourtant, les avancées intervenues dans la prédisposition aux maladies complexes n'ont permis d'expliquer qu'une faible part de leur héritabilité.

Mais qu'il s'agisse de la question de la pénétrance incomplète pour les maladies monogéniques ou de l'héritabilité manquante pour les maladies multifactorielles, le concours de l'épigénétique a pu, comme on le verra, en renouveler la compréhension.

Pour ce qui est de la thérapie génique, les avis sur son efficacité semblent partagés. Certains, célébrant son vingt-cinquième anniversaire [(1)], font valoir que la plupart des essais de thérapie génique ont fait preuve jusqu'ici d'un haut niveau de sécurité et que cette thérapie est en voie de trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique.

En revanche, d'autres – en particulier M. Vincent Colot et M. Andràs Paldi, chercheur à Généthon et professeur à l'École pratique des hautes études – nous ont fait part de leurs réserves.

En ce qui concerne M. Vincent Colot, il a estimé que, dans le cas du cancer, la thérapie génique lui paraissait jouer un rôle limité, puisqu'il faudrait déceler le cancer pratiquement au stade initial et traiter la cellule dans laquelle la mutation a lieu. Or, il juge impossible de cibler toutes les cellules avec la thérapie génique.

---

*(1) Serge Braun, Thérapie génique, 25 ans déjà,* Biofutur, *mars 2015.*

L'avantage des « bébés-bulles » [1] est que la thérapie était réalisée sur des cellules souches par définition peu nombreuses. Au demeurant, dans le cas des « bébés-bulles », le gène a été intégré près d'un gène oncogène, ce qui a enclenché son activation et provoqué des cancers.

Pour sa part, le professeur Andràs Paldi a considéré que la difficulté de la thérapie génique à apporter les réponses promises tient au dysfonctionnement du « tout génétique ». L'apport d'un gène thérapeutique ne corrige pas nécessairement l'organisme. Il peut corriger les conséquences d'une maladie. Mais l'organisme reste la plupart du temps malade. Ainsi, une nouvelle situation apparaît, qui s'adapte à l'arrivée de ce gène *a posteriori*.

Or, ce dernier n'équivaut pas à la présence initiale d'un gène, ce qui peut d'ailleurs poser de nouveaux problèmes. C'est pourquoi, selon le professeur Andràs Paldi, les essais cliniques de thérapie génique ont largement échoué, les véritables succès ne représentant qu'un pourcentage peu élevé.

## B. L'ÉPIGÉNÉTIQUE : UNE VISION DU VIVANT COMPLÉMENTAIRE DE CELLE DE LA GÉNÉTIQUE

La notion d'épigénétique formulée pour la première fois par Conrad Waddington dans les années 1950 vise « *tout ce qui relie le génotype ou phénotype* ». La définition moléculaire actuelle proposée par le biologiste britannique Robin Holliday désigne « *l'étude des modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes ne s'accompagnant pas de changements des séquences nucléotidiques* ».

Le point commun entre ces deux définitions est de tenter de répondre aux limites de la génétique, dont nous avons fait état précédemment, en particulier en ce qui concerne les importantes problématiques de la régulation des gènes et de la différenciation cellulaire, à savoir comment, à partir d'un génome unique, expliquer la diversité des phénotypes cellulaire, d'une part et, d'autre part, pourquoi une partie des

---

*(1) Les enfants-bulles (ou bébés-bulles pour les plus jeunes) ont des défenses immunitaires fortement affaiblies, voire inexistantes, si bien qu'ils doivent être placés dans une bulle pour leur protection immunitaire.*

gènes s'exprime pour produire les caractéristiques propres à un type cellulaire.

Ainsi, l'épigénétique apporte-t-elle des compléments à la génétique non seulement au plan de la science fondamentale, mais elle permet également une nouvelle approche étiologique et thérapeutique de plusieurs maladies.

## 1. L'apport d'informations supplémentaires sur la régulation de l'expression des gènes

La définition de l'épigénétique par Robin Holliday rappelée précédemment fournit des indications sur la nature de ces informations supplémentaires, lesquelles concernent respectivement :

- la modulation de l'expression des gènes n'entraînant pas de modifications de la séquence d'ADN ;

- la réversibilité des modifications épigénétiques ;

- leur caractère transmissible.

### *a. La modulation de l'expression des gènes n'entraînant pas de modifications de l'ADN*

La diversité des mécanismes épigénétiques impliqués et le jeu de ces mêmes mécanismes dans le développement et la différenciation cellulaires sont à l'origine de la complexité de la régulation de nos gènes.

i. La diversité des mécanismes épigénétiques impliqués

Cette complexité tient à ce que, à l'inverse de l'information génétique qui est codée dans la séquence d'ADN, l'information épigénétique peut être stockée sous diverses formes : méthylation de l'ADN, modification des histones et ARN non codants (ANRnc).

La combinaison de modifications épigénétiques à l'échelle du génome compose l'épigénome.

• *La méthylation de l'ADN*

La méthylation de l'ADN, qui est la modification épigénétique la plus connue, consiste en l'ajout d'un groupement chimique – le méthyle (CH3) – sur l'un des résidus cytosine de l'ADN.

L'essentiel des sites de méthylation de l'ADN se situent sur les cytosines qui précèdent une guanine, dans ce que l'on appelle les îlots CpG (le « p » signifiant phosphate).

La méthylation de l'ADN est effectuée par des enzymes spécialisées, les méthyltransférases.

Les trois familles d'ADN méthyltransférases (DNMT) sont :

- DNMT 1 : elle assure le maintien des profils de méthylation au cours des divisions cellulaires ;

- DNMT2 : sa séquence et sa structure sont similaires à celles des DNA méthyltransférases. DNMT2 a une faible activité de méthylation ;

- DNMT3 est responsable de la méthylation *de novo* en ajoutant des groupements méthyles sur les deux brins d'ADN. DNMT3a est impliquée dans la méthylation des promoteurs de l'expression des gènes et DNMT3b dans la méthylation des séquences entourant les centromères [(1)].

L'importance des méthyltransférases est attestée par le fait que l'invalidation de leur gène est systématiquement létale, le plus souvent avant la naissance. Bien qu'une déméthylation active de l'ADN puisse survenir en certaines circonstances, les déméthylations qui en sont responsables restent à identifier.

Chez l'homme, 70 à 80 % des doublets CpG sont méthylés. L'essentiel de cette méthylation se concentre dans les régions associées à l'hétérochromatine, lesquelles rassemblent en majorité des séquences non codantes, mais également des gènes dont la nature dépend des types cellulaires.

---

*(1) Le centromère est une structure particulière du chromosome dont la fonction est d'en assurer la ségrégation lors des divisions cellulaires.*

On considère classiquement que les régions du génome caractérisées par un faible taux de méthylation correspondent aux régions présentant une forte activité transcriptionnelle ; à l'inverse, les régions caractérisées par un fort taux de méthylation correspondent aux régions transcriptionnellement inactives.

Les modalités du rôle répressif de la méthylation sur l'expression des gènes font toujours l'objet de débats. La méthylation pourrait agir directement en empêchant la fixation des facteurs de transcription au niveau du promoteur des gènes, ou plus indirectement en recrutant des protéines capables de condenser la chromatine – comme on le verra plus loin – et donc de perturber l'accès de ces facteurs à l'ADN. Certaines protéines capables de se lier spécifiquement à l'ADN méthylé, telles que les protéines à domaine MBD (méthyl-CpG binding domain), peuvent jouer ce rôle d'intermédiaire.

Les études les plus récentes, réalisées à l'échelle du génome entier et avec une résolution de plus en plus fine, montrent toutefois que la corrélation entre l'état de méthylation des promoteurs et l'activité transcriptionnelle ne correspond pas toujours à celle qui est attendue. Par ailleurs, l'état de méthylation des régions situées aux marges des îlots CpG, et pas seulement en leur sein, semble également jouer un rôle important sur le niveau d'activité des gènes.

Selon une étude récente [(1)], toutes ces données montrent que beaucoup de progrès restent à accomplir pour comprendre pleinement le rôle de la méthylation de l'ADN et son impact sur l'activité des gènes, car la vision classique que nous en avons est certainement trop schématique.

Même si les informations actuellement disponibles sont encore très fragmentaires, il est désormais bien établi que le profil de méthylation du génome est très plastique. Il varie à la fois dans l'espace, selon les types cellulaires, et dans le temps, selon leur état de différenciation. Les travaux réalisés chez la souris montrent que le génome de l'embryon subit une déméthylation presque totale juste après la fécondation, avant d'être

---

(1) *M. Hervé Tostivint, L'épigénétique : l'autre face de la génétique, Correspondances en métabolismes, hormones diabètes et nutrition, Vol. XV, n° 8, octobre 2011.*

intensément reméthylé au moment de l'implantation. Par la suite, chaque type cellulaire acquiert un profil de méthylation qui lui est propre.

Les techniques utilisées pour l'analyse de la méthylation à l'échelle génomique progressent très rapidement et devraient prochainement permettre de préciser l'ampleur et les conséquences fonctionnelles de ces changements.

La méthylation joue certainement un rôle important dans la différenciation cellulaire, mais celui-ci doit malgré tout être nuancé, car le blocage de la méthylation n'empêche pas nécessairement l'extinction des gènes à laquelle elle est corrélée. La méthylation ne serait donc pas un facteur déclencheur de la répression génique. Elle serait plutôt un processus qui la stabilise, après son établissement par d'autres mécanismes, comme certaines modifications associées à la chromatine, et qui permet ensuite de la perpétuer au cours des divisions cellulaires.

• *La modification des histones*

L'ADN est une longue macromolécule composée de nucléotides. Chez l'homme sa longueur est de deux mètres. Il s'enroule dans le noyau de la cellule d'un diamètre d'environ 5 micromètres et y est compacté autour de protéines appelées histones. Celles-ci sont réparties en cinq groupes [(1)], principalement en fonction de leur teneur en lysine et en arginine [(2)].

L'association des histones et de l'ADN embobiné dans le noyau forme la chromatine, ce que les recherches en génétique moléculaire ont longtemps ignoré, considérant que l'ADN était nu dans la cellule.

L'existence de la chromatine induit une condensation de l'ADN, celle-ci s'avérant toutefois différente selon les régions considérées. Ainsi, à l'échelle du noyau, la chromatine revêt-elle deux aspects aisément reconnaissables : la chromatine condensée, appelée hétérochromatine, et la chromatine décondensée, qui est appelée euchromatine.

---

*(1) Ces groupes sont respectivement annotés : H1, H2A, H2B, H3 et H4.*

*(2) La lysine et l'arginine sont des acides aminés entrant dans la composition des protéines.*

L'hétérochromatine est caractérisée par une accessibilité réduite des facteurs de transcription à l'ADN. L'ADN y est alors principalement silencieux et faiblement transcrit.

À l'inverse, l'euchromatine est la partie de la chromatine dans laquelle l'ADN peut être potentiellement transcrit.

Les principales protéines de la chromatine – les histones H2A, H2B, H3 et H4 – ont toutes la particularité de subir différentes modifications post-traductionnelles. Celles-ci vont influencer l'état de compaction de la chromatine et, donc, modifier les niveaux d'expression des gènes.

Ces modifications post-traductionnelles ont lieu sur différents résidus bien définis, majoritairement situés à leur extrémité amino-terminale [(1)].

Parmi les modifications des histones – dont le nombre est estimé à plus de 70 à l'heure actuelle – les plus importantes sont : l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation et l'ubiquitylation.

➥**L'acétylation** des histones, qui porte exclusivement sur les lysines, se concentre essentiellement dans les régions transcriptionnellement actives du génome. En neutralisant les charges positives portées par ces résidus, l'acétylation affaiblit les interactions entre ces histones et l'ADN, lequel est chargé négativement.

De nombreux facteurs de transcription sont connus pour être capables de recruter les enzymes responsables de l'acétylation des histones appelées acétyltransférases (HAT). Celles-ci provoquent un relâchement local de la chromatine qui favorise ensuite la mise en place de la machinerie d'initiation de la transcription.

À l'inverse, certains répresseurs agissent par l'intermédiaire d'enzymes de désacétylation (HDAC)

➥**La méthylation** des histones porte à la fois sur les arginines et les lysines mais, contrairement à l'acétylation, elle ne modifie pas leur charge globale. La méthylation des histones constitue le plus souvent une marque de répression de la chromatine, avec des effets très importants sur l'expression des gènes, sur la réplication ainsi que sur la réparation de l'ADN.

---

*(1) L'extrémité amino-terminale, ou extrémité N-terminale, constitue, avec l'extrémité carboxyle-terminale, ou extrémité C-terminale, une des extrémités de la chaîne polypeptidique. Par convention, la séquence des acides aminés est lue de son extrémité N-terminale vers son extrémité C-terminale.*

En effet, l'influence de la méthylation des histones sur la transcription repose essentiellement sur la capacité des résidus méthylés à interagir avec des protéines possédant un domaine particulier – ou chromo-domaine – qui soient ensuite capables de moduler la transcription ou l'état de condensation de la chromatine.

➥**La phosphorylation** consiste dans la substitution d'un groupement hydroxyle [(1)] par un groupement phosphate. Elle est réalisée sur les résidus sérine, théonine et tyrosine [(2)]. La phosphorylation joue un rôle dans l'activation transcriptionnelle, dans la condensation des chromosomes mitotiques et la réparation de l'ADN.

➥**L'ubiquitylation** est une modification post-traductionnelle impliquant une série de réactions enzymatiques pour aboutir *in fine* à la fixation covalente [(3)] d'une ou de plusieurs protéines d'ubiquitine [(4)] sur une ou plusieurs lysines acceptrices de la protéine substrat. L'ubiquitylation exercerait aussi une fonction dans la formation de l'hétérochromatine et la régulation de la transcription.

Les histones peuvent subir de nombreuses modifications, chaque modification pouvant influencer les autres. À cet égard, plusieurs travaux soulignent les relations bilatérales existant entre la méthylation de l'ADN et les modifications d'histones. En effet, une chromatine active est associée à l'hypométhylation de l'ADN et à des marques d'histones actives, tandis qu'une chromatine inactive contient un ADN hyperméthylé et des modifications d'histones sous-tendant ou état transcriptionnel inactif.

La découverte de toutes ces corrélations a conduit à l'hypothèse de l'existence du code histone. Selon cette hypothèse, chaque type de modification des histones représenterait une information reconnaissable par les protéines effectrices, capables ensuite de produire des effets spécifiques sur l'état de la chromatine.

- *Les ARN non codants (ARNnc)*

---

*(1) Un groupement hydroxyle est composé de deux atomes HO (hydrogène et oxygène), présentant des propriétés chimiques similaires.*

*(2) Ces trois résidus sont des acides aminés participant la synthèse des protéines.*

*(3) Une liaison covalente est une liaison entre deux atomes résultant de la mise en commun de deux électrons provenant de chacun d'eux.*

*(4) Chez les eucaryotes, le processus de dégradation des protéines met en jeu une protéine de 76 acides aminés, appelée ubiquitine.*

Les ARNnc régulateurs contrôlent l'expression des gènes, l'établissement des domaines chromatiniens et la stabilité du génome. Ils peuvent être classés en deux catégories, en fonction de leur taille. Les petits ARN interférents (siRNA) contrôlent l'expression des gènes et la ségrégation des chromosomes. Les grands ARNnc participent également à l'inactivation fonctionnelle des gènes et ont un rôle-clef dans le développement et la différenciation cellulaires.

ii. Le jeu des mécanismes épigénétiques dans le développement et la différenciation cellulaires

Le jeu de ces mécanismes revêt deux aspects :

- d'un côté, les mécanismes épigénétiques n'initient pas de façon automatique le changement d'état d'un gène ;

- de l'autre, ils permettent l'établissement et le maintien de l'identité cellulaire.

• *Les mécanismes épigénétiques n'initient pas de façon automatique le changement d'état d'un gène*

En circonstances normales, le système épigénétique ne peut initier de façon automatique un changement d'état d'un gène, mais enregistre et marque un changement déjà imposé par d'autres évènements. Dans ce sens, les modifications épigénétiques ne sont pas proactives, selon les termes de certains chercheurs [(1)], mais agissent en réponse à une décision transcriptionnelle et cellulaire déjà engagée. Il s'agit de divers stimuli, le plus souvent sous forme de signaux extracellulaires, tels qu'une hormone ou encore un changement de température.

Cette perception de l'environnement extérieur est traduite au sein de la cellule par des voies de signalisation intracellulaires, qui aboutissent dans le noyau à l'activation ou à la répression de gènes cibles, par la liaison des facteurs de transcription.

---

*(1) A.J. Scheen et C. Junien, Épigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes, Revue médicale belge, 2012, 67, p. 252.*

Ces derniers ont ainsi pour rôle d'orchestrer un programme d'expression génique propre à chaque type cellulaire. Le passage d'une étape à l'autre dans le processus de différenciation s'effectue :

- soit par des cascades régulatrices : schématiquement, un gène A active un gène B qui active un gène C ;

- soit en réponse à des molécules de signalisation secrétées ou présentes à la surface des cellules.

Ces signaux extracellulaires peuvent alors être transmis au noyau pour, *in fine*, organiser l'activité des facteurs de transcription.

Comme on l'a vu précédemment, ces facteurs de transcription sont des protéines, qui relèvent de deux catégories :

- les facteurs généraux de transcription, qui désignent des protéines nécessaires à la transcription correcte de gènes très divers chez des organismes différents ;

- les facteurs spécifiques de transcription qui s'unissent à divers sites de gènes particuliers. Ces facteurs de transcription peuvent fonctionner comme activateur ou inhibiteurs.

Cette réponse transcriptionnelle est ensuite consolidée par des modifications épigénétiques. Celles-ci vont assurer la stabilité de la décision cellulaire en l'absence du signal inducteur d'origine, mais également la perpétuation de cette identité aux cellules filles issues de la cellule d'origine qui a été confrontée au signal inducteur.

➥Comment les mécanismes épigénétiques contribuent-ils au développement et à la différenciation cellulaires ?

M. Raphaël Margueron, chef d'équipe de l'unité génétique et biologie du développement de l'Institut Curie a parfaitement résumé les tâches incombant aux mécanismes épigénétiques : « *Son challenge* (celui de l'épigénétique), *c'est de maintenir une certaine stabilité au cours de la vie, afin qu'une cellule cardiaque reste une cellule cardiaque. Mais dans le même temps, l'épigénétique doit permettre, au moment du développement,*

*une flexibilité importante pour que chaque cellule trouve sa place et sa fonction spécifique* » [1].

Dans l'accomplissement de ces tâches, on constate que, là encore, les mécanismes épigénétiques agissent en réseau.

(1) La méthylation de l'ADN

Outre sa participation à la différenciation, la méthylation de l'ADN intervient dans certaines étapes plus précises du développement comme l'inactivation du chromosome X et l'établissement de l'empreinte parentale.

- Lors de la différenciation, les cellules évoluent du stade de totipotence [2] en passant par des étapes de pluripotence [3] pour aboutir à un état bien différencié. Au cours de cette progression, elles acquièrent les propriétés spécifiques reflétant un profil d'expression précis. Cela nécessite des modifications de la répartition de la méthylation de l'ADN qui, par la suite, seront transmises aux cellules filles garantissant la pérennité de l'état différencié.

- En ce qui concerne l'inactivation du chromosome X et l'empreinte parentale, ces processus illustrent la façon dont les mécanismes épigénétiques permettent de différencier deux séquences identiques au sein d'un même noyau.

◊ L'inactivation du chromosome chez les mammifères femelles

---

*(1) Propos recueillis par Alice Bombay, Épigénétique, comment se joue la partition du génome,* Science et Santé, *novembre-décembre 2012.*

*(2) La totipotence est la propriété d'une cellule de se différencier en n'importe quelle cellule spécialisée et de se structurer en formant un être vivant multicellulaire.*

*(3) La pluripotence est la capacité que possède une cellule à se différencier en certains autres types cellulaires.*

Dans sa leçon inaugurale au Collège de France du 13 décembre 2012, Mme Edith Heard, titulaire de la chaire épigénétique et mémoire cellulaire et membre du conseil scientifique de l'OPECST, a vu dans l'inactivation du chromosome X un paradigme pour l'étude des mécanismes épigénétiques.

En effet, le mécanisme de méthylation de l'ADN n'intervient pas dans la mise en place de l'inactivation du chromosome X mais au stade de son maintien.

À la différence des cellules de mâles mammifères, celles des femelles possèdent deux chromosomes X. Or, l'un des deux doit être éteint pour la raison exposée par la professeure Édith Heard : « *Si ces deux X continuent à s'exprimer au cours du développement, l'embryon meurt très vite, car une double dose de protéines du X est létale. Pour que le dosage soit le même pour chaque sexe, il faut qu'un des X se taise chez les femelles* » [(1)].

Cette inactivation est contrôlée par un locus complexe – appelé centre d'inactivation du X – qui détermine quel chromosome est inactivé. L'inactivation est effectuée par un gène identifié en 1991 appelé *Xist*. On a pu établir que ce gène s'exprime soit sur l'Xp (le chromosome paternel), soit sur l'Xm (le chromosome maternel) de façon apparemment aléatoire, dans les premiers moments de la vie embryonnaire au sein de la masse cellulaire interne de l'embryon [(2)]. Le gène Xist gouverne la synthèse d'un ARN-Xist, lequel interdit l'accès de la machinerie transcriptionnelle au chromosome X qu'il recouvre.

Le chromosome compagnon Xm en Xp n'exprime pas cet ARN-Xist inhibiteur et devient, par lui-même, l'X actif de la cellule.

Le gène Xist n'intervient toutefois que temporairement dans l'inactivation de l'X. Rapidement, son expression cesse sur le chromosome inactivé n'alimentant pas la production d'ARN recouvreur. Son action est alors relayée par les modifications épigénétiques qui se produisent sur l'X inactivé. Ainsi, ces modifications épigénétiques ne touchent pas à la

---

*(1) Propos recueillis par Alice Bombay, Épigénétique, comment se joue la partition du génome, article précité,* Science et Santé, *novembre-décembre 2013.*

*(2) La masse cellulaire interne a la propriété de donner naissance* in vivo *aux trois feuillets embryonnaires à l'origine de tous les tissus d'un être humain adulte.*

séquence ADN, mais ajoutent un groupement méthyle aux citosynes ou des groupements méthyle/acétyle aux histones auxquels il est lié.

Ces modifications épigénétiques sont transmises au fil des divisions cellulaires et concernent également les chromosomes autosomes [(1)]. Elles s'additionnent au cours de la vie d'un individu, ce qui explique, en partie, par exemple, que de vrais jumeaux finissent par moins se ressembler au fur et à mesure qu'ils vieillissent.

En outre, certains dérèglements de l'inactivation de l'X sont associés à des pathologies telles que des cancers du sein, comme l'a indiqué Mme Édith Heard lors de sa leçon inaugurale au Collège de France.

◊ L'empreinte parentale

Chez l'homme, il existe deux copies de chaque gène : l'une est transmise par la mère, l'autre par le père. Mais pour une poignée d'entre eux – dont le nombre est estimé à 100 –, une seule des copies est utilisée, car la méthylation de l'ADN a éteint l'autre copie de manière indélébile, soit dans le spermatozoïde du père, soit dans l'ovule de la mère. Cette mémoire épigénétique est transmise à la descendance au moment de la fécondation et elle est maintenue tout au long de la vie.

La méthylation présente plusieurs caractéristiques importantes qui rendent parfaitement compte de propriétés de l'empreinte parentale :

. elle affecte spécifiquement celui des deux allèles qui est réprimé, soit d'origine paternelle, soit d'origine maternelle ;

. elle peut être transmise à la faveur des cycles de réplication de l'ADN ;

. elle est régulièrement effacée puis remise en place à chaque génération.

(2) Les modifications d'histones

---

*(1) Ce sont les chromosomes n'intervenant pas dans la détermination du sexe.*

Les modifications d'histones sont impliquées dans l'inactivation du chromosome X et l'empreinte parentale.

- Selon une étude [1], des modifications du profil de méthylation et d'acétylation des histones sont incluses dans la cascade de changements chromatiniens intervenant au niveau de Xp (chromose paternel) à la suite de l'inactivation du chromosome X chez la souris. On note notamment des phénomènes d'hypo-acétylation et d'hypo-méthylation. À propos de cette étude, Mme Édith Heard a indiqué, dans sa leçon inaugurale au Collège de France, que l'inactivation, chez la souris, était très précoce et soumise à l'empreinte parentale, puisqu'elle concerne exclusivement le chromosome X d'origine paternelle.

- Les marques d'histones associées à l'empreinte parentale, bien que moins documentées que les marques de méthylation de l'ADN, sont toutefois également importantes.

La distribution de ces marques – étudiées essentiellement chez la souris – est relativement complexe. Ainsi, les marques dites permissives (acétylation des histones H3 et ou méthylation de la lysine 4 de l'histone H3) sont, elles, majoritaires sur l'allèle paternel non méthylé.

(3) Les ARN non codants

On a pu constater précédemment l'importance du rôle joué par l'ARN-Xist dans la mise en place de l'inactivation du chromosome X. Nous renvoyons à ces observations. À cet égard, les auteures d'une étude [2] soulignent, en se référant à plusieurs travaux, que l'ARN-Xist est non seulement nécessaire, mais même suffisant à la mise en place de l'inactivation.

---

*(1) Catherine Patrat, Ikuhiro Okamoto, Édith Heard, Initiation de l'inactivation du chromosome X Durant le développement embryonnaire précoce chez la souris et l'humain, Bulletin de l'Académie nationale de médecine, tome 197, mars, n° 3, séance du 19 mars 2013.*

*(2) Sandrine Augui, Édith Heard et Cécile Klingler, Le chromosome X, maître du silence,* La Recherche*, avril 2005, p. 34.*

### *b. La réversibilité des modifications épigénétiques*

La notion de réversibilité est sans doute ce qui caractérise le plus intrinsèquement une modification épigénétique, et la différencie conceptuellement d'une modification génétique. Comme mentionnée ci-dessous, cette propriété ouvre de grands espoirs de thérapie, pour une restauration ciblée de profils de méthylation normaux, notamment dans le cas du cancer. Mais il s'agit surtout d'une notion essentielle au développement. Cette flexibilité permet en effet le retour d'un état différencié à un état pluripotent et d'accomplir un cycle de vie et l'enchaînement des générations.

De manière générale, on observe que les états pluripotents, c'est-à-dire la potentialité de donner naissance à tout type cellulaire, sont associés à une réduction globale du niveau de méthylation de l'ADN. Il existe deux types de cellules pluripotentes, les gamètes (ovocyte et spermatozoïde) et l'embryon précoce. Au cours du développement, l'émergence des cellules gamétiques et des cellules souches de l'embryon précoce s'accompagne d'un effacement drastique des profils de méthylation. Cette étape semble indispensable à une remise à zéro des potentialités épigénétiques et donc de développement. On parle ici de reprogrammation épigénétique.

La reprogrammation épigénétique peut aussi être accomplie « artificiellement », par manipulation *in vitro*, en dehors du contexte développemental où elle a lieu normalement. L'exemple le plus ancien est bien sûr celui du clonage somatique, avec l'exemple emblématique du mouton Dolly. La manipulation consiste ici à prendre une cellule adulte, type cellule de la peau, et à injecter son noyau dans le cytoplasme d'un ovocyte et à lui faire subir la vague de reprogrammation épigénétique que connaît l'embryon précoce. Le rendement de cette procédure reste très faible, mais peut être amélioré si l'on aide chimiquement le noyau de la cellule différenciée à se déméthyler. Une procédure analogue consiste à fusionner une cellule différenciée avec une cellule souche embryonnaire précoce. Dans ce cas, la cellule embryonnaire impose de manière dominante la reprogrammation épigénétique du noyau de la cellule différenciée.

Enfin, grâce aux travaux du généticien japonais Shinya Yamanaka, qui lui valurent le prix Nobel de médecine en 2012, il est possible de « reprogrammer » des cellules différenciées en cellules souches pluripotentes et, cela, en recourant à la combinaison de seulement quatre facteurs de transcription. Les cellules ainsi obtenues prennent la

dénomination de cellules iPC (pour *Induced Pluripotent cell* – cellules pluripotentes induites), lesquelles présentent des profils épigénétiques similaires aux cellules souches embryonnaires dérivées d'embryons préimplantatoires.

Mme Édith Heard relève que si cette reprogrammation forcée possède un fantastique potentiel thérapeutique – celui de la médecine régénérative – elle reste néanmoins peu efficace, car elle requiert de très nombreuses divisions cellulaires pour s'établir, ce qui fait que le processus va rarement jusqu'à son terme (1).

Pour sa part, Mme Claudine Junien, professeure de génétique et directrice de l'UMR INRA-CNRS Biologie et reproduction du développement, note que la réversibilité des modifications épigénétiques n'est pas toujours la règle. Mme Claudine Junien cite ainsi des travaux récents sur le diabète induit par une sous-nutrition gestationnelle, selon lesquels les marques épigénétiques peuvent devenir permanentes et irréversibles. Par exemple, chez le rat, un retard de croissance intra-utérin déclenche des modifications épigénétiques des histones (désacétylation). Ce processus épigénétique se propage dans le temps. Il apparaît néanmoins encore réversible chez le rat âgé de deux mois, tandis que chez le rat adulte, l'extension de la désacétylation entraîne une méthylation de l'ADN qui verrouille définitivement la modification épigénétique (2).

### *c. Les modifications épigénétiques sont-elles héréditaires ?*

Les profils de méthylation, normaux ou pathologiques, sont transmis au travers des divisions cellulaires et même des générations.

Chez les plantes, un cas bien connu d'épimutation (3) héréditaire est celui du variant pélorique de la linaire commune (ou « gueule de loup »), à l'origine décrit par Carl von Linné au XVIIIe siècle sur une île au large de

---

*(1) Édith Heard, Leçon inaugurale au Collège de France, 13 décembre 2012.*

*(2) Claudine Junien, L'Épigénétique : les gènes et l'environnement, pour le meilleur et le pire, Éditions Quæ, 2012.*

*(3) L'épimutation est un changement de caractéristiques d'un individu selon un mécanisme épigénétique et non pas exclusivement génétique.*

Stockholm et qui existe toujours dans la flore naturelle de cette région. Le défaut moléculaire est aujourd'hui connu et consiste en un gain de méthylation dans le gène Lcyc impliqué dans le contrôle de la symétrie florale. Aucune mutation nucléotidique n'existe en l'occurrence.

Cette épimutation est donc extrêmement stable et a été transmise à un très grand nombre de générations de plantes.

M. Vincent Colot, se référant à ses travaux, nous a cité un autre exemple intéressant de transmission héréditaire de caractères complexes chez la plante. Dans une plante modèle – l'*arabidopsis* –, son équipe, associée à d'autres groupes de chercheurs, a apporté la preuve qu'il était possible de générer une variation épigénétique qui soit transmise de façon stable au travers de multiples générations, selon les lois de Mendel. M. Vincent Colot a fait observer que les variabilités étaient ici inscrites non pas dans la séquence d'ADN mais dans l'organisation de la chromatine.

Chez les mammifères, un exemple d'hérédité épigénétique a été décrit il y a plusieurs années. Il concerne le gène Agouti bien connu chez les souris. La protéine codée par lui joue un rôle important dans la formation des cellules à l'origine des poils et elle détermine la couleur du pelage. Il existe plusieurs variantes ou allèles de ce gène. L'un d'entre eux est l'allèle « Agouti viable yellow » ou $A^{v}Y$. Or les souris qui en sont porteuses n'ont pas toutes la même couleur. Chez certaines, outre que la couleur de leur pelage est jaune, elles sont obèses, diabétiques et sensibles aux tumeurs. Chez d'autres, la production de mélanine est réduite, la couleur du pelage est intermédiaire entre le jaune et le noir. Chez d'autres, encore, le pelage est foncé.

Des chercheurs australiens ont remarqué que les femelles jaunes et obèses donnaient naissance à plus de petits jaunes devenant obèses à l'âge adulte que les femelles foncées. Par conséquent, la corrélation entre le phénotype de la mère et celui de sa descendance suggère que celui de la mère est transmis à ses petits.

Il en est ainsi non pas en raison d'une mutation génétique, mais de l'état de méthylation d'une petite séquence présente à proximité du gène responsable de la couleur. Ainsi, à l'état méthylé, le gène ajouté est-il réprimé, la couleur étant alors brune. Mais à l'état déméthylé, le gène sera actif et la couleur jaune.

L'exemple des souris agouti est le premier où, comme le précise le professeur Andràs Paldi, l'on a pu démontrer que, chez un mammifère, la transmission d'un caractère d'une génération à l'autre a été modifiée par l'environnement [(1)]. En effet, lorsque les femelles ont suivi un régime alimentaire riche en folate avant leur gestation, il y a plus de souriceaux foncés dans leur descendance que lorsqu'elles ont eu un régime alimentaire normal.

Il convient enfin de signaler l'exemple de la paramécie que nous a cité Mme Sandra Duharcourt, chez du laboratoire de régulation épigénétique de l'organisation du génome à l'Institut Jacques Monod. En effet, Mme Duharcourt nous a indiqué que chez cet organisme unicellulaire eucaryote, des phénomènes d'hérédité non mendélienne, que l'on pourrait qualifier d'hérédité épigénétique, ont été décrits depuis presque soixante-dix ans et dont nous comprenons aujourd'hui les mécanismes moléculaires. Le travail que son équipe et d'autres chercheurs ont publié l'an dernier montre, que de petits ARN sont impliqués dans cette hérédité épigénétique.

C'est à propos de l'homme que les analyses sur la possibilité d'une hérédité épigénétique sont les plus contrastées.

Certains déclarent que, jusqu'à présent, il n'existe aucun cas prouvé chez l'homme de transmission de caractères acquis à la descendance. Car même si une anomalie de méthylation de l'ADN apparaissait comme héréditaire au sein d'une famille, encore faudrait-il séquencer le génome entier de l'individu et de ses apparentés pour prouver que cette épimutation revêt un caractère autonome et qu'il ne s'agit pas d'une mutation génétique qui a cette méthylation anormale pour effet [(2)].

En revanche, d'autres auteurs citent deux études qui tendraient à démontrer le rôle de l'hérédité épigénétique dans l'évolution des caractères et l'effet de l'environnement sur ce type d'hérédité.

La première étude, réalisée par des chercheurs suédois, concerne une recherche comparative sur l'incidence du diabète dans une population rurale isolée au nord de la Suède entre 1890 et 1995. Les chercheurs ont

---

*(1) Andràs Paldi, L'hérédité sans gènes, p. 173.*

*(2) Deborah Bourc'his, Les bases de l'épigénétique,* Bulletin de l'Académie de médecine 2010, *séance du 16 février 2010, p. 278.*

suivi trois générations successives, nées en 1890, 1905 et 1920, qui ont vécu dans leur enfance des périodes de bonnes et de mauvaises récoltes correspondant probablement à des périodes de nutrition riche ou pauvre en sucre lents. Ils ont observé que les bonnes récoltes survenues pendant la période pré-pubertaire des hommes correspondaient à un risque de développement d'un diabète de type 2 quatre fois plus élevé chez leurs petits-enfants. En revanche, une mauvaise récolte pendant la période pré-pubertaire des grands-parents n'avait pas d'incidence sur leurs petits-enfants. Bien qu'il s'agisse d'études statistiques ne détectant que des corrélations et que nous n'ayons pas la preuve formelle de l'implication des mécanismes épigénétiques, le professeur Andràs Paldi estime toutefois difficile d'écarter un lien de causalité entre la nutrition et la transmission épigénétique [(1)].

Le second exemple nous rapprocherait un peu plus d'une démonstration de l'effet transgénérationnel. Pendant la Seconde guerre mondiale, durant l'hiver 1944-1945, une famine a frappé les Pays-Bas. Parmi les habitants durement touchés, il y avait des femmes enceintes qui ont donné naissance à des enfants de petit poids – un phénomène connu et facilement compréhensible, puisque le fœtus est nourri par l'organisme maternel. Mais quand, parmi ces enfants, les filles ont grandi et sont devenues mères à leur tour, elles ont également donné naissance à des bébés de petite taille, bien qu'elles n'aient elles-mêmes jamais subi de famine, en particulier au cours de leur grossesse. Récemment, une équipe de chercheurs américaine a réussi à démontrer que ce phénomène était également fondé sur des mécanismes épigénétiques.

Cette étude a ainsi suggéré que la déficience en protéine dans l'alimentation de la mère a contribué à la perte de méthylation de l'ADN du gène imprimé IGF2 (*Insulin like growth factor 2*).

Or, certains autres chercheurs estiment non seulement qu'il est difficile de démêler la cause et l'effet. Mais, en outre, ils font observer que la perte de méthylation à un vieil âge peut être la conséquence de certains changements physiologiques inconnus jusqu'à présent.

Malheureusement, ils constatent qu'il n'y a pas, dans cette étude, de document sur le profil de méthylation de l'ADN antérieurement au développement.

---

*(1) Andràs Paldi, L'hérédité sans gènes, ouvrage précité, op. cit., p. 174.*

Enfin, ils considèrent qu'une étude de cohorte aurait été meilleure, puisque les épidémiologistes collectent maintenant des bio-spécimens de jumeaux monozygotes à la naissance [(1)].

## 2. Une nouvelle approche de l'étiologie de diverses maladies et de la thérapeutique pouvant leur être appliquée

Si les mécanismes épigénétiques jouent un rôle décisif dans le processus du développement et la vie de l'homme, notamment, les altérations dont ces mécanismes peuvent être l'objet peuvent cependant causer des pathologies.

C'et la découverte de ces altérations qui a permis une nouvelle approche étiologique de plusieurs pathologies – considérées comme des maladies génétiques pour beaucoup d'entre elles – et le développement de thérapies épigénétiques.

### *a. L'identification du rôle des mécanismes épigénétiques dans plusieurs maladies*

Les maladies concernées sont des maladies génétiques, mais aussi des maladies épigénétiques. L'étiologie de ces maladies a pu progresser grâce à la recherche en épigénétique environnementale et celle concernant l'origine développementale de la santé et des maladies (en anglais, DOHaD).

i. Les maladies génétiques

On se limitera ici au cas du cancer et à celui des maladies neurodégénératives.

- Le cancer

Le développement d'un cancer résulte de mutations génétiques, que rappelle l'encadré ci-après.

---

*(1) Lucia Daxinger et Emma Whitelaw, Transgenerational epigenetic inheritance: more questions than answers,* Genome Research, *December 2010.*

Si, jusqu'à une période relativement récente, on pensait que la cancérogénèse n'était due qu'à des modifications de la séquence d'ADN, il est maintenant admis que les mécanismes épigénétiques y jouent un rôle aussi important que les mécanismes génétiques.

**Les mutations génétiques induisant des cancers**

Trois catégories de gènes sont impliquées dans le développement des cancers : les oncogènes, les gènes « suppresseurs de tumeurs » et les gènes de « réparation de l'ADN ».

Certains gènes impliqués dans la division cellulaire ont pour fonction d'accélérer la prolifération cellulaire. Il suffit qu'un des deux allèles de ces gènes soit modifié pour que le gène devienne hyperactif et augmente la division cellulaire. Ces gènes sont appelés « oncogènes ». Ils ont un rôle majeur dans la croissance de tumeurs.

En temps normal, les gènes « suppresseurs de tumeurs » freinent la division cellulaire. S'ils subissent des mutations au niveau des deux allèles, ils peuvent perdre leur efficacité. Cela mène alors à la multiplication incontrôlée des cellules.

La dernière catégorie de gènes impliquée dans le développement des cancers est celle des gènes de « réparation de l'ADN ». Ceux-ci permettent la détection et la réparation des erreurs de réplication de l'ADN. S'ils subissent une mutation entraînant leur inactivation, ils ne jouent plus leur rôle de gardien du génome ce qui entraînera une plus grande probabilité d'activer des oncogènes ou d'inactiver des gènes suppresseurs de tumeurs.

Dans une cellule tumorale, où la prolifération cellulaire est incontrôlée, il y a donc activation des oncogènes d'une part et inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes de réparation d'autre part.

*Source :* François Radvanyi, responsable de l'équipe Oncologie moléculaire à l'Institut Curie.

Ces altérations épigénétiques désorganisent les principales voies de régulation cellulaire.

En effet, les cellules cancéreuses peuvent présenter plusieurs types de dérégulations : une hypométhylation globale de leur ADN ou une hyperméthylation aberrante de certains promoteurs de gènes.

Le tableau ci-après indique quelles conséquences s'y attachent.

| Hypométhylation de l'ADN | Conséquences |
|---|---|
| Hypométhylation globale de l'ADN | Réactivation de séquences génomiques endoparasitaires et des séquences répétées. Instabilité génomique et chromosomique. |
| Hypométhylation du corps du gène | Activation de sites incorrects d'initiation de la transcription |

| | |
|---|---|
| Perte de méthylation de promoteurs | Activation de gènes oncogènes et pro-métastatiques |
| **Hyperméthylation de l'ADN** | **Conséquences** |
| Méthylation des promoteurs (ilôts CpG) | Répression des gènes suppresseurs de tumeurs<br>Répression des régulateurs de gènes suppresseurs de tumeurs<br>Inactivation des gènes suppresseurs de métastases |
| Perte de l'empreinte parentale | Dérégulation des gènes soumis à l'empreinte |

*Source :* Kevin Cheeselan, Jonathan B. Weitzman et Souhila Medjkerne, L'épigénome au cœur de la cancérogénèse, *Biofutur*, novembre 2014.

S'agissant de la dérégulation affectant le code histone, on a fini par remarquer à son sujet qu'elle est l'une des facettes des cancers, tant en ce qui concerne l'initiation de la pathologie que la progression des tumeurs [(1)]. Ainsi, les premières études ont-elles mis en évidence des modifications post-traductionnelles globales dans divers cancers, qui ont débouché essentiellement sur des changements d'acétylation ou de méthylation.

Enfin, pour ce qui est des ARN non codants, Mme Annick Harel-Bellan, directrice du laboratoire du CEA « Aspects épigénétiques de la prolifération de de la différentiation cellulaires », nous a déclaré que les recherches commencent à identifier les ARN non codants surexprimés ou désexprimés dans le cancer. Quant à son laboratoire, elle a fait observer que son activité, centrée sur le rôle des petits ARN dans l'équilibre entre prolifération et différenciation cellulaire, était en relation avec le cancer, puisque la première étape d'un cancer – la cancérisation étant un phénomène multi-étapes – correspond à une dérégulation de cet équilibre entre prolifération et différenciation. C'est pourquoi le laboratoire de Mme Harel-Bellan s'attache à étudier le rôle des petits ARN dans le contrôle de cet équilibre et à identifier lesquels sont exprimés, lesquels orientent vers la différenciation, ou vers la prolifération, *etc*.

- Les maladies neurodégénératives

---

*(1) Kevin Cheeselan, Jonathan B. Weitzman et Souhila Medjkerne, L'épigénome au cœur de la cancérogénèse,* Biofutur, *novembre 2014.*

Pour certaines de ces maladies, des facteurs génétiques ont été mis en cause, mais la plupart surviennent de façon isolée, ce qui n'exclut pas l'implication de facteurs épigénétiques.

Les causes exactes du déclenchement des maladies neurodégénératives sont encore mal connues, hormis pour les maladies génétiques, comme la maladie de Huntington.

Dans la plupart des cas, les tissus cérébraux comportent des agrégats protéiques spécifiques à la pathologie, résultat de l'accumulation de protéines mutées ou anormalement modifiées. Les mécanismes pathogénétiques sont complexes, tandis que de nombreuses fonctions cellulaires semblent altérées. Dans la plupart des maladies neurodégénératives, des dérégulations transcriptionnelles et des altérations épigénétiques ont été mises en évidence.

Par exemple, en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, des approches à l'échelle de l'épigénome – à l'aide de puces à méthylation de l'ADN (*DNA methylation microarray*) – menées sur des régions du cerveau micro-disséquées de modèles murins et de cerveaux humains *post-mortem*, ont montré que des gènes-cibles réprimés présentaient des hyperméthylations aberrantes.

D'autres études ont montré que le développement de la maladie d'Alzheimer s'accompagnait de la diminution substantielle d'enzymes facilitant l'acétylation des histones et de l'augmentation d'enzymes jouant un rôle dans leur désacétylation.

ii. Les maladies épigénétiques

Une étude de 2010 [(1)] affirme que des états pathologiques ont une origine épigénétique. Plusieurs maladies et syndromes présentent, selon ses auteurs, une méthylation anormale ou des sites de gènes imprimés conduisant à diverses pathologies : syndromes de Silver-Russell, de Beckwith-Weidemann, d'Angelman et de Prader-Willi, dont le tableau ci-après rappelle l'étiologie.

---

*(1) Michaël K. Skinner, M. Manikkam et al, Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology, Cell, janvier 2010.*

| Pathologie | Gène affecté | Phénotype |
|---|---|---|
| Syndrome ICF (immunodéficience combinée) | Mutation du gène DNMT3B<br>- Hypométhylation | Instabilité chromosomique, immunodéficience |
| Syndrome de Rett | Mutation du gène<br>- MeCP2 | Syndrome neurodégénératif,<br>- retard mental |
| Syndrome ATR-X (Alpha-thalassémie déficience intellectuelle liée à l'X) | Mutation du gène ATRX<br>- Hypométhylation des séquences hautement répétée | Retard mental,<br>- dysmorphie faciale,<br>- thalassémie α |
| Syndrome de Wiedemann-Beckwith | Dérégulation d'un ou plusieurs gènes (IGF2, H19, LIT1) soumis à empreinte de la région chromosomique 11p15 | Macrosomie fœtale, viscéromégalie sélective, anomalies de développement troubles métaboliques, risque tumoral |
| Syndrome d'Angelman | Dérégulation d'un ou plusieurs gènes soumis à empreinte de la région chromosomique 15q11-13 (maternel) | Retard mental |
| Syndrome de Prader-Willi | Dérégulation d'un ou plusieurs gènes soumis à empreinte de la région chromosomique 15q11-13 (paternel) | Retard mental, obésité |
| Syndrome de Rubinstein–Taybi | Dérégulation de l'acétylation des histones | Retard mental |
| Différents types de cancer | Dérégulation de la méthylation d'ADN | Différents types de tumeur |

*Source :* Jacqueline Mandelbaum, Risque épigénétique et assistance médicale à la procréation, Vol. 8, 3, mai-juin 2006.

Les mêmes auteurs indiquent que le syndrome de l'X fragile – caractérisé par une méthylation anormale du chromosome X – est également une maladie épigénétique.

Enfin, ces chercheurs estiment que plusieurs troubles cérébraux tels que l'autisme, la schizophrénie et le syndrome de Rett (1) apparaissent également présenter d'importantes composantes épigénétiques.

Il y a lieu de noter que les auteurs de cette étude – en particulier le premier signataire, Michael Skinner – appartiennent à l'école de l'épigénétique environnementale, laquelle, avec les chercheurs de la

---

*(1) Le syndrome de Rett se caractérise, chez les filles, par un trouble grave et global du système nerveux central.*

DOHaD, ont pour ambition de contribuer au renouvellement de l'étiologie des maladies.

• L'épigénétique environnementale

L'étude précitée de 2010 rappelle les deux principes sur lesquels repose l'épigénétique environnementale.

- Le premier principe réside dans le lien existant entre exposition aux facteurs environnementaux et pathologies : « *Il existe un grand nombre de produits toxiques qui se sont avérés être des promoteurs de maladies.* ***C'est pourquoi les facteurs environnementaux sont décisifs dans l'étiologie des maladies*** ». À cet égard, les auteurs relèvent que la génétique seule ne peut plus expliquer, depuis plusieurs décennies, toutes les fréquences des maladies.

- Quant au deuxième principe, il a trait à l'existence d'effets à très long terme des expositions : « *Ce sont les mécanismes épigénétiques dont on présume qu'ils sont au moins en partie impliqués qui expliquent comment l'exposition à un âge précoce aux perturbateurs endocriniens peut causer une maladie à l'âge adulte longtemps après que l'agent a disparu* ».

Mais c'est de façon générale que, aux yeux des chercheurs en épigénétique environnementale, les expositions à l'environnement peuvent produire de tels effets. Ainsi, rendant compte des travaux d'un colloque international, Michael Skinner, professeur à la School of Biological Sciences de l'Université de l'État de Washington, relève-t-il : « *Les organisateurs du colloque Keystone* (lequel a réuni des spécialistes de l'épigénétique environnementale) *ont cherché à fournir la preuve que les expositions à l'environnement au cours du développement précoce peuvent comporter le risque de développer des pathologies telles que l'asthme, l'autisme, le cancer, les maladies cardio-vasculaires, le diabète, l'obésité et la schizophrénie, plus tard, en modifiant l'épigénome* » [(1)].

Pour autant, en conclusion de l'étude de 2010, Michael Skinner et les autres cosignataires font valoir que d'autres études seront nécessaires sur le rôle de l'épigénétique dans l'étiologie des maladies, en vue de

---

*(1) Michael K. Skinner, Environmental epigenomics and disease susceptibility,* EMBO Reports, *2011.*

déterminer l'importance des expositions toxiques au cours des phases précoces de la vie.

Pour sa part, le professeur Michel Morange a émis de fortes réserves sur les principes de l'épigénétique environnementale. Ainsi nous a-t-il déclaré que si l'exposition à certains facteurs environnementaux au sens large pouvait avoir une incidence épigénétique sur le développement de l'individu, rien, toutefois, ne prouve que cela passe par des mécanismes épigénétiques particuliers.

- La DOHaD (origine développementale de la santé et des maladies)

Cette notion a été inventée dans les années 1980 par le médecin épidémiologiste britannique David Barker. Il a constaté, dans une région pauvre du Royaume-Uni au début du XXe siècle, un lien entre une forte incidence de maladies cardiaques et le taux de mortalité infantile particulièrement élevé dans la même région quelques décennies auparavant. Les enfants ayant survécu à une période de restriction pendant la période périnatale ont connu un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire. Le docteur Barker établit un lien entre la malnutrition des mères et les maladies développées des décennies plus tard. Ainsi, le poids de naissance, reflet de la croissance intra-utérine, de même que l'état physiopathologique, métabolique, nutritionnel et mental de la mère ou son comportement et ses liens avec l'enfant jouent un rôle fondamental.

Plus récemment, une étude de 2009 a montré que la trajectoire pondérale d'une femme avant la grossesse pouvait influencer la croissance du fœtus.

Mme Claudine Junien estime que, au-delà du risque de développement à l'âge adulte des maladies cardiovasculaires évoqué, à l'origine, par David Barker, toutes les autres affections complexes – cancer, maladies neurodégénératives, pathologies du système immunitaire (asthme, allergies) – peuvent être concernées.

### *b. Le développement des thérapies épigénétiques*

Qu'il s'agisse du traitement des cancers ou des maladies neurodégénératives, le caractère réversible des mécanismes épigénétiques

permet d'envisager la possibilité de corriger certains effets délétères de perturbations antérieures.

i. Les cancers

En ce qui concerne les **cancers**, les méthylations aberrantes de gènes suppresseurs de tumeur étant considérées comme des évènements oncogéniques, des inhibiteurs spécifiques de ces processus peuvent être envisagés dans un but thérapeutique. C'est ainsi que deux catégories d'inhibiteurs épigénétiques sont disponibles et/ou en cours d'évaluation clinique : les inhibiteurs des ADN méthyltransférases et les inhibiteurs des histones désacétylases. En rétablissant l'expression de gènes critiques, inactivés du fait des signaux épigénétiques erronés, cette approche ouvre une voie prometteuse dans la thérapie anticancéreuse par la modulation du profil d'expression génique et, donc, le phénotype des cellules tumorales.

De même, l'utilisation des ARN codants ouvre-t-elle également une perspective thérapeutique intéressante, bien que Mme Annick Harel-Bellan nous ait indiqué qu'elle n'était pas encore un outil efficace.

Elle a en outre fait remarquer que les thérapies ciblées ciblaient un évènement dérégulé dans la cellule cancéreuse, mais elle ne ciblent pas la cellule cancéreuse en elle-même. Ainsi, l'enzyme ciblée, telle que la kinase, est également présente dans les cellules normales. C'est pourquoi nous sommes loin d'une thérapie ciblant uniquement les cellules cancéreuses.

ii. Les maladies neurodégénératives

Jusqu'à présent, des petites molécules inhibitrices des HDAC (histones désacétylases) sont surtout utilisées.

Les études sur les modèles animaux ont, en effet, montré de façon convaincante que les HDAC étaient des cibles thérapeutiques dans le traitement de diverses maladies neurodégénératives. Ainsi, les inhibiteurs HDAC retardent-ils souvent le début et la progression de la pathologie.

À ce jour, les inhibiteurs de HDAC ont été testés sur différents modèles animaux de maladies neuropsychiatriques telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington.

Si, globalement, une amélioration des phénotypes cognitifs et parfois moteurs est mesurée, les mécanismes grâce auxquels ces bénéfices apparaissent restent toutefois incompris selon une étude [(1)], en raison notamment du fait que les cibles des HDAC demeurent mal connues, tout comme la fonction spécifique de chacune d'elles (on en compte douze, réparties en quatre classes).

Malgré ces limites, les thérapies épigénétique sont, comme nous le verrons, un secteur innovant.

*

*  *

(1) *Anne-Laurence Boutillier et Karine Merienne, Épigénétique et maladies neurodénégératives*, Biofutur, *novembre 2014.*

# II. QUELS ENJEUX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES ?

Depuis une vingtaine d'années, l'épigénétique connaît un réel essor au sein de la communauté scientifique, même si certains chercheurs – en particulier plusieurs de ceux que nous avons auditionnés – s'interrogent sur son statut scientifique.

En second lieu, force est de constater que, malgré les progrès technologiques qui ont contribué à l'essor de l'épigénétique, les connaissances aux plans fondamental et clinique restent toutefois à parfaire.

## A. L'ESSOR DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE S'ACCOMPAGNE DE DÉBATS SUR SON STATUT SCIENTIFIQUE

Cet essor est illustré par un dynamisme incontestable dans le monde académique, bien qu'une partie de ce dernier s'interroge sur sa portée réelle.

### 1. Un dynamisme incontestable au plan académique

L'épigénétique est l'objet d'une très intense activité éditoriale et est le vecteur d'un développement remarquable des filières d'enseignement, des équipes de recherche et des colloques.

#### *a. L'accroissement exponentiel des publications*

Les statistiques varient selon les auteurs. Certains, se fondant sur les publications indexées dans PubMed, déclarent que moins de 150 publications étaient consacrées à l'épigénétique en 1990, contre 13 000 en 2011 (1).

---

(1) *Heather H. Burris et Andrea A. Baccarelli, Environmental epigenetics: from novelty to scientific discipline,* Journal of applied Toxicology, *2014, 34.*

Pour sa part, M. Randy Jirtle, professeur d'épigénétique à l'Université de Bedfordshire (Royaume-Uni), indique que, pour la seule année 2008, le nombre de publications s'est élevé à 16 000 et que ce nombre double tous les trois ans, ce qui, à ses yeux, est exceptionnel en science.

Cela tient, selon le professeur Jirtle, en partie au fait que les chercheurs ont pu disposer de plateformes de séquençage à haut débit, qui leur ont permis d'établir les interactions au niveau de la chromatine entre la méthylation de l'ADN, les marques d'histone, la position des nucléosomes et les espèces d'ARN non codants, afin de contrôler la différenciation cellulaire [(1)].

***b. Le développement des filières d'enseignement, des équipes de recherche et des colloques***

• S'agissant des filières d'enseignement, on constate que le nombre des écoles doctorales – ou même des masters – comportant un enseignement consacré aux études de l'épigénétique est important, en France comme dans d'autres pays.

La création, au Collège de France, d'une chaire d'épigénétique et mémoire cellulaire, dont Mme Édith Heard est titulaire depuis décembre 2012, confirme avec éclat l'essor pris par l'épigénétique dans l'enseignement supérieur.

• L'une des causes de l'engouement en faveur de l'épigénétique tient en particulier au fait – évoqué par plusieurs de nos interlocuteurs – que les projets de recherche en ce domaine obtiendraient plus facilement des crédits.

Au-delà de ce facteur, on relèvera, comme une note d'Aviesan [(2)], l'importance – aux plans quantitatif et qualitatif – des équipes de recherche dont notre pays est doté.

---

*(1) Interview de R. Jirtle par Sciencewatch.com, août 2009.*

*(2) Aviesan, Régulation de l'expression génique.*

Car soit ces équipes ont joué un rôle pionnier – par exemple dans la découverte de la transcription cryptique chez la levure –, soit elles comptent parmi les meilleures au monde dans les domaines tels que l'empreinte parentale et l'inactivation du chromosome X chez les mammifères.

À cet égard, l'exemple de l'Institut Curie illustre parfaitement l'excellence des équipes françaises. En effet, l'Institut comporte cinq équipes spécialisées dans l'épigénétique, dont un laboratoire d'excellence.

En outre, il présente la particularité de favoriser les liens entre la recherche fondamentale et l'activité clinique, l'hôpital René Huguenin, qui est un centre de référence de lutte contre le cancer, faisant partie de l'Institut Curie.

Dans le cas de l'Institut Curie, comme dans celui de nombreux autres laboratoires et centres de recherche, on note une tendance à l'extrême spécialisation, laquelle est l'une des conséquences de la très grande richesse du matériel épigénétique que nous avons évoquée précédemment. Cette tendance à la spécialisation se combine avec une composition très pluridisciplinaire des équipes de recherche.

• Quant aux colloques, on note, là également, leur nombre impressionnant, qu'ils soient nationaux ou internationaux. La frontière est très floue entre ces deux types, les colloques nationaux ayant de plus en plus une dimension internationale du fait de la participation accrue de chercheurs étrangers.

Quoi qu'il en soit, un site [(1)] fait ainsi état de la tenue d'une quarantaine de colloques aux États-Unis et dans plusieurs autres pays au titre de l'année 2015, sans que l'on soit toutefois certain que cette liste soit exhaustive.

Comme les équipes de recherche, l'objet de ces colloques tend à se spécialiser. Ainsi, Aviesan indique-t-il que la communauté spécialisée en France dans la recherche sur les ARN organise un congrès annuel. Mais c'est aussi le cas, par exemple, des chercheurs spécialisés dans la DOHaD.

---

*(1) Epigenie.*

Deux ombres ternissent toutefois le tableau flatteur qui a été brossé.

D'une part, plusieurs de nos interlocuteurs ont déploré le faible attrait pour les études de biologie, lequel, à leurs yeux, n'est pas sans conséquence sur le recrutement des futurs chercheurs. En effet, de nombreux étudiants se dirigeant vers cette filière y ont été orientés par défaut, à la suite de leur échec au concours d'entrée dans les facultés de médecine.

Quant à la qualité de l'enseignement de la biologie dans ces mêmes facultés, elle ne serait pas non plus satisfaisante, selon eux.

D'autres part, s'agissant de la pluridisciplinarité, nos interlocuteurs ont souligné qu'elle était trop limitée dans les faits, alors même que l'épigénétique, de par la démarche holistique du vivant sur laquelle elle repose, devrait au contraire favoriser la pluri et l'interdisciplinarité.

Le fait que l'épigénétique connaisse ainsi un réel dynamisme au plan académique n'interdit pas à certains chercheurs de s'interroger sur son statut scientifique.

## 2. Les débats sur le statut scientifique de l'épigénétique

Ces débats soulèvent deux questions d'importance :

- l'épigénétique est-elle une nouvelle discipline ?

- devant l'inflation des définitions, une définition consensuelle est-elle possible ?

### *a. L'épigénétique est-elle une nouvelle discipline ?*

Cette question est loin d'être neutre puisque, comme nous le verrons, la réponse qui y est apportée commande, au plan juridique, différentes solutions selon qu'on voit dans l'épigénétique un prolongement de la génétique ou plutôt une discipline entièrement nouvelle.

Au plan scientifique, cette question n'est pas non plus simple, surtout si l'on se réfère à une étude [1] dans laquelle les auteures affirment successivement que « *L'épigénétique n'est pas une nouvelle discipline* » et que « *c'est seulement récemment qu'elle a commencé à être reconnue comme une branche distincte de la biologie* ».

Cela étant, on constate que trois positions coexistent au sein de la communauté scientifique.

• Selon la première position – qui est défendue le plus souvent par certains chercheurs anglo-saxons –, l'épigénétique est bien une nouvelle discipline. Ainsi, Mme Nessa Carey, directrice de la recherche à Cellcentric, écrit-elle que « *L'épigénétique est la nouvelle discipline qui est en train de révolutionner la biologie* » [2]. D'autres auteurs y voient la « *science du changement* » [3], ou encore « *une discipline scientifique* » [4].

On relèvera que, en ce qui concerne la France, l'Académie des sciences avait organisé un colloque en 2008, dont l'intitulé était : « *Épigénétique et mémoire cellulaire, une* ***nouvelle discipline*** *au cœur du développement et des pathologies* ».

• Tout en ne remettant pas en cause le paradigme de l'évolution élaboré par Darwin ni celui des mutations de l'ADN, une deuxième position considère toutefois que l'épigénétique joue un rôle essentiel en complétant la génétique. Prenant l'exemple de l'héritabilité épigénétique, le professeur Michael Skinner y voit un nouveau processus pour considérer la biologie de l'évolution, qui n'était pas prise en compte auparavant et, ce, précisément par la génétique [5].

---

*(1) Eva Jablonka et Marion J. Lamb, The changing concept of epigenetics, Ann. de New York Academy of Sciences, 2002.*

*(2) Nessa Carey, The epigenetic revolution, p. 4.*

*(3) B. Weinhold, Epigenetics: the science of change,* Environmental Health Perspectives, *mars 2006.*

*(4) Heather H. Burris et Andrea Baccarelli, Environmental epigenetics: from novelty to scientific discipline,* Journal of Applied Toxicology, *2014, 34.*

*(5) Michael Skinner, Role of epigenetics in developmental biology and transgenerational inheritance, Birth defects research, 2011.*

• Quant à la troisième et dernière position, elle refuse de voir dans l'épigénétique un nouveau paradigme.

Car non seulement l'épigénétique emprunte des notions à la génétique telles que celle de code (code histone, code épigénétique) ou encore celle d'information, mais de manière plus fondamentale, la génétique a joué un rôle précurseur dans la problématique de la régulation des gènes.

C'est ce qu'illustre la publication, en 1961, du modèle d'opéron par François Jacob et Jacob Monod. Ces derniers ont, en effet, démontré l'existence chez la bactérie de gènes dits « régulateurs », dont la fonction principale est de moduler l'expression, au niveau de la transcription d'autres gènes. Leur travail a permis d'établir que, chez les organismes pluricellulaires aussi, des gènes comparables jouent un rôle essentiel dans le processus de différenciation en régulant l'expression des gènes propres à un type cellulaire donné.

***b. Les difficultés inhérentes à la quête permanente d'une définition***

Comme nous l'ont déclaré plusieurs de nos interlocuteurs, il existe une réelle inflation des définitions de l'épigénétique, qui varieraient selon les chercheurs. C'est pourquoi ces définitions apparaissent très différentes de celles de Waddington.

À titre d'exemple, dans sa leçon inaugurale au Collège de France, Mme Édith Heard rappelle qu'en treize ans, deux définitions différentes de l'épigénétique ont été proposées. D'abord en 1994 par le généticien britannique Robin Holliday, qui a défini l'épigénétique comme l'étude des changements d'expression des gènes transmissibles au travers des divisions cellulaires, voire des générations, sans changement de la séquence de l'ADN. Ensuite, allant au-delà du concept plus strict d'un changement héritable des fonctions des gènes préconisées par Holliday, le généticien britannique Adrian Bird a proposé, en 2007, de définir l'épigénétique comme l'étude « *des adaptations structurales des régions chromosomiques qui permettent d'enregistrer, de marquer ou de perpétuer des états modifiés d'activité des gènes* ».

Certes, dans leur étude précédemment citée, Mmes Eva Jablonka et Marion J. Lamb [1] font observer que ces changements de définition affectent également beaucoup d'autres termes en biologie. Toutefois, ces auteures rappellent aussi que, faute de consensus, le généticien américain Joshua Lederberg avait proposé de substituer aux définitions existantes de l'épigénétique celle d'information « nucléique » et « extra-nucléique », ce que Mmes Jablonka et Lamb ont jugé peu utile, l'information ne pouvant être découpée de cette façon.

Dans ce contexte, l'Académie des sciences se serait proposée, d'après les informations qui nous ont été communiquées, de tenter de définir l'épigénétique.

Les réactions de nos interlocuteurs à une telle initiative ont été plutôt contrastées. Les uns l'ont jugée opportune, estimant que la science ne pouvait bien fonctionner qu'à l'aide de notions et de concepts rigoureusement définis. Les autres, tout en doutant que l'Académie des sciences parvienne à instaurer un consensus, considèrent que seule la discussion fera avancer la réflexion. D'autres, encore, font valoir la nécessité de situer le débat non pas dans le seul cadre de la France mais au plan international du fait du poids de la langue anglaise en la matière.

## B. MALGRÉ L'IMPORTANCE DES MOYENS SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES MIS EN ŒUVRE, LES CONNAISSANCES DANS LES DOMAINES FONDAMENTAL ET CLINIQUE RESTENT À PARFAIRE

Depuis plus d'une dizaine d'années, plusieurs projets de cartographie ont été initiés à la suite du projet de séquençage du génome humain.

Ces projets – en particulier l'*International Human Epigenome Project* – affichent d'ambitieux objectifs et mobilisent d'importants moyens technologiques.

Pour autant, malgré les réels progrès que ces projets introduisent, ces derniers ne permettent pas encore de résoudre plusieurs problématiques

---

*(1) Eva Jablonka et Marion J. Lamb, The changing concept of epigenetics, Ann. de New York Academy of Sciences, 2002, op. cit., p. 88.*

majeures dans les domaines de la science fondamentale et de la pratique thérapeutique.

## 1. La diversité des dispositifs scientifiques et technologiques

### *a. La densité remarquable des projets de cartographie de l'épigénome*

Le tableau ci-après illustre cette multiplication des projets de cartographie de l'épigénome, constatée depuis le début des années 2000.

PRINCIPALES INITIATIVES AYANT FAIT SUITE AU PROJET DE SÉQUENÇAGE DU GÉNOME HUMAIN

| PROJET | DÉBUT | FIN | NOM COMPLET | SUJET | INSTITUT |
|---|---|---|---|---|---|
| HGP | 1990 | 2003 | Human Genome Project | N/A | International, 6 countries |
| GWAS | 2003 | - | Genome-wide association study | N/A | International |
| ENCODE | 2003 | - | Encyclopedia of DNA Elements | DNA methylation and histone modification of cell line | NIH |
| TCGA | 2006 | - | The cancer Genome Atlas | Epigenomes of 20 cancer tissues | NIH |
| AHEAD | 2007 | 2008 | Alliance for Human Epigenetics and Disease | N/A, proposal | International |
| ICGC | 2008 | - | International Cancer Genome Consortium | Epigenomes of 50 cancer tissues/cell lines (500 samples each) | International, 15 countries, including TCGA |
| Roadmap Epigenomics | 2008 | - | NIH Reference Mapping Project | Epigenomes of ~150 tissues and cells | NIH |
| IHEC | 2010 | - | International Human Epigenome Consortium | 1 000 Epigenomes of ~ 250 human tissue/cells | International 7 countries including Roadmap |

N/A: not acquired; NIH: National Institutes of Health.

*Source:* Jae-Bun Bae, Perspectives of International Human Epigenome Consortium, *Genomics and Informatics*, 2013.

On évoquera ici deux de ces plus importants projets de cartographie : l'*International Human Epigenome Consortium* et le projet européen Blueprint.

• L'*Human Epigenome Project*, qui implique, selon les données disponibles, trente pays, s'est proposé de déchiffrer 1 000 epigénomes dans les sept à dix prochaines années, incluant 250 types de cellules humaines. À cette fin, ce projet recourt à des technologies en vue d'obtenir :

- une très haute résolution des cartes informant des modifications d'histones ;

- une haute résolution des cartes de méthylation de l'ADN ;

- des cartes repères pour la transcription de sites de départ de tous les gènes codant pour les protéines ;

- un catalogue global des profils d'expression des ARN non codants et petits ARN ;

- une analyse comparative des cartes de l'épigénome des modèles animaux significatives pour la santé humaine et les maladies.

• Regroupant 41 institutions de recherche et des industriels, le projet européen *Blueprint*, qui est partie prenante de l'*Human Epigenome Project*, vise à mieux comprendre comment les gènes sont activés ou réprimés à l'échelle épigénétique dans les cellules primaires saines (1) et néoplasiques (2) du sang.

Ce projet, d'une durée de quatre ans allant de 2012 à 2016, s'est donné comme objectif principal de déchiffrer l'épigénome de plus de cent types cellulaires hématopoïétiques différents d'individus sains et de personnes atteintes de cancers malins. C'est ainsi que le projet s'attachera à identifier les variants génétiques responsables des changements intervenant dans l'expression des gènes et les modifications épigénétiques affectant

---

*(1) Cellules mises en culture, les cellules primaires sont une catégorie de cellules saines prélevées fraîchement d'un organisme (biopsie).*

*(2) Néoplasie : il s'agit d'un développement anormal de cellules qui prolifèrent sans bénéficier d'une structure ou d'une fonction de l'organisme.*

l'ensemble du génome humain, ces travaux s'effectuant en partie avec le partenaire canadien de l'*Human Epigenome Project*.

*Blueprint* quantifiera également les variations du génotype et de l'épigénotype en utilisant les souris comme modèle animal.

Il y a lieu d'observer que la mise en place de ces projets n'en a pas moins suscité des problèmes et, même, des critiques. Ainsi, plusieurs chercheurs se sont-ils opposés à l'*Human Epigenome Project*, non seulement en raison de son coût, jugé extrêmement élevé – qui a été fixé à 200 millions de dollars (soit environ 260 millions en euros courants) – mais aussi de sa non-pertinence.

En effet, ils ont notamment estimé que le catalogage des modifications de la chromatine offrait peu d'informations nouvelles ou utiles, étant donné que l'on sait déjà que la plupart des gènes sont associés à l'un des profils de modifications de la chromatine et que les modifications elles-mêmes ne pouvaient pas nous dire comment ce gène est contrôlé ou comment son niveau d'expression est hérité.

En second lieu, plusieurs de nos interlocuteurs ont souligné les difficultés liées à l'interprétation de la masse très considérable de données générées par de telles cartographies, dont la principale provient de la pénurie de bio-informaticiens.

Il y a là un très sérieux problème touchant non seulement la France mais aussi de nombreux autres pays.

### *b. La sophistication croissante des technologies*

De nombreuses méthodes ont été développées pour mesurer avec exactitude divers mécanismes épigénétiques, en particulier la méthylation de l'ADN et les modifications de la chromatine.

Parmi ces méthodes figurent le traitement au bisulfite de l'ADN et le *Chip-Seq* (*Chromatin Immuno precipitation sequencing*).

• S'agissant du traitement au bisulfite de l'ADN, ce procédé consiste à transformer la méthylation des cytosines difficile à quantifier, en variation génétique, plus facilement détectable, en vue de convertir les cytosines non méthylées en uracile [(1)].

La conversion par le bisulfite va donner deux brins distincts, non complémentaires. Après amplification par PCR [(2)] de l'un de ces brins, les cytosines non méthylées vont être remplacées par des thymines (qui sont l'une des bases de l'ADN). Le pourcentage de cytosines restantes représentera alors le pourcentage de méthylation à une position donnée.

Le centre national de génotypage (CNG) de l'Institut de génomique du CEA, ainsi que la plateforme de Toulouse, possèdent le savoir-faire nécessaire pour utiliser cette technique de façon optimale.

• Le *Chip-Seq* est une méthode utilisée pour analyser les interactions entre les protéines et l'ADN.

Cette technologie combine l'immuno-précipitation [(3)] de la chromatine en utilisant des anticorps spécifiques d'une protéine d'intérêt et le séquençage à haut débit.

Le but est de cartographier tous les sites de liaison sur l'ADN de cette protéine à l'échelle du génome. Il est ainsi possible de cartographier toutes les régions génomiques associées à une histone portant une modification biochimique (acétylation, méthylation, *etc*.) caractéristique de l'activité transcriptionnelle.

---

*(1) L'uracile est une base azotée spécifique à l'ARN.*

*(2)* PCR : Polymerase Chain Reaction. *À partir d'un échantillon complexe et peu abondant (par exemple, une goutte de sang), cette technique permet d'obtenir rapidement une quantité importante et exploitable d'un segment précis d'ADN.*

*(3) Une réaction de précipitation est une réaction mettant en jeu des antigènes solubles et des anticorps spécifiques. La formation du complexe immun aboutit à la formation d'un édifice multimoléculaire qui peut, dans certaines conditions, précipiter en solution. Les antigènes mis en jeu sont le plus souvent de nature protéique et ces réactions peuvent s'observer soit en milieu liquide, soit en milieu solide gélifié. En fonction de la technique utilisée, on distingue des réactions d'immuno-précipitation par diffusion simple, par diffusion double ou par diffusion accélérée dans un champ électrique.*

De nouveaux protocoles ont été développés tels que *Chip-BMS* (*BMS* pour *Bisulfite Methylation Sequencing*), qui combine les deux techniques de *Chip-Seq* et le traitement au bisulfite de l'ADN, non seulement pour obtenir des informations sur l'interdépendance entre la méthylation de l'ADN et les modifications de la chromatine, mais également pour parvenir à une meilleure compréhension de la dynamique d'ensemble des processus épigénétiques.

Si industriels et chercheurs soulignent les aspects positifs de ces avancées technologiques, ils sont néanmoins conscients de l'existence de questions non encore résolues.

## 2. Un savoir fondamental perfectible

### *a. La connaissance partielle du mode d'action des modifications épigénétiques*

Constatant que les implications de la recherche en épigénétique pour la science et la santé ne sont pas claires, les auteurs d'une étude récente font observer que « *Les commentaires et les articles scientifiques sont chargés de discussions sur les incertitudes et les inconnues : « pourraient » hésitants et « pourraient probablement » chargés d'espoir gouvernent communément ces discours* » (1).

L'ampleur des questions à résoudre, telles que les a recensées Aviesan, dans l'encadré ci-après, tendrait à confirmer les observations des auteurs de l'étude précitée.

**Priorités scientifiques concernant les modalités d'expression du génome**

Quelles sont les propriétés fondamentales de la machinerie de transcription ?

Comment cela impacte t'il les propriétés des systèmes biologiques ?

Quel est le rôle du bruit dans l'expression génétique ?

---

(1) *Martyn Pickersgill et al., Mapping the new molecular landscape: social dimensions of epigenetics,* New Genetics and Society, *2013, Vol. 32, n° 4.*

Quel est le degré d'hétérogénéité de l'expression génique au sein des populations microbiennes ? Quelles en sont les causes et conséquences ?

Quelle est la contribution – amplitude et types de processus – des petits RNA non-codants à l'expression du génome ?

Comment intégrer les différents niveaux de régulation – de la transcription jusqu'à l'activité protéique – dans le fonctionnement cellulaire, sa compréhension et sa maîtrise ?

Comment s'organisent au sein du noyau les machineries d'expression du génome ?

Quelle est l'implication de l'épigénétique dans le développement, la reproduction, l'apparition de maladies et le cancer ?

Quels sont les mécanismes épigénétiques sous-jacents et comment identifier les marques épigénomiques associées ?

Comment ces marques sont-elles apposées sur la chromatine ? Comment sont-elles effacées ?

Quel est l'impact du vieillissement, de l'alimentation de l'environnement et des stress sur les mécanismes épigénétiques ?

Jusqu'à quel point les modifications épigénétiques contribuent-elles à la variabilité des caractères complexes au sein d'une population ?

*Source :* Aviesan, Régulation de l'expression génique.

À travers ces interrogations, on peut voir que deux enjeux cruciaux émergent. Le premier, comme l'a souligné le professeur Michel Morange, est de chercher à savoir si les marques épigénétiques sont la cause ou la conséquence de la régulation des gènes. Le professeur Morange nous a, en effet, fait observer que s'il est possible de dire que les marques épigénétiques inactivent un gène, il se peut néanmoins que ce soit l'expression des gènes qui ait provoqué les modifications des marques épigénétiques, lesquelles ont, à leur tour, un effet sur les gènes. Pour le professeur Morange, l'observation d'un gène actif ou inactif et de marques épigénétiques distinctes ne prouve pas que les modifications épigénétiques expliquent le phénomène.

Or, sur ce point, le professeur Morange à fait état de positions divergentes. Certains chercheurs soutiennent que les marques épigénétiques ont le rôle premier. D'autres, en revanche, estiment que les marques épigénétiques ne font que stabiliser des états d'expression qui ont déjà été déterminés par d'autres facteurs et qu'elles ne sont qu'un verrou qui s'enclenche après que les évènements régulateurs ont joué.

Le second enjeu, qui a d'ailleurs largement été évoqué lors des auditions, touche à l'incidence de l'environnement sur l'expression des

gènes. À cet égard, sans contester le rôle de certains facteurs environnementaux au sens large, le professeur Morange fait toutefois valoir que rien ne prouve qu'un tel rôle s'exerce à travers des mécanismes épigénétiques particuliers.

Quant à Mme Édith Heard, elle s'interroge, dans sa leçon inaugurale au Collège de France, sur le caractère transmissible des changements de l'expression des gènes induits par l'environnement. Est ainsi soulevée la question récurrente de l'héritabilité.

***b. La question récurrente de l'héritabilité***

Un chercheur américain a eu beau critiquer le caractère stérile des controverses sur l'héritabilité dans les années 1950, ces dernières n'en continuent pas moins d'être vives à l'heure actuelle.

Les échanges de vues organisés par *Nature* (1) entre plusieurs chercheurs en fournissent une illustration.

C'est ainsi que M. Ueli Grossniklaus, professeur à l'Institute of Plant Biology de l'Université de Zurich, a-t-il déclaré d'emblée : « *Je ne vois pas pourquoi attacher de l'importance à cette question* (celle posée par *Nature*)*, alors que, à mon avis, on ignore l'étendue de ce qui est transgénérationnel dans notre organisme* », tout en observant que l'existence d'effets transgénérationnels chez les plantes est souvent ignoré.

Pour sa part, Mme Anne C. Ferguson-Smith, professeure au département de physiologie du développement et des neurosciences de l'Université de Cambridge, après avoir relevé qu'il manquait un mécanisme déterminé de l'héritabilité transgénérationnelle épigénétique, a soutenu que « *Peut-être l'argument le plus fort contre l'héritabilité épigénétique transgénérationnelle procède du défi visant à écarter les effets génétiques, qui sous-tendent les phénotypes dans la descendance* », estimant qu'« *une modification dans un état épigénétique pourrait être causé par des variations génétiques* ».

---

*(1) Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it ?, mars 2013,* Nature.

Quant à Marcus Pembrey, professeur au Chemical and Molecular Genetics Institute of Child Health, University College de Londres, il est l'intervenant qui a défendu avec le plus de vigueur l'idée d'héritabilité. Certes, il a admis que la preuve moléculaire d'une héritabilité épigénétique transgénérationnelle chez l'homme était limitée, mais il a toutefois soupçonné qu'il s'agissait là d'un « *lieu commun* ». Car « *L'héritabilité transgénérationnelle épigénétique est* (selon lui) *le meilleur mécanisme-candidat pour expliquer les effets transgénérationnels de la lignée mâle qui n'ont pas été actuellement démontrés par des cohortes capables de traiter de nombreux autres facteurs sociaux de confusion. Si ces observations sont statistiquement exactes et ne peuvent être expliquées par l'hérédité génétique ou culturelle, alors c'est de l'hérédité épigénétique trangénérationnelle* ».

En France, une étude de M. Antoine Danchin, directeur de recherche au CNRS, consacrée à l'hérédité non génétique [(1)] a suscité de larges commentaires de la part des interlocuteurs des rapporteurs. Ainsi, dans cette étude, M. Danchin constate que l'idée selon laquelle l'hérédité et l'héritabilité sont uniquement dues à la transmission de gènes et de leurs variations est remise en cause depuis plusieurs décennies. Cette remise en cause, précise-t-il, ne porte pas sur la réalité de la transmission génétique, qui est indiscutable, mais sur la réduction à cet unique mode de transmission.

Or, plusieurs découvertes intervenues depuis plusieurs décennies ont montré l'existence de plusieurs formes de transferts d'informations non génétiques entre générations.

Il y a d'abord l'hérédité épigénétique, M. Danchin citant l'exemple – qui a déjà été évoqué précédemment – des fleurs péloriques de la linaire vulgaire découvertes par Linné il y a 250 ans.

Il y a ensuite l'hérédité culturelle, dans laquelle l'information qui affecte le phénotype est transmise socialement des anciens aux plus jeunes. Or, cette transmission sociale n'existe pas seulement dans l'espèce humaine, mais aussi chez de très nombreux vertébrés et invertébrés, où elle peut prendre des formes très variées comme l'imitation, le copiage, l'apprentissage social ou l'imprégnation sociale.

---

*(1) Antoine Danchin, L'hérédité non génétique, 13 décembre 2011, Société française d'écologie.*

M. Danchin cite deux autres formes d'hérédité non génétique : celles résultant des effets parentaux, pour lesquels les parents peuvent mouler le phénotype de leur descendance dans les conditions environnementales qui prévalent. En second lieu existe l'hérédité écologique, qui résulte du fait que les descendants héritent souvent de l'habitat des parents.

La réaction du professeur Michel Morange à cette étude semble très pertinente, en insistant sur la nécessité de se départir d'une conception large de l'hérédité et de tenir compte des différents facteurs, mais avec des coefficients différents pour expliquer les phénomènes. C'est ainsi que, prenant l'exemple de la tuberculose au XIXe siècle, le professeur Morange a relevé que cette maladie était considérée comme héréditaire, car l'observation était telle que lorsque les parents étaient tuberculeux, les enfants, par la suite, le devenaient aussi. Or, il a fallu des années pour se rendre compte que la tuberculose n'était pas héréditaire, mais seulement que le nouveau-né entouré de microbes était atteint de la tuberculose.

### 3. Quel avenir pour les thérapies épigénétiques ?

Si les prévisions économiques concernant le marché de ces thérapies sont prometteuses, leurs résultats cliniques semble toutefois mitigés.

#### *a. Les perspectives d'évolution prometteuses du marché des thérapies épigénétiques*

D'après certaines indications, le montant des ventes de médicaments épigénétiques anticancéreux a dépassé un milliard de dollars (soit environ 1,3 milliard d'euros en 2011). Ce marché pourrait croître à un taux élevé dans les prochaines années.

Différents facteurs y contribueraient, entre autres une forte recherche académique et une demande élevée de traitements du cancer.

S'y ajouterait le fait, souligné par le professeur Andràs Paldi, selon lequel l'industrie pharmaceutique produit des molécules susceptibles de soigner à elles seules plusieurs maladies, ce qui, corrélativement, permet un accroissement de son chiffre d'affaires.

### *b. Les résultats mitigés des thérapies épigénétiques*

C'est un constat sévère qu'établit une étude sur l'efficacité des thérapies épigénétiques, en particulier dans le domaine du cancer : « *Alors que les médicaments épigénétiques deviennent de plus en plus importants dans la gestion clinique du cancer, une claire preuve de concept de données sur l'efficacité clinique des approches épigénétiques reste à établir* » [(1)].

Ainsi, les auteurs citent-ils l'exemple d'un inhibiteur HDAC (histone désacétylase) – le Vorinostat – qui s'est révélé comme provoquant un arrêt du cycle cellulaire et de la différenciation dans les lignées cellulaires du cancer du sein.

Il apparaît que, comme le souligne le professeur Michel Morange, l'un des principaux obstacles tient à ce que les marques épigénétiques étant générales, les traitements risquent d'avoir d'importants effets secondaires, puisqu'actuellement, on ne sait pas cibler les cellules.

C'est un constat analogue que font les spécialistes des maladies neurodégénératives [(2)]. Ils observent, en effet, que les inhibiteurs HDAC testés sur différents modèles animaux de maladies neuropsychiatriques contribuent globalement à l'amélioration des phénotypes cognitifs, les mécanismes grâce auxquels ces bénéfices restent toutefois inconnus. Car ils pourraient impliquer non seulement des changements d'acétylation des histones, mais aussi des modifications d'acétylation de protéines non-histones.

Sans sous-estimer les progrès introduits par le développement des thérapies épigénétiques, les rapporteurs, comme plusieurs de leurs interlocuteurs, ont tenu à souligner la nécessité de se départir de l'optimisme excessif qu'avait suscité la thérapie génique à ses débuts.

*

* *

---

*(1) Cora Mund et Frank Lyko, Epigenetic cancer therapy: proof of concept and remaining challenges,* Bioassays, *1er septembre 2010.*

*(2) Anne-Laurence Boutillier et Karine Merienne, Épigénétique et maladies neurodégénératives,* Biofutur, *novembre 2014.*

## III. QUELS ENJEUX SOCIÉTAUX ?

C'est parce que l'épigénétique accroît le volume des informations sur le vivant et joue le rôle d'interface entre les gènes et l'environnement que se pose la question de ses implications sociétales. Quant à la problématique ayant trait à son positionnement au regard de la génétique, elle appelle des réflexions de nature juridique, en ce qui concerne le type de réglementation destinée à encadrer ses progrès.

### A. QUEL CONCOURS DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE À LA DÉFINITION DES POLITIQUES PUBLIQUES ?

Les approches de cette question par la communauté scientifique sont contrastées, tandis que les politiques publiques prennent en compte certaines études.

#### 1. Les approches contrastées de la communauté scientifique

##### *a. La possibilité d'utiliser les avancées de l'épigénétique au service de certaines politiques publiques*

Les études préconisant d'ériger l'épigénétique en instrument des politiques publiques reposent soit sur une vision générale, soit sur une démarche plus ciblée.

- Certains auteurs assignent des objectifs très ambitieux aux autorités publiques : « *Les autorités responsables devraient encourager et soutenir de nouvelles recherches qui visent à démontrer comment les données personnalisées sur les interactions entre gènes et environnement débouchent sur des résultats significatifs en termes de santé. Elles devraient aussi explorer les facteurs sociaux, psychologiques et économiques* ».

C'est pourquoi ils considèrent que « *Le plus important est qu'envisager l'impact de l'environnement sur la santé exigera un nouveau cadre pour guider à la fois la recherche et son application pour orienter l'investissement public et les efforts de recherche vers des approches plus*

*réellement efficaces de santé personnalisée, de soins et de qualité de vie* » [(1)].

Une autre étude propose, quant à elle, un partage des tâches entre les États et les citoyens : « *S'il incombe aux États de définir un cadre éthique pour l'épigénétique, il reste à créer les conditions – qui n'existent pas encore – dans lesquelles les individus peuvent être responsabilités en tant que gardiens de leur santé* [(2)].

En France, deux initiatives s'inscrivent également dans cette vision sociétale globale. La première concerne le projet IBISS (Incorporation biologique et inégalités sociales de santé), financé par l'ANR. Ce projet se propose, en effet, d'étudier comment les expositions psychosociales précoces des processus biologiques impliqués dans le développement ultérieur de pathologies, la prévalence socialement différenciée de ces expositions peuvent, en partie, expliquer les inégalités sociales de santé observées. L'un des groupes de travail que comprend ce projet traitera ainsi de ses enjeux sociétaux, notamment la façon de prendre en compte l'existence de chaînes de causalité liant le social au biologique dans les politiques publiques, mais aussi sur la façon dont de tels résultats peuvent faire leur apparition dans le débat public.

La deuxième initiative est franco-américaine. Depuis le mois d'octobre 2014 fonctionne un laboratoire géré par le CNRS et l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA), l'*EPIDAPO* (*Epigenetics Data and Politics).* Ce laboratoire, hébergé par l'Institute for Society and Genetics de l'UCLA, est centré sur l'épigénétique et ses implications sociales et politiques.

• Tout en concernant également le domaine de la santé, une étude cible plutôt la sécurité des médicaments. Les auteurs préconisent ainsi de nouvelles approches, qui devraient prendre en compte les effets possibles des médicaments sur le phénotype à travers les modifications épigénétiques.

---

*(1) Chris Carlsten et al., Genes, the environment and personalized medicine,* Embo reports, *6 juin 2014.*

*(2) Martyn Pickersgill et al., Mapping the new molecular landscape: social dimensions of epigenetics,* New Genetics and Society, *29 septembre 2014.*

### *b. L'instrumentation de l'épigénétique : une orientation qui ne serait pas exempte de dérives*

Mme Caroline Guibet-Lafaye, philosophe, directrice de recherche au CNRS et membre du projet précité IBISS, a ainsi fait valoir aux rapporteurs, en prenant l'exemple des programmes d'éducation et d'information à la nutrition, que de telles initiatives peuvent avoir des effets pervers. Car si les politiques de santé envoient le message selon lequel l'alimentation des parents peut être mauvaise pour les enfants, elles vont, selon Mme Guibet-Lafaye, culpabiliser les individus sans tenir compte du fait qu'eux-mêmes héritent d'habitudes et de pratiques sociales.

Mme Guibet-Lafaye a, en outre, fait observer que les souris ne sont pas dans un contexte social et culturel extrêmement élaboré, ce qui complique la transposabilité des résultats à l'homme. À cet égard, elle a considéré que si les individus avaient un meilleur niveau social et économique, ils s'alimenteraient autrement, subiraient moins de stress et la santé de leurs enfants serait améliorée.

## 2. La prise en compte des études d'épigénétique par les politiques publiques

Deux exemples peuvent être cités ici pour illustrer cette prise en compte des études épigénétiques.

• Le premier est tiré des lois du 30 juin 2010 et du 24 décembre 2012 sur le bisphénol A (BPA).

Rappelons que la première loi de 2010 visait – à titre de précaution – à suspendre la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de biberons produits à base de BPA, jusqu'à l'adoption par l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) d'un avis motivé autorisant à nouveau ces opérations.

Quant à la loi de 2012, elle étend la suspension des opérations visées par la loi de 2010 :

- à tout conditionnement comportant du BPA et destiné à recevoir des produits alimentaires ;

- à tout conditionnement contenant ou ustensile comportant du BPA et destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires pour les nourrissons et enfants en bas âge.

En outre, la loi de 2012 prévoit d'interdire, à compter du 1er juillet 2015, l'utilisation de phtalates dans certains matériels utilisés dans les services de pédiatrie, de néonatologie et de maternité des hôpitaux, ainsi que l'utilisation de biberons comportant du BPA.

Les travaux préparatoires des lois de 2010 et de 2012 et ceux de l'OPECST, que la commission des affaires sociales du Sénat avait saisi (1), ont non seulement largement cité la littérature scientifique, en particulier celle des spécialistes de l'épigénétique environnementale mais, en outre, ces mêmes travaux s'en sont inspirés pour formuler des recommandations ou proposer des dispositions législatives.

Quoi qu'il en soit, on relèvera que le Parlement, comme l'ANSES dans son avis de 2013, soulignent la nécessité – déjà évoquée par plusieurs chercheurs – d'acquérir des données scientifiques nouvelles sur la toxicité du BPA, en particulier pour les populations les plus sensibles, et de mieux caractériser les expositions.

• Le deuxième exemple de politique publique est celui du dernier Plan national santé-environnement pour les années 2015 à 2019. En effet, l'une des mesures d'action immédiates prévoit la mise en place d'un label tickets sans BPA et la recherche de substances classées perturbateurs endocriniens dans les jouets. Ce dernier volet va ainsi en partie dans le sens d'une recommandation du rapport de notre collègue Gilbert Barbier, sénateur et membre de l'OPECST, suggérant que les produits destinés aux femmes enceintes et aux jeunes enfants soient exempts de perturbateurs endocriniens.

---

*(1) La commission avait saisi l'OPECST d'une étude sur la question des perturbateurs endocriniens à la suite des interrogations soulevées par la proposition de loi présentée par plusieurs membres du groupe radical, démocratique, social et européen (RSE) du Sénat et visant à interdire le BPA dans les plastiques alimentaires. Le sénateur Gilbert Barbier avait présenté son rapport à l'OPECST «* Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution *».*

## B. L'ÉPIGÉNÉTIQUE APPELLE-T-ELLE DES RÉGLEMENTATIONS PARTICULIÈRES ?

Il s'agit à l'évidence d'une question d'importance, tant les informations sur l'épigénome risquent de s'accroître. Les réponses varient selon que l'on y voit un prolongement de la génétique ou, au contraire, une discipline nouvelle.

### 1. Une première voie possible : l'extension à l'épigénétique des réglementations applicables à la génétique

Certains chercheurs qui ont été auditionnés disent qu'il suffira d'appliquer les réglementations régissant la génétique, l'épigénétique s'inscrivant, à leurs yeux, dans la continuité de la génétique. Des SHS britanniques – Mme Ruth Chadwick et Alan O'Connor, philosophes, professeurs à l'Université de Cardiff – partagent ce même avis. Tout en constatant que l'épigénétique a pour effet d'accroître les informations sur les personnes, ils considèrent que les dispositions applicables à la génétique concernant la collecte et le stockage des données pourront être étendues aux informations épigénétiques [(1)].

S'agissant de la législation sur les brevets, des auteurs américains [(2)] suggèrent que, devant l'évolution restrictive de la jurisprudence américaine résultant notamment de sa décision Myers [(3)], c'est une casuistique qui présidera à l'attribution des brevets dans le domaine de l'épigénétique, ce qui en limitera d'autant le nombre.

---

(1) *Ruth Chadwick et Alan O'Connor, Epigenetics and personalized medicine: prospects and ethical issues,* Personalized Medicine, *2013, 14(5).*

(2) *William Noonan et al., Epigenetics patents, a stressful environment for an emerging science,* Biotechnology law report, *302, 5 novembre 2013.*

(3) *L'arrêt Myers, rendu en 2013 par la Cour suprême des États-Unis dans le domaine des tests sur les cancers du sein, a limité l'octroi des brevets aux seules séquences complémentaires d'ADN satisfaisant aux critères de la brevetabilité.*

### 2. Une deuxième voie envisageable : réfléchir aux conséquences juridiques liées à la spécificité de l'épigénétique

C'est une position diamétralement opposée à celle défendue par Mme Ruth Chadwick et M. Alan O'Connor dont nous a fait part M. Christian Byk, conseiller à la Cour d'appel de Paris et secrétaire général de l'association internationale Droit, éthique et science.

En effet, M. Byk estime que, à partir du moment où, avec l'épigénétique, l'environnement interagit, les acteurs sont contraints d'agir, les choix à effectuer étant éthiques et politiques.

Alors que, s'agissant de la génétique, le législateur se limite à protéger l'individu dans son identité et son intégrité de patrimoine et à interdire certaines manipulations, l'épigénétique – du fait de son aspect dynamique – offre à la puissance publique la capacité d'agir. Au demeurant, les finalités de son action sont légitimes du fait des perspectives importantes de thérapie et de prévention.

Relevant que l'épigénétique ouvre un nouveau champ, en particulier en ce qui concerne la collecte de données et d'échantillons, M. Byk considère que l'épigénétique participe du *Big Data*, ce qui pose de façon amplifiée les questions de finalité de l'utilisateur, de protection des informations et de leur traçabilité.

Par conséquent, il importerait de procéder à l'analyse de la nature et de la spécificité des informations génétiques et de leur particularité dans l'organisation actuelle de la protection des données.

Un tel travail, qui devra s'effectuer à l'échelle européenne, pour éviter l'écueil de la territorialité de la loi – mis en évidence lors du débat de la gestation pour autrui – s'impose d'autant plus que, dans le monde actuel, des dérives ne peuvent être exclues, du fait que Google a un poids supérieur à celui de certains États.

M. Byk nous a également précisé qu'une réflexion était, à l'heure actuelle, initiée à l'UNESCO au sein du Comité intergouvernemental de bioéthique, sur la pertinence de reconsidérer certaines questions liées à la génétique contenues dans des déclarations de textes de l'UNESCO datant d'une vingtaine d'années et dans lesquelles sont présentes en filigrane les questions d'épigénétique.

## CONCLUSION

Au terme du présent rapport, on constate que l'étude des mécanismes épigénétiques ouvre de très importantes perspectives, même si subsistent de nombreuses inconnues ou controverses et, ce, dans tous les domaines.

D'abord, dans le domaine de la science fondamentale, non seulement l'épigénétique reste à définir, mais le savoir reste à parfaire en ce qui concerne le mode d'action des marques épigénétiques et la problématique de l'héritabilité.

Si, comme le dit Mme Édith Heard, « *nous sommes plus que nos gènes* », quelles conséquences convient-il d'en tirer dans le débat sur l'inné et l'acquis puisque, pour certains, l'épigénétique permettrait le dépassement de l'opposition entre ces deux notions ?

Ensuite, s'agissant des domaines clinique et médical, il apparaît que, tout en étant un gisement d'innovations, les effets des thérapies épigénétiques doivent être appréciés avec prudence, afin de se prémunir contre l'optimisme excessif suscité par les thérapies géniques.

Enfin, s'agissant des enjeux sociétaux, là encore s'expriment d'importantes divergences touchant au rôle que l'épigénétique peut jouer dans les politiques publiques ou aux réglementations qui pourraient l'encadrer.

**Au total, devant ces différentes problématiques, il serait très opportun que l'OPECST autorise les rapporteurs à poursuivre leur étude**, d'autant que, comme ils ont eu l'occasion de le faire observer, la recherche française est très dynamique et occupe une position éminente au plan mondial dans plusieurs domaines.

**Toutefois, si l'OPECST arrêtait une telle décision, il conviendrait de limiter le champ de l'étude finale au seul domaine de la santé, qui est déjà, à lui seul, très vaste**. En effet, il apparaît que la recherche en épigénétique a d'importantes retombées dans le domaine des biotechnologies, en particulier l'agriculture, comme nous l'a indiqué M. Vincent Colot, directeur de l'Institut de biologie de l'École normale supérieure.

## ANNEXE :
## PERSONNES ENTENDUES PAR LES RAPPORTEURS

- **Pr Robert BAROUKI**, directeur du service de biochimie métabolique de l'Hôpital Necker ;

- **M. Christian BYK**, conseiller à la Cour d'appel de Paris, secrétaire général de l'Association internationale droit, éthique et science ;

- **M. Hervé CHNEIWEISS**, président du Comité d'éthique de l'Inserm ;

- **M. Vincent COLOT**, directeur de l'Institut biologique de l'École normale supérieure ;

- **Mme Catherine DARGEMONT**, directrice de recherche au CNRS, Institut Jacques Monod ;

- **Mme Sandra DUHARCOURT**, chef du laboratoire de régulation épigénétique de l'organisation du génome, Institut Jacques Monod-Université Paris Diderot ;

- **Mme Caroline GUIBET-LAFAYE**, directrice de recherche au CNRS ;

- **Mme Annick HAREL-BELLAN**, directrice du laboratoire Aspects épigénétiques de la prolifération et de la différenciation cellulaires, CEA SACLAY ;

- **Pr Michel MORANGE,** professeur de biologie à l'École normale supérieure et à l'Université Pierre et Marie Curie ;

- **M. Christian MUCHARDT**, directeur de l'Unité de régulation épigénétique, Institut Pasteur ;

- **Pr Andràs PALDI**, professeur à l'École pratique des hautes études, chercheur en épigénétique à Généthon ;

- **Pr Hervé TOSTIVINT**, UMR Évolution des régulations endocriniennes (développement et évolution des systèmes neurosécréteurs) et **M. Laurent PALKA,** maître de conférence, Muséum national d'histoire naturelle **;**

- **Pr Daniel VAIMAN**, directeur du Laboratoire génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction, Institut Cochin ;

- **M. Jean WEISSENBACH**, directeur du Génoscope.