

ÉPIGÉNÉTIQUE, INTERFACE ENTRE ENVIRONNEMENT ET GÈNES : rôle dans les maladies complexes

A.J. SCHEEN (1), C. JUNIEN (2)

RESUME : L'épigénétique désigne les processus moléculaires, permettant de moduler l'expression des gènes, qui ne sont pas fondés sur des changements dans la séquence de l'ADN. Elle représente un des mécanismes responsables de l'origine développementale de la santé et des maladies. Outre le patrimoine génétique hérité des parents, qui confère des susceptibilités à certaines pathologies, les modifications épigénétiques constituent la mémoire des événements vécus, bénéfiques ou délétères, tout au long du cycle de la vie, y compris dès le stade *in utero*. La confrontation ultérieure à un environnement défavorable permettra de révéler ce type de susceptibilité, avec le développement de pathologies diverses, dont nombre de maladies chroniques complexes. La démonstration a été notamment apportée en ce qui concerne les maladies métaboliques comme l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète de type 2, les maladies cardio-vasculaires et le cancer. Contrairement aux marques génétiques, irréversibles, les marques épigénétiques sont potentiellement réversibles, offrant ainsi des cibles non seulement pour la prévention, mais aussi, peut-être, pour le traitement de certaines maladies complexes.

MOTS-CLÉS : Environnement - Epigénétique - Génétique - Maladie complexe - Nutrition - Programmation foetale

**EPIGENETICS, INTERFACE BETWEEN ENVIRONMENT AND GENES :
ROLE IN COMPLEX DISEASES**

SUMMARY : Epigenetics is the study of heritable changes in gene expression or cellular phenotype caused by mechanisms other than changes in the underlying DNA sequence. Epigenetics is one of the major mechanisms explaining the "Developmental Origin of Health and Diseases" (DOHaD). Besides genetic background inherited from parents, which confers susceptibility to certain pathologies, epigenetic changes constitute the memory of previous events, either positive or negative, along the life cycle, including at the *in utero* stage. The later exposition to hostile environment may reveal such susceptibility, with the development of various pathologies, among them numerous chronic complex diseases. The demonstration of such a sequence of events has been shown for metabolic diseases as obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. In contrast to genetic predisposition, which is irreversible, epigenetic changes are potentially reversible, thus giving targets not only for prevention, but possibly also for the treatment of certain complex diseases.

KEYWORDS : Complex disease - Environment - Epigenetics - Fetal programming - Genetics - Nutrition

INTRODUCTION

La génétique exerce, sans doute, un impact majeur dans le développement de nombreuses maladies. Evidente dans les maladies à transmission mendélienne, son influence exacte est, cependant, plus difficile à appréhender dans la plupart des maladies complexes (1). En effet, pour beaucoup de ces pathologies, de nombreux facteurs confondants interviennent, dont ceux, multiples, inhérents à l'environnement (2). Jusqu'à présent, la majorité des études ont examiné les impacts immédiats et à court terme de l'exposition à divers facteurs environnementaux généralement potentiellement nocifs. Par

contre, elles ont ignoré, dans la plupart des cas, les effets à long terme, au cours de la vie, voire même la transmission potentielle des conséquences de ces effets aux générations suivantes. Les interrelations gènes-environnement à l'origine des maladies complexes (3, 4) sont d'autant plus difficiles à appréhender que peuvent intervenir de nombreuses modifications dites épigénétiques (5).

Depuis une vingtaine d'années, les données scientifiques, de plus en plus nombreuses, ont mis en évidence qu'au-delà de la transmission des gènes, des marques épigénétiques s'apposent sur les gènes («epi» du terme grec signifiant «sur») tout au long du développement et, en particulier, au moment de la vie *in utero* (6). La grande révolution, enregistrée surtout au cours des dernières années, est la découverte que ces marques épigénétiques peuvent être, à tout instant, perturbées par l'environnement et qu'elles peuvent avoir des conséquences lointaines pour la santé, de la naissance jusqu'à l'âge adulte, et, de façon très étonnante, y compris exercer des effets inter- et transgénérationnels.

On dispose aujourd'hui de nombreuses données attestant que la programmation précoce par

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

(2) PU-PH Professeur de Génétique - Faculté Paris Ile de France-Ouest Université Versailles St Quentin. Biologie du Développement et Reproduction (UMR1198) Inra Jouy-en-Josas, France. Présidente de La «Société Francophone pour la recherche et l'éducation sur les Origines Développementales, Environnementales et Epigénétiques de la Santé et des Maladies», SF-DOHaD: Origines développementales de la Santé (www.sf-dohad.fr)

la nutrition, en général, et le stress nutritionnel (carences, famines, surnutrition), en particulier, a des effets à long terme sur la santé future de la progéniture et, parfois même, sur les générations suivantes (7-9). Les maladies chroniques non transmissibles (maladies dites complexes) peuvent donc prendre racine aussi précocement que lors des périodes pré- ou périconceptionnelles, la grossesse, la période du post-partum (vie néo-natale, allaitement), la petite enfance et l'adolescence. Chaque fenêtre développementale est caractérisée par une susceptibilité distincte aux différents facteurs environnementaux (6). La fragilité créée par des impacts environnementaux délétères précoces offre un terrain favorable pour un second événement : plus tard, d'autres environnements délétères (facteurs «obésogènes», infections etc.) bénéficient alors d'une résistance amoindrie et favorisent l'apparition de la maladie.

Le concept de l'«Origine Développementale de la Santé et des Maladies» (DOHaD) a été proposé, fin des années 80, par le britannique David Barker. Ce chercheur a surtout focalisé ses observations sur l'environnement fœtal et le risque de développer à l'âge adulte des maladies cardio-vasculaires (coronaropathie, hypertension artérielle) et métaboliques (obésité, diabète de type 2) (10, 11). Cependant, d'une façon plus générale, toutes les affections complexes, non seulement les maladies cardio-vasculaires et métaboliques, mais aussi le cancer, les maladies neurodégénératives, les pathologies du système immunitaire (asthme, allergie), etc, peuvent être concernées (5).

Le but de cet article est de familiariser le lecteur avec ce concept, finalement assez récent et mal connu du praticien, de l'épigénétique, lien entre génétique et environnement. Nous discuterons, plus particulièrement, le rôle de l'épigénétique dans le développement de certaines maladies complexes (en particulier, l'obésité avec syndrome métabolique ou diabète de type 2 et le cancer), mais aussi la cible que les modifications épigénétiques peuvent représenter pour la prévention de ces pathologies complexes chroniques, ou même, comme envisagé en oncologie, pour leur prise en charge thérapeutique.

DÉFINITION DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE

On attribue la paternité de l'épigénétique, dans son sens moderne, au biologiste Conrad H. Waddington. Ce dernier la définit, en 1942, comme une branche de la biologie étudiant les interactions entre les systèmes «gènes» et «environnement» et les produits qui en découlent,

donnant naissance au phénotype d'un individu (12). Dans sa forme contemporaine, l'épigénétique correspond à l'étude des adaptations structurales des régions chromosomiques qui enregistrent, signalent, et perpétuent des états transcriptionnels altérés (13, 14).

D'une façon générale, le terme «épigénétique» désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes, qui ne sont pas fondés sur des changements dans la séquence de l'ADN. Elle se distingue en cela de la génétique qui est l'étude des caractères héréditaires transmissibles selon les lois de Mendel, portés par l'ADN et codés par les gènes et dont les caractères sont irréversibles (1). Bien que toutes nos cellules possèdent le même génome, elles ne sont pas identiques, ce qui suppose une expression différente des gènes. C'est précisément ici qu'intervient l'épigénétique. L'ensemble des marques épigénétiques, activatrices et inhibitrices, d'une cellule constitue son «épigénome» qui la différencie des autres cellules de l'organisme avec lesquelles elle partage pourtant le même patrimoine génétique. Les modifications dans l'expression des gènes qui en résultent sont transmissibles au cours des divisions cellulaires, en régulant l'état de la chromatine. Comme elles n'entraînent pas de modification dans la séquence de l'ADN et sont, par nature, flexibles, elles sont, en principe, réversibles. Cependant, leurs conséquences, lorsqu'elles interviennent à certaines étapes clés du développement, peuvent être irréversibles, comme le prouvent des anomalies comme un nombre insuffisant de néphrons (contribuant à l'hypertension artérielle) ou de cellules B du pancréas (conduisant au diabète de type 2) (10, 11). Ainsi, les mécanismes épigénétiques constituent le lien entre les gènes, immuables dans leur séquence, et l'environnement, sans cesse fluctuant. L'épigénome sert d'interface entre l'environnement et le génome. Deux métaphores sont souvent avancées pour illustrer ce phénomène. La génétique serait comparable à l'écriture d'un livre et l'épigénétique à l'interprétation qu'en fait le lecteur. Ou encore, si l'ADN est le «disque dur», l'épigénétique est le «logiciel» qui dicte aux gènes leur comportement (6) (Fig. 1).

MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES ET COMPLEXITÉ DES MÉCANISMES IMPLIQUÉS

Les mécanismes épigénétiques n'entraînent pas de modification de la séquence d'ADN (pas de modification du génome), mais régulent les profils d'expression des gènes et, par conséquent, conditionnent le phénotype plus tard au

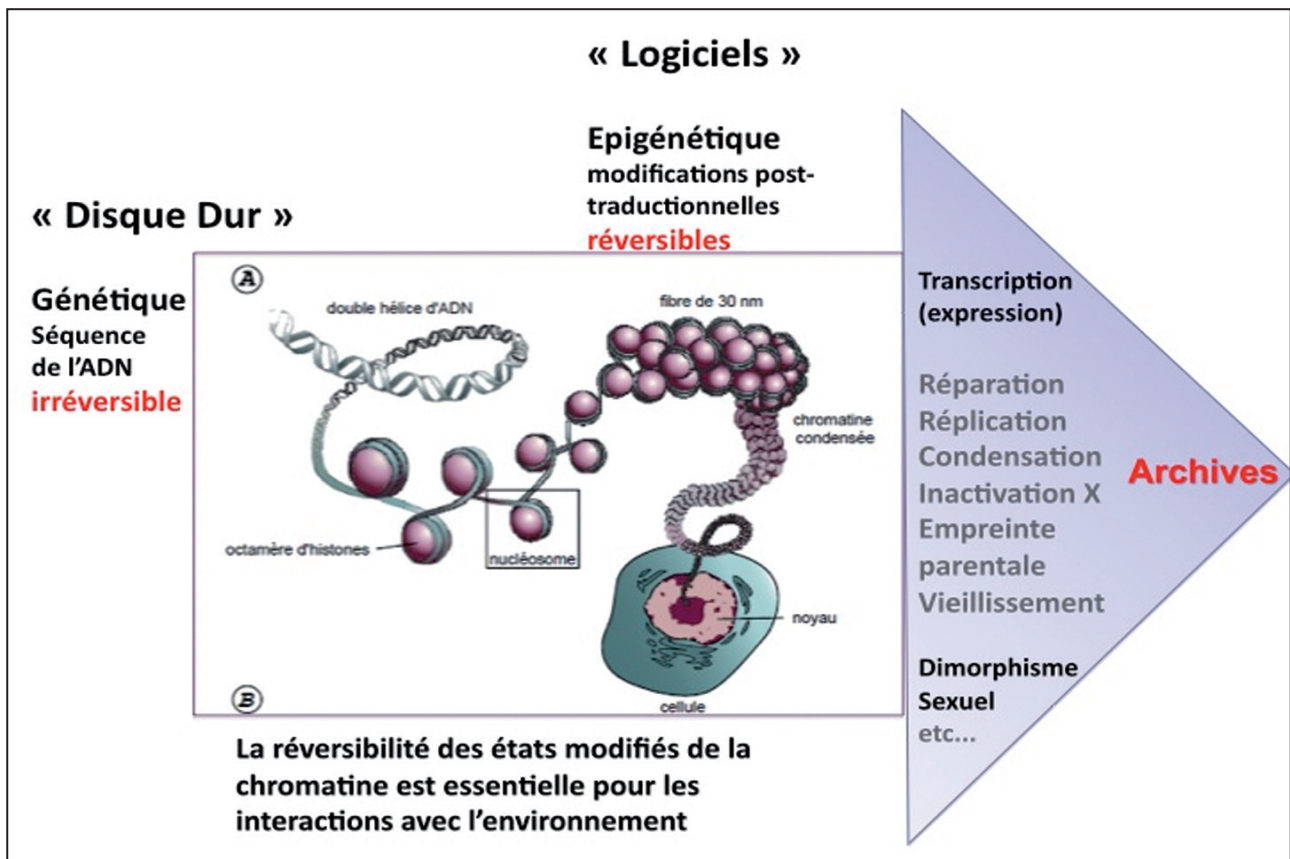


Figure 1. Illustration du concept d'épigénétique et des principaux mécanismes impliqués.

cours de la vie. Il existe de nombreuses modifications épigénétiques qui comprennent la méthylation de l'ADN (la principale connue, la méthylation de la cytosine du dinucléotide cytosine-guanine (CpG), de très nombreuses (>100) modifications des protéines (histones) auxquelles la molécule d'ADN est associée (acétylation, méthylation, phosphorylation, etc.) ou encore l'action de micro-ARN noncodants (qui sont au nombre de milliers). L'ensemble de ces marques épigénétiques entraînent une modification de l'architecture de la fibre de chromatine qui aboutit soit à une compaction, empêchant l'accès des facteurs de transcription (ou des protéines de liaison à l'ADN, en général), soit à un état relâché, permettant l'accès des facteurs de transcription et la transcription des gènes. Les gènes sont alors soit éteints (réprimés), soit allumés (actifs). Les modifications épigénétiques ne sont pas pro-actives, mais agissent en réponse à une décision transcriptionnelle/développementale. L'expression d'un gène dépend ainsi non seulement d'une configuration «active» de la chromatine proche (régions promotrices) et à distance «enhancers», mais aussi de facteurs (nutritionnels, hormonaux...) et d'ARN non codants qui régulent également l'expression des gènes.

Les progrès des connaissances révèlent, au fur et à mesure, la complexité des processus épigénétiques (6). L'une des caractéristiques des marques épigénétiques est leur oscillation entre la stabilité (qui les rendent transmissibles, une fois établies, aux cellules filles) et leur flexibilité sous l'influence de l'environnement et du temps (rythmes circadiens). L'épigénome est donc en remodelage permanent et les paysages épigénétiques que l'on peut observer, longtemps après l'impact et contribuant au phénotype final, ne reflètent pas entièrement les marques «originelles» apposées initialement, en ce compris durant la gestation (voir plus loin).

Les processus épigénétiques sont essentiels pour le développement et la prolifération cellulaire. Les marques épigénétiques peuvent donc être considérées comme les témoins des impacts environnementaux. Elles constituent un mode d'archivage privilégié pour stocker la mémoire des événements, des adaptations, des apprentissages passés, quelle que soit leur nature, en altérant l'expression de jeux de gènes-clés de manière transitoire (réversible) ou permanente (irréversible) (Fig. 1).

RÉVERSIBILITÉ ET IRRÉVERSIBILITÉ DES EFFETS ÉPIGÉNÉTIQUES

Les marques épigénétiques sont, par nature, sensibles aux interférences avec l'environnement, condition essentielle pour permettre l'archivage des événements passés de toute nature; les plus évidentes sont les expositions nutritionnelles ou chimiques, mais un nombre croissant de travaux démontrent aussi le rôle d'interférences d'ordre socio-affectif. Ces marques épigénétiques sont donc *a priori* réversibles puisqu'elles concernent des modifications de la structure chromatinienne qui sont essentielles pour les interactions entre la cellule et son environnement. Cette caractéristique de réversibilité permet de concevoir la possibilité d'atténuer, voire d'effacer, les effets d'une mauvaise programmation épigénétique. Ainsi, par exemple, quelques données encourageantes obtenues sur des modèles animaux démontrent qu'il est possible de corriger une programmation inadéquate, résultant de manipulations nutritionnelles pendant la gestation (voir plus loin) (15).

Toutefois, dans certains cas, les marques épigénétiques peuvent devenir permanentes et irréversibles, comme l'indiquent des travaux récents sur le diabète. Chez le rat, le retard de croissance intra-utérin déclenche des modifications épigénétiques des histones (désacétylation), processus qui se propage dans le temps. Il apparaît néanmoins encore réversible chez le rat âgé de deux semaines, tandis que chez le rat adulte, l'extension de la désacétylation, associée à une méthylation de l'ADN, «verrouille» définitivement la modification épigénétique (16).

ÉPIGÉNÉTIQUE ET VIEILLISSEMENT

La personne âgée est exposée à un risque accru de maladies complexes, dont les principales sont le cancer, les pathologies cardio-vasculaires, les troubles métaboliques (dont le diabète de type 2), et les maladies neuro-dégénératives. Le vieillissement s'accompagne d'un lent processus d'érosion des marques épigénétiques. Ainsi certains travaux récents ont montré que des modifications épigénétiques peuvent aussi jouer un rôle important dans le phénomène de vieillissement et les pathologies complexes qui peuvent y être associées (17, 18). Le processus de vieillissement n'est donc pas seulement programmé par des mécanismes génétiques, mais aussi par des phénomènes épigénétiques qui dépendent aussi du fond génétique de l'individu (19, 20). Compte tenu du vieillissement de la population, conduisant à un nombre rapidement croissant de sujets âgés ou très âgés, une meilleure connaissance de l'influence de l'épi-

génétique sur les processus de vieillissement, physiologique ou pathologique, mérite certainement une attention particulière.

ÉPIGÉNÉTIQUE ET EFFETS TRANSGÉNÉRATIONNELS

Les mécanismes épigénétiques permettent de transmettre à la descendance les effets de stress nutritionnels ou métaboliques, voire de certains caractères acquis. Le premier «mode de transmission», somatique, de loin le plus étudié, résulte de l'influence sur les cellules somatiques du fœtus et du nouveau-né de perturbations métaboliques ou nutritionnelles de la mère (21). Cette mauvaise programmation développementale peut se reproduire *in utero* à chaque génération. Elle touche les cellules somatiques (plus rarement les cellules germinales), et peut entraîner un «cercle vicieux» qu'il est néanmoins possible de rompre.

Un second «mode de transmission» peut, quant à lui passer, par la lignée germinale. En effet, les marques épigénétiques des gamètes, mâles et femelles, sont, en majeure partie, effacées lors de la différenciation des gonades et juste après la fécondation, en phase préimplantatoire. Cette reprogrammation épigénétique permet de conférer la pluripotence aux cellules souches embryonnaires dont la structure chromatinienne doit être ouverte pour assurer la transcription de gènes essentiels au développement des tissus, au stade embryonnaire et ultérieurement. Cependant, ces «effaçages» peuvent ne pas être complets et épargner quelques marques ou états conformationnels de la chromatine, ayant mémorisé le vécu d'un ancêtre. Si tel est le cas, un effet transgénérationnel peut avoir lieu: dans ce cas, l'altération de certaines marques épigénétiques sur certains gènes pourrait être transmise à plusieurs générations successives. Les mécanismes précisément impliqués dans ce phénomène n'ont pas encore été élucidés. Pour être prouvé, un effet transgénérationnel doit être observé sur au moins trois générations successives. Les deux premières ayant subi l'exposition *in utero*, seule la troisième peut avoir échappé à cette exposition. Si cette longueur d'observation ne pose guère de problèmes chez les rongeurs, elle rend très compliquée l'étude chez l'homme, ce qui explique, sans doute, l'apparente rareté des cas avérés.

DIMORPHISME SEXUEL DES MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES

Il existe d'importantes différences entre les sexes en termes d'apparition ou de fréquence de certaines maladies complexes, phénomène bien connu dans l'espèce humaine (22). Ces différences liées au sexe existent également en termes de programmation au cours du développement, comme le révèlent les études réalisées dans différentes espèces animales. Les fœtus et les placentas mâles et femelles ne réagissent pas nécessairement de la même façon à des stimuli environnementaux, lors de phases précises du développement, et les conséquences à long terme diffèrent également. Le dimorphisme sexuel repose aussi sur des différences épigénétiques qui affectent l'expression différentielle d'une proportion importante de gènes (10 à 30 %) dans tous les tissus en liaison avec les chromosomes sexuels, les hormones et les influences socio-culturelles (23). Ces différences, très précoces pour certaines, bien avant la différenciation des gonades, sont encore mal explorées dans l'espèce humaine. Elles devraient, cependant, faire l'objet d'une attention plus soutenue, tant les stratégies thérapeutiques ou préventives qui valent pour un sexe ne sont pas nécessairement adaptées à l'autre sexe (23).

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT INTRA-UTÉRIN

L'épigénétique développementale représente le lien moléculaire entre les impacts de l'environnement précoce et l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) (Fig. 2). Des changements, parfois infimes, de l'environnement dans lequel se trouve l'embryon, le fœtus, puis le nouveau-né au cours d'étapes décisives de son développement, peuvent influencer sa susceptibilité et ses réponses à de nouveaux environnements au cours de sa vie adulte et, *in fine*, être responsables du développement de maladies complexes (Fig. 3) (11, 24).

Il y a environ 25 ans, l'épidémiologiste britannique David Barker montrait qu'un petit poids de naissance, lié à une sous-nutrition placentaire, augmentait le risque de survenue de maladie cardiaque à l'âge adulte (10). D'autres complications, regroupées sous le nom de syndrome métabolique (obésité, hypertension artérielle, hyperinsulinémie et dyslipidémie), ont été associées au retard de croissance intra-utérin, posant la question de l'origine intra-utérine de ces maladies. C'est ainsi qu'est né le concept de DOHaD (11). Ce concept propose que les conditions environnementales, au cours de fenêtres spécifiques du développement, puissent avoir



Figure 2. Logo de la «Société Francophone pour la recherche et l'éducation sur les Origines Développementales, Environnementales et Epigénétiques de la Santé et des Maladies», SF-DOHaD : Origines développementales de la Santé (Site Internet : www.sf-dohad.fr).

des effets sur le destin cellulaire, l'organogénèse, les voies métaboliques et la physiologie, influençant ainsi la santé tout au long de la vie.

Un déficit ou un excès de nutriments pendant le développement embryonnaire, foetal et/ou néonatal peut entraîner des altérations à long terme de l'homéostasie énergétique. Des données expérimentales chez l'animal ont montré comment certaines modifications épigénétiques sont impliquées, sous l'influence de changements nutritionnels (en particulier la carence en protéines) ou, éventuellement, de l'exposition à des toxiques (25, 26). Quelques données chez l'homme commencent à apparaître également, en particulier en ce qui concerne le syndrome métabolique (27, 28), l'obésité et le diabète de type 2 (29, 30). Ainsi, l'évaluation de quelques loci candidats chez des individus exposés à la famine Hollandaise de 1945 indique que de tels changements peuvent être fréquents, quoique relativement modestes au niveau individuel. Les effets phénotypiques observés résultent vraisemblablement de la combinaison de multiples changements, en particulier lorsque des réponses adaptatives sont impliquées pour faire face à des conditions environnementales particulières; ils peuvent dépendre du moment, de la durée et de l'intensité de l'exposition. Les famines ont existé de tout temps, mais elles n'entraînaient pas nécessairement, plus tard, une obésité, des troubles cardiovasculaires, dans un environnement non pléthorique chez les sujets qui avaient été touchés au cours de leur développement. De nombreuses observations amènent aujourd'hui à proposer un processus à (au moins) deux événements. Le premier événement perturbateur, au

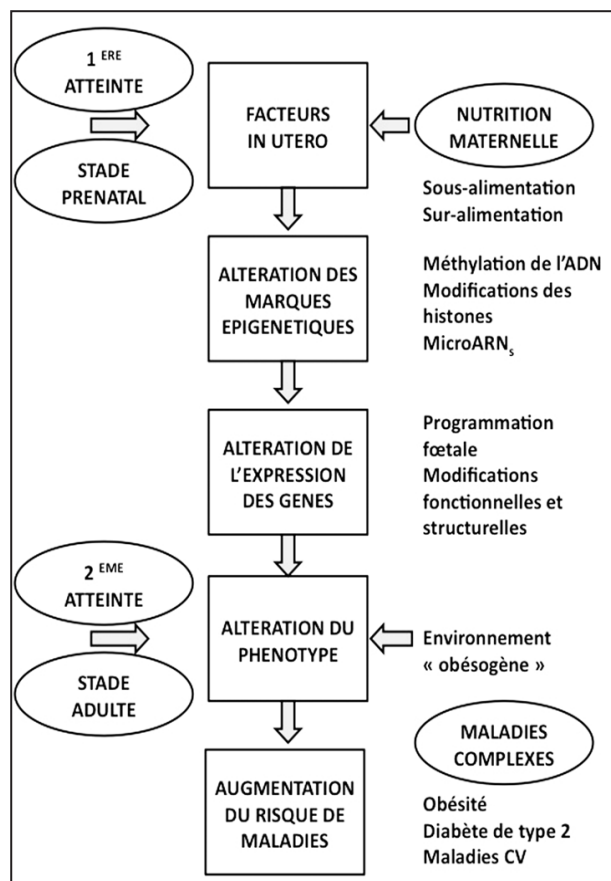


Figure 3. Illustration du rôle de la programmation foetale sur la survenue de maladies développementales (maladies chroniques complexes) dont l'expression est favorisée par l'exposition à un environnement à risque à l'âge adulte. CV : cardio-vasculaires.

cours de phase(s) cruciale(s) du développement, créerait une susceptibilité sans permettre pour autant, à lui seul, l'apparition du phénotype complet. Un deuxième événement, aujourd'hui l'environnement « obésogène », à multiples facettes, se comporterait comme le révélateur d'une prédisposition/vulnérabilité acquise précocement et s'avèrerait nécessaire pour le déclenchement de la maladie (26).

EPIGÉNÉTIQUE ET CANCER

Le développement d'un cancer résulte de mutations génétiques, phénomène bien connu, mais aussi d'altérations épigénétiques qui désorganisent les principales voies de régulation cellulaire. En effet, les cellules cancéreuses peuvent présenter une hypométhylation globale de leur ADN, une hyperméthylation aberrante au niveau de certains promoteurs de gènes et une désacétylation de leurs histones. Ces anomalies, résultant de processus épigénétiques, peuvent inhiber l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs. Il n'est, dès lors, pas étonnant que ce soit dans le domaine oncologique que les publications ayant

trait à l'épigénétique soient parmi les plus abondantes (31-33). Elles concernent deux aspects, le diagnostic (ou éventuellement le pronostic) et le traitement.

Une meilleure détection des tumeurs à un stade précoce est un objectif majeur pour améliorer le pronostic des patients atteints de cancer. De nombreux travaux ont montré que les changements précoces du profil de méthylation de l'ADN pourraient constituer de bons marqueurs prédictifs tumoraux, que ce soit sur le plan diagnostique ou pronostique (32). Des quantités infinitésimales d'ADN libre, relâché par les cellules tumorales, circulent dans le sang et peuvent donc être extraites du plasma ou du sérum. D'autres sources d'ADN sont également possibles, en fonction de la localisation de la tumeur, et s'avèrent déjà prometteuses (salive, urine, liquide broncho-alvéolaire, ..). Il est vraisemblable que ce type d'analyses pourra, dans un proche avenir, servir d'outil performant pour un diagnostic précoce en oncologie clinique. Par ailleurs, l'hyperméthylation d'une série de gènes a été démontrée comme un facteur indépendant de mauvais pronostic pour certaines tumeurs (31).

Contrairement aux mutations génétiques, les modifications épigénétiques sont potentiellement réversibles de telle sorte que des inhibiteurs épigénétiques pourraient être utilisés comme agents anti-tumoraux (31). Comme les méthylations aberrantes de gènes suppresseurs de tumeur sont considérées comme des événements oncogéniques, des inhibiteurs spécifiques de ces processus peuvent être envisagés à visée thérapeutique (34). 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 du phénotype des cellules tumorales.

Un aspect moins étudié des dérégulations épigénétiques est l'activation illégitime de gènes tissu-spécifiques dans des cellules précancéreuses et transformées. Il a été suggéré que ces expressions illégitimes pourraient offrir de nouvelles cibles pour une immunothérapie anticancéreuse. En effet, l'expression aberrante de certains de ces gènes dans les tumeurs pourrait être utilisée pour détourner leur fonction contre les cellules cancéreuses et ainsi les éliminer. Les gènes spécifiques des cellules germinales mâles paraissent être de bons candidats pour mettre en

œuvre cette approche qui pourrait apporter des solutions originales et efficaces pour atteindre spécifiquement les cellules malignes (33).

ESPOIR D'UNE PRÉVENTION

Comme déjà dit, l'épigénétique constitue donc une sorte de passerelle entre l'environnement et nos gènes. Cependant, l'identification des marques originelles, de leurs changements, de leur stabilité ou de leur flexibilité au cours du développement, pendant la vie d'un individu ou sur plusieurs générations, demeure un important défi. Compte tenu de la réversibilité des marques épigénétiques, on peut raisonnablement envisager la possibilité de corriger les effets délétères de perturbations anciennes, y compris éventuellement celles subies par les générations antérieures. Ces effets ne sont donc plus dans le domaine de l'inéluctable, de la fatalité «génétique». L'avancement des connaissances dans le domaine de l'épigénétique confère une nouvelle maîtrise de notre biologie pour contrebalancer les effets de l'environnement. Pour une efficacité maximale, il faut donc agir le plus tôt possible et penser en termes de prévention. Le cas de l'alimentation pendant la grossesse en est un bel exemple (21, 25). De façon plus générale, l'épigénétique peut être considérée comme un nouveau pont entre la nutrition et la santé (35).

Identifier des marques épigénétiques reflétant une vulnérabilité à certaines maladies complexes ouvre la voie à de nouvelles stratégies pour des interventions ciblées en prévention. Quelques données, éparses mais encourageantes, obtenues sur des modèles animaux, soutiennent les possibilités de correction d'une programmation inadéquate (9). Avant d'envisager une intervention visant à inverser une programmation épigénétique inappropriée, il faudra cependant être certain qu'elle n'entraînera pas d'effets indésirables (36).

Alors que les données concrètes sont encore relativement rares, les études, de plus en plus nombreuses, qui explorent comment l'épigénome (à savoir l'état épigénétique de la cellule) relie le développement précoce et les maladies complexes de l'adulte devraient rapidement changer cette situation. Ainsi comprendre comment l'environnement, en particulier à un stade précoce du développement, sous quelque forme que ce soit, module l'expression des gènes pour les rendre plus tard réactifs, ou non, à d'autres stimuli, alors que le stimulus initial a disparu depuis longtemps, est un défi passionnant (6). Il s'agit, là aussi, d'une étape préalable incontournable si l'on veut, un jour, développer des

stratégies efficaces de prévention vis-à-vis de maladies complexes pour lesquelles les traitements sont actuellement longs, fastidieux et coûteux (9).

Si la prévention paraît devoir être privilégiée, les nouvelles connaissances en épigénétique sont également susceptibles d'offrir des opportunités pour le développement d'approches thérapeutiques innovantes, y compris pharmacologiques (36, 37). Comme dit précédemment, c'est déjà le cas dans le domaine de l'oncologie, mais il ne fait guère de doute que d'autres disciplines suivront dans un avenir relativement proche.

CONCLUSION

Des études consacrées à l'origine développementale de la santé et des maladies de l'adulte, en particulier celles relatives à la programmation métabolique, ont identifié des liens entre l'environnement précoce (*in utero*), les processus épigénétiques et les maladies à long terme. Beaucoup de ces pathologies font partie des maladies chroniques dites complexes. Le décryptage des mécanismes par lesquels les modifications épigénétiques fixent la mémoire des effets environnementaux précoces est un sujet dont l'intérêt va croissant. Ainsi, des modifications précoces de profils d'expression génique assurent des réponses prolongées à des stimuli transitoires et rendent compte de phénotypes particuliers à l'âge adulte. De nombreuses études ont révélé la complexité des processus épigénétiques, en soulignant l'importance des communications entre les différentes marques épigénétiques. Malgré les progrès récemment observés dans le domaine, nous sommes cependant encore loin de comprendre où, quand, et comment les mécanismes épigénétiques sont perturbés par les facteurs environnementaux et quels peuvent être les impacts réels sur la santé, en général, et la survenue des maladies complexes, en particulier. Ainsi, aujourd'hui, identifier les marques originelles clés et leurs modifications au cours du développement, tout au long de la vie d'un individu, et même au-delà sur plusieurs générations, et être capable de les modifier par des interventions appropriées, représentent un des défis scientifiques et médicaux majeurs des prochaines décennies, en particulier dans la compréhension et la prévention de certaines maladies complexes. En effet, à l'inverse de la génétique, irréversible, les marques épigénétiques sont par nature réversibles. Ce nouveau type de susceptibilité n'est donc pas immuable. Il n'est pas gravé dans le marbre (les gènes), mais plutôt dans une «pâte à modeler» (la chromatine) ! L'espoir en

l'épigénétique repose donc sur la capacité de la société humaine à prendre en mains son destin, en adaptant, au(x) bon(s) moment(s), son comportement (6).

BIBLIOGRAPHIE

- Libioulle C, Bours V.— Les maladies complexes : l'importance de la génétique. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 220-225.
- Scheen AJ, Giet D.— Rôle de l'environnement dans les maladies complexes : pollution atmosphérique et contaminants alimentaires. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 226-233.
- Cooper RS.— Gene-environment interactions and the etiology of common complex disease. *Ann Intern Med*, 2003, **139**, 437-440.
- Ramos RG, Olden K.— Gene-environment interactions in the development of complex disease phenotypes. *Int J Environ Res Public Health*, 2008, **5**, 4-11.
- Jiang YH, Bressler J, Beaudet AL.— Epigenetics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2004, **5**, 479-510.
- Junien C.— Les déterminants précoces de la santé et des maladies: épigénétique et environnement. *Bull Acad Natl Med*, 2011, **195**, 511-526; discussion 526-527.
- Gabory A, Attig L, Junien C.— Developmental programming and epigenetics. *Am J Clin Nutr*, 2011, **94** (Suppl), 1943S-1952S.
- Attig L, Gabory A, Junien C.— Nutritional developmental epigenomics : immediate and long-lasting effects. *Proc Nutr Soc*, 2010, **69**, 221-231.
- Hanley B, Dijane J, Fewtrell M, et al.— Metabolic imprinting, programming and epigenetics - a review of present priorities and future opportunities. *Br J Nutr*, 2010, **104** (Suppl 1), S1-25.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al.— Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 1989, **2**, 577-580.
- Barker DJ.— Developmental origins of chronic disease. *Public Health*, 2012, **126**, 185-189.
- Holliday R.— Epigenetics : a historical overview. *Epigenetics*, 2006, **1**, 76-80.
- Hake SB, Allis CD.— Histone H3 variants and their potential role in indexing mammalian genomes: the «H3 barcode hypothesis». *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**, 6428-6435.
- Bird A.— Perceptions of epigenetics. *Nature*, 2007, **447**, 396-398.
- Gallou-Kabani C, Junien C.— Nutritional epigenomics of metabolic syndrome : new perspective against the epidemic. *Diabetes*, 2005, **54**, 1899-1906.
- Thompson RF, Fazzari MJ, Niu H, et al.— Experimental intrauterine growth restriction induces alterations in DNA methylation and gene expression in pancreatic islets of rats. *J Biol Chem*, 2010, **285**, 15111-15118.
- Sinclair DA, Oberdoerffer P.— The ageing epigenome: damaged beyond repair? *Ageing Res Rev*, 2009, **8**, 189-198.
- Thompson RF, Fazzari MJ, Greally JM.— Experimental approaches to the study of epigenomic dysregulation in ageing. *Exp Gerontol*, 2010, **45**, 255-268.
- Robert L, Labat-Robert J.— Les mécanismes du vieillissement : du génétique vers l'épigénétique. *Press Med*, 2003, **32**, 605-614.
- Berdasco M, Esteller M.— Hot topics in epigenetic mechanisms of aging: 2011. *Ageing Cell*, 2012, **11**, 181-186.
- Junien C, Gallou-Kabani C, Vigé A, Gross MS.— Epigénomique nutritionnelle: impact de régimes alimentaires déséquilibrés sur les processus épigénétiques de programmation au cours de la vie et transgénérationnels. *Ann Endocrinol* (Paris), 2005, **66**, 2S19-2S28.
- Kaminsky Z, Wang SC, Petronis A.— Complex disease, gender and epigenetics. *Ann Med*, 2006, **38**, 530-544.
- Junien C, Gabory A, Attig L.— Le dimorphisme sexuel au XXI^e siècle. *Med Sci* (Paris), 2012, **28**, 185-192.
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL.— Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 61-73.
- Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, et al.— Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure : maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol*, 2008, **41**, 91-102.
- Simmons R.— Epigenetics and maternal nutrition: nature v. nurture. *Proc Nutr Soc*, 2011, **70**, 73-81.
- Junien C, Gallou-Kabani C, Vigé A, Gross MS.— Epigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique. *Med Sci* (Paris), 2005, **21** (Suppl), 44-52.
- Gallou-Kabani C, Vigé A, Junien C.— Lifelong circadian and epigenetic drifts in metabolic syndrome. *Epigenetics*, 2007, **2**, 137-146.
- Fradin D, Bougnères P.— T2DM: Why epigenetics? *J Nutr Metab*, 2011, 2011, 647514.
- Slomko H, Heo HJ, Einstein FH.— Minireview : Epigenetics of obesity and diabetes in humans. *Endocrinology*, 2012, **153**, 1025-1030.
- Kern I, Rossier MF, Chappuis PO.— Epigénétique et cancer. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 540-2, 544-545.
- Van Seuning I.— Qu'est ce que l'épigénétique? Stratégies d'étude et application au cancer. *Ann Pathol*, 2009, **29** (Suppl), S28-S30.
- Reynold N, Rousseaux S, Khochbin S.— Perturbations épigénétiques et cancer : nouvelles stratégies anticancéreuses. *Bull Cancer*, 2010, **97**, 1265-1274.
- Boumber Y, Issa JP.— Epigenetics in cancer: what's the future? *Oncology*, 2011, **25**, 220-226, 228.
- Choi SW, Friso S.— Epigenetics : A new bridge between nutrition and health. *Adv Nutr*, 2010, **1**, 8-16.
- Hamm CA, Costa FF.— The impact of epigenomics on future drug design and new therapies. *Drug Discov Today*, 2011, **16**, 626-635.
- Ptak C, Petronis A.— Epigenetics and complex disease: from etiology to new therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008, **48**, 257-276.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : Andre.Scheen@chu.ulg.ac.be