

## **EPIGENETIQUE ET EPIGENOME**

### **un aperçu de leur rôle en diabétologie**

#### **Deux projets de recherche soutenus par la FFRD**

Le développement d'un diabète dépend de différents facteurs, dont les plus connus sont la prédisposition génétique et l'influence de l'environnement. On parle d'une maladie complexe, notamment pour le diabète de type 2 (DT2). Ainsi, l'hérédité, bien démontrée par une histoire familiale évocatrice de la présence d'un DT2, et le style de vie (alimentation déséquilibrée et sédentarité marquée), conduisant généralement à un surpoids ou une obésité, sont des facteurs de risque bien connus de développer un DT2. Le risque de complications liées à la maladie est également influencé par la prédisposition génétique et l'exposition à des facteurs environnementaux. Ainsi, les personnes ne sont pas toutes au même niveau de risque de développer un DT2 et, à terme, les complications associées.

A côté du capital génétique (ADN) et de l'environnement, **l'épigénétique** a émergé au cours des dernières années comme une interface entre les gènes et les facteurs extérieurs, ces derniers pouvant moduler l'impact du génome. **L'épigénétique** représente les mécanismes modifiant l'expression des gènes sans en changer la séquence nucléotidique (ADN). Elle **est donc l'étude des changements d'activité des gènes** — donc des changements de caractères qui en découlent — **qui sont transmis** au fil des divisions cellulaires ou des générations, **sans faire appel à des mutations de l'ADN**. Ainsi, l'héritage génétique classique s'accompagne d'un héritage dit épigénétique.

Ces définitions restent sans doute peu compréhensibles pour le non-spécialiste. Le plus simple n'est-il pas de faire appel à une comparaison imagée évidente pour tous et toutes ? Par analogie, on peut rapprocher le « couple génétique – épigénétique » à la « séquence écriture et lecture d'un livre ». Une fois que le livre est écrit, le texte (correspondant aux gènes, à savoir l'information stockée sous forme d'ADN) est inamovible et est le même dans tous les exemplaires accessibles au public. Cependant, chaque lecteur d'un livre donné aura une interprétation différente de l'histoire. D'une manière très comparable, l'épigénétique permettrait plusieurs lectures d'une matrice fixe (le code génétique), donnant lieu à diverses interprétations, conduisant à différents phénotypes. De façon synthétique, on pourrait conclure par l'aphorisme « la génétique propose, l'épigénétique dispose ».

Au cours des dernières années, **la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD)** a décidé de soutenir deux projets de recherche touchant des aspects différents relatifs à **l'épigénétique**.

**Le premier projet soumis par l'équipe du Pr Philippe FROGUEL** (Lille) **concerne le diabète gestationnel**, à savoir un diabète qui apparaît lors d'une grossesse. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique en termes d'épidémiologie et de conséquences médicales. La prévalence du diabète gestationnel a triplé dans les pays développés depuis 30 ans, touchant environ 10% des grossesses en Europe. Ce diabète représente un facteur de risque pour la mère pendant la grossesse et pour l'enfant à l'accouchement. De plus, les enfants nés d'une mère ayant présenté un diabète gestationnel sont plus à risque de développer une obésité et un diabète plus tard dans la vie. Enfin, si le diabète gestationnel de la mère disparaît généralement dès l'accouchement, il est associé à terme à un risque accru de développer un DT2 définitif et doit faire proposer des mesures hygiéno-diététiques préventives.

Parmi les facteurs favorisant le diabète gestationnel, on trouve l'obésité mais aussi les antécédents familiaux de DT2. Ceci a conduit à traquer **la piste génétique du diabète gestationnel**. En fait, les diabètes gestationnels n'ont aucune particularité génétique différente de celles caractérisant les DT2. **Une autre piste physiopathologique** est peut-être à trouver **dans les mécanismes épigénétiques**. Comme déjà dit, certaines anomalies épigénétiques peuvent perturber le fonctionnement du génome sans que l'ADN ne soit muté. En effet pour qu'un gène fonctionne correctement il faut que le brin d'ADN subisse certaines modifications, notamment l'ajout de radicaux méthyls (réaction de méthylation). Ces anomalies épigénétiques peuvent survenir à tout moment de la vie, mais particulièrement pendant la vie fœtale, et subsister toute la vie (voire même être transmise à la génération suivante) en favorisant l'apparition de maladies.

**L'équipe du Professeur FROGUEL** a postulé que des modifications de la méthylation du génome pouvaient être présentes à la fois chez la mère qui a fait un diabète gestationnel et chez son enfant. Le risque accru d'obésité de l'enfant puis de diabète pourrait donc s'expliquer par des changements épigénétiques en réponse à l'exposition hyperglycémique maternelle pendant la grossesse. Dans le projet de recherche, **les liens éventuels entre l'exposition au diabète gestationnel et la méthylation du génome ont été recherchés** chez 536 paires mère-enfant de **la cohorte finlandaise FinnGeDi** qui a été suivie au long cours. Il a été montré que l'exposition à une hyperglycémie pendant la grossesse de ces femmes avait entraîné des modifications majeures directes du méthylome de l'enfant. Si ceci peut paraître inquiétant, on peut également l'interpréter comme une possible bonne nouvelle. En effet, **on pourrait en déduire qu'une bonne prise en charge des diabètes gestationnels**, avec un dépistage approprié et une maîtrise aussi parfaite que possible de l'hyperglycémie tout au long de la grossesse, **permettrait de limiter le risque de dérèglement des gènes des enfants**. Cependant, **dans**

**certains cas**, il a été remarqué que **le diabète gestationnel**, en interaction avec le méthylome anormal de la mère, **pouvait quand même modifier le méthylome des enfants** malgré la prise en charge proposée.

**La transmission épigénétique** entre les mères atteintes de diabète gestationnel et leur enfant, **est probablement déterminée** non seulement **par l'exposition au diabète gestationnel** (limitée à quelques mois), **mais aussi par d'autres facteurs potentiellement de longue durée**, tels que les antécédents métaboliques maternels et, plus généralement, l'environnement de la fillette devenue femme puis mère.

**Le second projet porté par le Dr Nicolas VENTECLEF** (Institut du Diabète, Université Paris Cité) **concerne le rôle de l'épigénome dans l'inflammation chronique de bas grade**. Cette inflammation a minima est décrite aujourd'hui comme un processus pro-diabétogène mais également favorisant la survenue de la plupart des complications (notamment vasculaires) chez les personnes avec un DT2. **Cette inflammation pathologique se caractérise notamment par l'activation des cellules immunitaires**, ce qui provoque une augmentation de **l'expression et de la production de molécules inflammatoires délétères pour l'organisme**. Ainsi, elles favorisent à la fois une **mauvaise sécrétion d'insuline et une diminution de la sensibilité à l'insuline** des tissus périphériques, deux anomalies caractéristiques du DT2. Elles sont **également délétères pour la paroi artérielle**. L'intensité de cette inflammation pathologique est très hétérogène chez les patients DT2 et semble être fortement influencée par l'environnement et le mode de vie. **Ces facteurs environnementaux provoquent une modification de l'épigénome** (littéralement « au-dessus du génome ») défini comme le génome « non-codant ». En effet, notre « épigénome » est capable de réguler l'expression des gènes sans en modifier la séquence ADN. Ces mécanismes « épigénétiques » agissent notamment sur la structure et la

conformation de l'ADN impactant ainsi son accessibilité et son état d'activation.

**L'équipe du Dr VENTECLEF a démontré que la modification de cet épigénome provoquait une augmentation atypique et incontrôlée de l'inflammation lors d'une obésité et d'un diabète de type 2.** Le génome non-codant jouerait ainsi un rôle prépondérant dans le contrôle de l'intensité et la sévérité de l'inflammation chronique chez des personnes atteintes d'un diabète de type 2. Suite à ces travaux pionniers, **une étude clinique est menée** par cette équipe, en étroite collaboration avec les services de diabétologie de l'hôpital Lariboisière du Prof. Jean-François GAUTIER et de l'hôpital Bichat-Claude Bernard du Prof. Louis POTIER, **chez des patients diabétiques de type 2** afin de définir les mécanismes sous-tendant l'hétérogénéité de la réponse immunitaire et d'y associer la nature et l'intensité de cette réponse inflammatoire avec la régulation de l'épigénome. Une analyse préliminaire des premiers résultats semble démontrer que **15 à 18 % des patients avec DT2 présentent une réponse inflammatoire systémique « atypique et exacerbée » associée à une dérégulation de leur génome non-codant.** La confirmation de ces observations chez des personnes atteintes d'un DT2 permettrait une médecine « plus » personnalisée dans la prise en charge et le traitement du DT2 et de ses complications.

**Ces deux projets francophones soutenus financièrement par la FFRD ont abouti à des publications** dans des revues internationales de renom. Ils permettent de mieux cerner **le rôle de l'épigénétique en diabétologie** et ouvrent des perspectives pour **mieux maîtriser le risque de complications liées au diabète**, d'une part chez les descendants de mères atteintes d'un diabète gestationnel, d'autre part, chez les personnes avec un DT2 présentant une inflammation chronique de bas grade.