

# LES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES : POTENTIELS BIOMARQUEURS D'EFFET D'UNE EXPOSITION PROFESSIONNELLE ?

Le maintien en bonne santé d'un individu est le fruit de l'orchestration de l'expression de gènes et de l'activité des protéines qui en découle. L'expression des gènes est finement régulée au niveau de chaque cellule de l'organisme, de manière à ce que chacune d'elles puisse remplir des fonctions spécifiques (neurons, cellules hépatiques ou du système immunitaire par exemple). Ces différentes cellules sont pourtant toutes issues d'une cellule unique provenant de la rencontre de cellules spécialisées pour la reproduction, les gamètes mâle et femelle. Le développement du fœtus et la création de cellules spécialisées vont être permis par la capacité des cellules à activer ou inactiver certains gènes en fonction des besoins. Ces processus font intervenir des mécanismes appelés épigénétiques. L'épigénétique, au-delà de jouer un rôle crucial dans la physiologie humaine, peut aussi être impliquée dans la réponse de l'organisme lors d'une exposition à des agents chimiques, physiques ou biologiques. Une perturbation dans la régulation de l'expression des gènes peut être à l'origine de pathologies invalidantes pour les salariés. Cet article décrit ce qu'est l'épigénétique et donne quelques exemples de perturbations épigénétiques associées à des expositions professionnelles et leurs effets sur la santé, et propose des perspectives en matière de prévention.

**EPIGENETIC MODIFICATIONS: POTENTIAL BIOMARKERS OF OCCUPATIONAL EXPOSURE?** – *The development of the foetus and the creation of specialised cells are made possible by cells' ability to activate or deactivate the expression of certain genes based on needs. These processes use specific mechanisms called epigenetic mechanisms. Epigenetics, apart from playing a crucial role in human physiology, can also be involved in the body's response to occupational exposure to chemical, physical or biological agents. A disruption in the regulation of gene expression can cause debilitating pathologies for employees. This article describes epigenetics and gives a few examples of epigenetic disruptions related to occupational exposure and their health effects, and proposes some prevention prospects.*

CHRISTIAN  
DARNE,  
CAROLE  
SEIDEL,  
LAURENT  
GATÉ  
INRS,  
département  
Toxicologie et  
biométrie

Toutes les cellules d'un organisme contiennent la même information, le même patrimoine génétique, les mêmes gènes, portés par l'ADN\* (Cf. *Glossaire p. 111*)<sup>1</sup>. Elles sont pourtant bien différentes. Pourquoi des cellules ayant le même ADN ne sont-elles pas identiques en termes de formes et de fonctions ? Comment, à partir de deux organismes parents possédant des cellules clairement différenciées et spécialisées, peut-on produire une cellule unique indifférenciée « qui sait tout faire » mais

qui donnera à son tour un organisme complexe ? Autant de questions qui trouvent une partie de leurs réponses dans l'épigénétique, ou l'étude de l'épigénome, c'est-à-dire l'étude des modifications épigénétiques d'une cellule.

Quel intérêt apporte cette discipline dans le contexte de la prévention des risques en milieu de travail ? Pourquoi s'intéresser à l'épigénétique ? Les « marques » épigénétiques, ces petites modifications biochimiques ajoutées sur l'ADN ou sur les protéines qui interagissent avec, pourraient-elles être



des biomarqueurs\* d'effet/d'exposition suffisamment précoces et fiables pour une prévention efficace en milieu professionnel ?

Cet article propose des éléments de compréhension du rôle de l'épigénétique et de réflexion sur ses possibles applications pour la prévention des maladies professionnelles.

### L'épigénétique

L'épigénétique consiste à comprendre comment les gènes\* vont être, ou ne pas être, utilisés par la cellule, c'est-à-dire comprendre comment l'information qu'ils contiennent va pouvoir être exprimée ou non. C'est l'étude des changements dans l'utilisation des gènes, pouvant, pour certains, être propagés sur plusieurs générations, alors qu'il n'y a pas de modification de la séquence\* ADN. De fait, la séquence ADN n'étant pas modifiée, le phénomène peut être réversible.

Ces changements peuvent être induits par l'environnement. Il s'agit d'une adaptation « rapide » de la cellule. Cet environnement doit être compris comme étant le contexte cellulaire à la fois proche (signaux chimiques de cellules adjacentes...) mais également beaucoup plus large, en y intégrant les *stimuli* de l'environnement extérieur (stress, alimentation, hygiène de vie, exposition à des substances chimiques...).

Dans un cadre « normal », ces adaptations épigénétiques sont indispensables au développement des organismes, à leur bon fonctionnement et à l'équilibre cellulaire (l'homéostasie). Mais les perturbations induites par l'environnement peuvent engendrer un déséquilibre de cette fine régulation et conduire à des effets délétères pour la santé.

Si les recherches dans ce domaine ne sont pas nouvelles, les connaissances acquises aujourd'hui et

les techniques désormais à disposition permettent d'entrevoir les pistes que pourrait emprunter la recherche au service de la prévention des maladies professionnelles. Appréhender et détecter ces marques, c'est rechercher de potentiels indicateurs d'effets précoces d'une exposition en milieu professionnel.

Il convient cependant de rester prudent : si certains effets sont identifiés, ils ne sont pas toujours interprétables ; et entre cause et conséquence, la frontière est parfois floue.

### L'expression des gènes

Dans une cellule, la molécule d'ADN, porteuse de l'information nécessaire à son fonctionnement, est contenue dans le noyau (Cf. Figure 1). Cette molécule est un enchaînement de nucléotides\* sous forme de deux brins formant une double hélice. L'ordre dans lequel s'enchaînent les nucléotides constitue des séquences, et certaines de ces séquences (les gènes) portent l'information (le message).

Ces séquences sont reconnues par des complexes de protéines\* qui vont pouvoir lire et retranscrire le message sous forme d'un ARN messenger\*. Celui-ci est véhiculé en dehors du noyau pour être traduit en protéines qui sont dotées d'une capacité fonctionnelle (par exemple : enzymes, récepteurs hormonaux) ou structurelle (exemple : collagène).

Le génome humain a pu être entièrement séquencé\* (lecture de l'enchaînement des nucléotides) dans les années 2000. Il comporte environ 3 milliards de nucléotides, mais on estime que seuls 1 à 5 % d'entre eux correspondent à des gènes (soit entre 20000 et 30000 gènes).

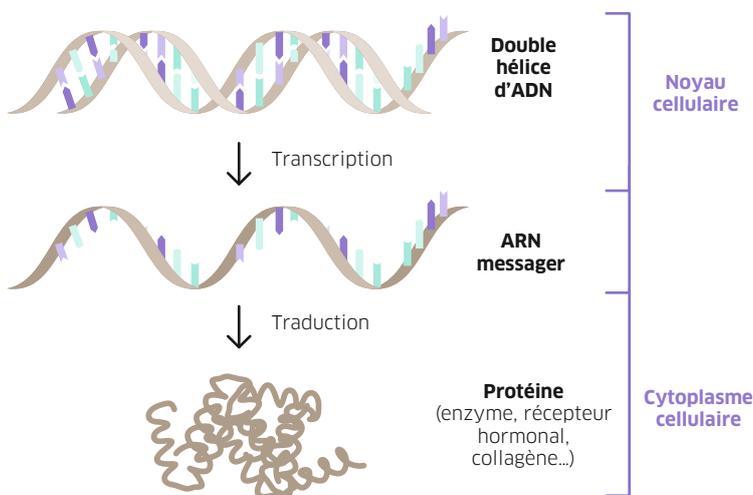
Si cette description linéaire est juste, elle n'en reste pas moins trop simpliste et parcellaire. En effet, les protéines actives ne résultent pas uniquement du seul message contenu dans la molécule d'ADN – ce dernier n'étant pas suffisant – mais d'un ensemble de facteurs environnants. Le parallèle peut être fait avec le rendu final du texte d'une pièce de théâtre qui dépend de la lecture et de l'interprétation qu'en font les acteurs, des interactions qu'ils peuvent avoir, mais aussi du décor, de la mise en scène.

### Les mécanismes épigénétiques

Le champ de l'épigénétique est vaste, puisqu'il concerne tout ce qui n'est pas modification de la séquence de l'ADN, mais qui en influence sa lecture. Ne seront abordés ici que les mécanismes les plus étudiés et les mieux connus, qui interviennent dans le remodelage\* de la chromatine\*.

### Le remodelage de la chromatine, de quoi parle-t-on ?

Au sein du noyau, la molécule d'ADN n'est pas libre, elle se présente sous une forme plus ou moins compacte : la chromatine\*. La forme la plus connue



↑ FIGURE 1 Représentation simplifiée de l'expression génique. La séquence d'ADN est transcrite dans le noyau de la cellule pour donner un ARN messenger (ARNm) qui sera exporté du noyau vers le cytoplasme cellulaire. L'ARNm est alors traduit en protéine (constituée d'acides aminés) avec une structure et une fonction précises. Ces différentes étapes sont réalisées par des protéines qui associent également des ARN dans des complexes macromoléculaires. (Sources : Servier Medical Art ; UCL Mathematical & Physical Sciences).

de la chromatine est la figure typique du chromosome\* qui se manifeste lors de la division cellulaire (Cf. Figure 2).

Les états chromatinien sont multiples : la structure de l'ADN n'est donc pas figée, mais dynamique (remodelage). On distingue classiquement l'euchromatine (décondensée, accessible) et l'hétérochromatine (condensée, peu accessible). L'hétérochromatine peut être facultative ou temporaire (état condensé, réversible vers un état décondensé) ou constitutive (régions normalement inaccessibles en permanence). Cette dynamique de la chromatine joue un rôle dans l'expression des gènes, en rendant certaines zones de l'ADN lisibles ou non par les molécules impliquées dans la transcription\* (protéines, enzymes, ARN...) ou en faisant se rencontrer des régions d'ADN non contiguës, par exemple. Cette dynamique est orchestrée par des marques épigénétiques apposées sur l'ADN ou sur les molécules (protéines, ARN) qui l'environnent.

**Pourquoi cette dynamique et son contrôle par les marques épigénétiques sont-ils essentiels ?**

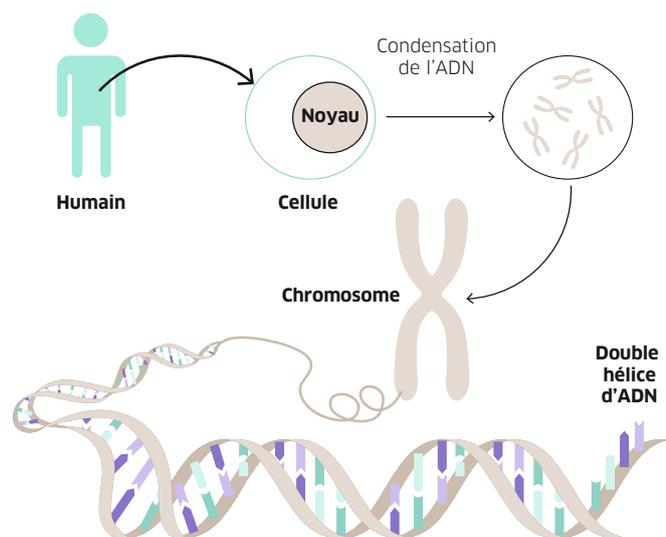
Trois particularités des marques épigénétiques illustrent leur importance :

- Les marques épigénétiques sont réversibles ; cependant, elles sont transmissibles au cours des divisions cellulaires. Cette transmission est essentielle, car ce sont ces marques qui conditionnent l'expression ou non de tel ou tel gène, ce qui a pour conséquence qu'un type cellulaire donné reste ce qu'il est au cours des divisions cellulaires successives. Une cellule musculaire qui se divise doit donner des cellules musculaires et non pas des cellules rénales, par exemple.
- Le maintien ou non de ces marques est également primordial pour la reproduction et le développement. De façon simplifiée, les gamètes (ovule et spermatozoïde), cellules spécialisées pour la reproduction, doivent être dépourvus de marques de spécialisation, afin d'être en mesure de produire une cellule unique pluripotente\* ou indifférenciée, après fusion lors de la reproduction. Par la suite, lors des divisions, les cellules reçoivent des signaux environnementaux, qui vont générer à nouveau des marques épigénétiques et les conduire à exprimer de façon différente certains de leurs gènes, afin qu'elles se spécialisent pour une fonction donnée (cellules du cerveau, des muscles, du foie, gamètes...).
- Le génome humain est constitué d'un grand nombre de séquences répétées (plusieurs fois la même séquence) qui sont, pour leur grande majorité, non codantes, c'est-à-dire qu'elles ne correspondent pas à des gènes (on estime qu'elles représentent environ 50 % de notre génome). On les retrouve dans l'hétérochromatine constitutive. Si ces séquences sont utiles pour les cellules (même si toutes leurs fonc-

tions ne sont pas à ce jour clairement identifiées), elles sont le plus souvent porteuses de marques épigénétiques empêchant leur lecture/expression. Ce marquage assure que ces séquences ne seront pas utilisées et permet le maintien des structures chromatinien et l'intégrité du génome, car ces séquences répétées ont une forte propension à la mobilité et à aller s'insérer aléatoirement dans l'ADN, ce qui en modifie la séquence et engendre parfois une activation ou une inactivation de gènes néfaste pour le fonctionnement cellulaire.

**Les marques épigénétiques et l'exposition professionnelle**

Aujourd'hui, de nombreux tests de toxicologie expérimentale ou utilisés en biosurveillance sont basés sur l'identification des atteintes à l'ADN. En effet, les xénobiotiques\*, les rayonnements (ionisants ou non), peuvent affecter directement la molécule d'ADN. Ils peuvent induire des cassures de l'ADN ou en modifier les bases\* et donc, changer l'information stockée dans l'ADN. Ils sont alors appelés agents génotoxiques. Cependant, il ne s'agit pas du seul mode d'action existant et certaines molécules affectent l'expression/la régulation génique sans pouvoir être mise en évidence par ces tests. Aussi, pour la prévention en milieu professionnel, il est important de pouvoir disposer d'autres indicateurs d'effet que ceux évoqués ci-dessus. L'obtention de biomarqueurs d'effet\*, basés sur les marques épigénétiques, pourrait constituer une des solutions et est une piste en cours d'exploration.



↑ FIGURE 2 La chromatine. Les cellules de l'organisme comportent un noyau contenant la molécule d'ADN. Cette molécule porte toute l'information génétique à la base de la constitution et du fonctionnement de l'organisme. L'ADN est compacté à l'aide de multiples familles de protéines, mais sa structure est dynamique et plusieurs états de l'ADN peuvent exister et co-exister au sein du noyau. L'état de l'ADN sous forme de chromosome ne se retrouve que lorsque les cellules entament leur division. En dehors de cette période de division, l'ADN apparaît sous une forme moins structurée ; on parle alors de chromatine.



À plus long terme, au-delà de leur intérêt en tant que biomarqueurs « signal d'alarme », des chercheurs et des préventeurs y voient la perspective de pouvoir annuler les effets potentiellement délétères des modifications épigénétiques, en agissant sur les voies qui les font varier, puisque ces marques sont réversibles. Les effets sur la santé pourraient alors disparaître ou, mieux, ne pas apparaître. Un autre intérêt serait également d'éviter la transmission intergénérationnelle de ces modifications qui peut exister, comme cela a été démontré pour certains agents [1].

### **Méthylation\* et acétylation des histones\*, méthylation de l'ADN et pathologies**

Les changements de méthylation de l'ADN ou les modifications des histones ont été associés au cancer, à l'infertilité, à des pathologies cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques, immunologiques et neurodégénératives [2, 3].

Dans les cellules cancéreuses, il existe souvent une hypométhylation globale de l'ADN, accompagnée cependant d'une hyperméthylation au niveau des régions promotrices de certains gènes (séquences activatrices/régulatrices), notamment les gènes suppresseurs de tumeurs\*, qui inhibe ainsi leur expression.

Un axe de recherche important aujourd'hui est le développement d'« épidrogues » qui vont lutter contre les effets/phénomènes épigénétiques – notamment pour le traitement de cancers. Certaines de ces molécules sont dès à présent utilisées en thérapeutique, par exemple l'azacitidine, inhibitrice des DNMT (enzymes impliquées dans la méthylation de l'ADN) ou la romidepsine, inhibitrice des HDAC (impliquées dans la désacétylation des histones).

### **Exposition professionnelle et variation des marques épigénétiques**

En 2007, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) classait le travail de nuit posté comme cancérogène probable pour l'humain (groupe 2A), pour le cancer du sein. Les travaux réalisés à partir de prélèvements buccaux ou sanguins, portant notamment sur les gènes impliqués dans le cycle circadien, montrent des relations entre les niveaux de méthylation de l'ADN (hyper- ou hypométhylation selon les gènes observés), le travail de nuit posté et le cancer du sein, suggérant une implication de phénomènes épigénétiques dans l'apparition de la pathologie [4, 5].

Aujourd'hui, un nombre croissant d'études de bio-surveillance humaine, effectuées le plus souvent à partir de prélèvements sanguins, urinaires ou buccaux, montrent des variations significatives au niveau des marques épigénétiques. Et si les données épidémiologiques commencent à s'enrichir, les travaux expérimentaux, notamment *in vivo*, sont

également plus nombreux. Plusieurs exemples d'intérêt peuvent être soulignés :

- L'arsenic peut induire des altérations épigénétiques, notamment des variations dans la méthylation de l'ADN, mais également des modifications d'acétylation des histones [6]. Au Bangladesh, l'exposition à l'arsenic au travers de la consommation d'eau de boisson polluée a été corrélée à une hypométhylation d'îlots CpG\* au niveau ou à proximité de gènes de voies de signalisation impliqués dans des processus cancéreux ou liés à l'âge [7].
- Il a été montré qu'une exposition de cellules en culture au chrome VI affectait les méthyltransférases et les déméthylases, qui sont des enzymes impliquées dans la méthylation ou la déméthylation de l'ADN. On observe alors que les niveaux de méthylation de certains résidus sont augmentés alors que d'autres diminuent avec notamment pour conséquence une inhibition de l'expression d'un gène connu comme suppresseur de tumeur\* [8].
- Il a été observé auprès d'agents de circulation et de salariés de stations-service de Milan (Italie), exposés à de faibles concentrations de benzène, des niveaux de méthylation de l'ADN plus faibles au niveau de séquences répétées, alors qu'ils sont plus élevés au niveau du promoteur du gène suppresseur de tumeur *P15* [9].
- L'exposition maternelle au bisphénol A durant la gestation et la lactation conduit à une modification de la régulation du glucose chez le rat à la deuxième génération. Ces animaux montrent une intolérance au glucose et une sous-expression du gène codant la glucokinase, enzyme fortement impliquée dans la régulation de la glycémie. Cette sous-expression est due à une hyperméthylation du promoteur de ce gène [10]. Par ailleurs, en 2015, Mao *et al.* [11] montraient que l'exposition des mères au bisphénol A conduisait à une hyperméthylation du gène de l'IGF-2 (*insulin-like growth factor 2* – hormone peptidique ayant entre autres des propriétés hypoglycémiantes) au niveau des cellules germinales des mâles de la descendance de première génération, entraînant un dysfonctionnement hépatique à la génération suivante.
- Chez des rats mâles exposés au DBP (dibutyl phthalate), une dérégulation des cellules de Leydig adultes produisant la testostérone a pu être observée. Cette dérégulation peut être en partie expliquée par une hyperméthylation d'histones au niveau des promoteurs de gènes codant des protéines de la régulation de la stéroïdogenèse testiculaire [12].
- Le plomb, le cadmium et le sélénium sont des métaux qui induisent des perturbations de la méthylation de l'ADN [13]. C'est également le cas des fumées de soudage, de l'amiante, des composés aromatiques polycycliques, du formaldéhyde,



© Séverin Millet pour l'INRS / 2024

de la pollution de l'air (éléments carbonés), du phtalate de bis (2-éthylhexyle) qui provoquent aussi des modifications d'histones [14, 15].

Au travers de ces quelques exemples, les modifications épigénétiques consécutives à une exposition aux composés chimiques apparaissent de plus en plus évidentes ; la méthylation de l'ADN ou l'acétylation des histones pourraient constituer de bons biomarqueurs d'effet.

Si ces travaux s'intéressent et décrivent des variations de méthylation de l'ADN et des modifications des histones, ce ne sont pas les seules marques épigénétiques connues. D'autres acteurs de l'épigénétique et du remodelage chromatinien interviennent et influent sur l'expression des gènes. Ils constituent autant de pistes à creuser. Il s'agit des autres modifications des histones (phosphorylation\*, désamination\*, sumoylation\*, adénosine-phosphate (ADP)-ribosylation\*, crotonylation\*...), des ARN non codants\*, des complexes de facteurs transcriptionnels et leurs interactions, sans parler du microbiote\*, qu'il soit buccal ou intestinal, dont on sait que ses modifications peuvent influencer sur le fonctionnement des organismes et des cellules humaines et qu'il est sensible aux expositions à des agents chimiques.

### Conclusion et enjeux de prévention

Aujourd'hui, l'étude des marques épigénétiques reste confinée au domaine expérimental et est en cours de développement dans les études épidémiologiques. Ces approches restent lourdes (tant les méthodologies sont pointues et relativement onéreuses) et demeurent une « affaire de spécialistes ». L'analyse des variations des marques épigénétiques est complexe. Une revue parue en 2023, analysant plus d'une centaine d'articles d'études concernant des expositions professionnelles, montre qu'actuellement, si des modifications épigénétiques sont observées, leur corrélation avec l'exposition reste encore difficile à mettre en évidence [16].

Dans le cas de la méthylation de l'ADN, il existe des spécificités tissulaires et probablement autant de profils de méthylation que de types cellulaires. Par ailleurs, ces modifications dans la méthylation peuvent se propager à travers les générations, rendant l'imputabilité de leur apparition délicate [17]. Elles sont également réversibles, donc potentiellement transitoires, rendant leur détection compliquée. Enfin, les facteurs pouvant biaiser les analyses sont également nombreux : hygiène de vie (tabac, alcool...), nutrition, traitements médicaux, etc.



À présent, il est nécessaire, pour aller plus loin, de recueillir davantage de données, d'élaborer et de disposer de bases de données suffisamment développées pour « intercomparer » les résultats de différentes études, et réaliser une analyse non biaisée des données.

Il n'en reste pas moins que, même si le chemin à parcourir est encore long, la recherche de ces marques épigénétiques, la compréhension de leur rôle, l'analyse de leurs variations, revêtent une importance considérable en prévention, puisqu'elles peuvent être modifiées par une exposition professionnelle. Des travaux de synthèse et de premières compilations de données indiquent déjà que cette piste est à poursuivre.

Pour l'étude des cancérogènes non génotoxiques, Thomson *et al.* [18] considèrent que, puisqu'aujourd'hui l'analyse d'un génome entier est réalisable, la méthylation de l'ADN peut constituer un bon marqueur pour montrer une exposition à des xénobiotiques, et que cette approche devrait être utilisée dans les tests de toxicologie expérimentale. Greally & Jacobs [19] empruntent le même chemin en mentionnant que si des travaux sont encore nécessaires, les marques épigénétiques pourraient être utilisées pour l'évaluation des effets des perturbateurs endocriniens.

Enfin, le groupe d'experts de l'OCDE travaillant sur les améliorations à apporter aux lignes directrices et guides pour la détection des cancérogènes non génotoxiques propose que les recherches intègrent la composante épigénétique dans la conduite des études [20].

Cantonnée principalement aujourd'hui dans les laboratoires de recherche fondamentale, l'épigénétique, avec le développement des techniques et des connaissances, pourrait devenir progressivement une composante de l'évaluation de la toxicité des xénobiotiques et donc de l'évaluation du danger des substances/agents rencontrés en milieu professionnel. Nous en avons décrit quelques prémices.

Le plus grand enjeu sera par la suite de pouvoir faire de ces marques épigénétiques des biomarqueurs d'effet fiables, un outil de diagnostic. Cela suppose encore beaucoup de recherche fondamentale et de développement de techniques, mais ce champ d'investigation est prometteur. La recherche au service de la prévention des maladies professionnelles a donc tout intérêt à poursuivre son investissement dans cette voie. ●

1. Les mots marqués d'un astérisque trouvent leur définition dans le Glossaire p. 111.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] NILSSON E.E. ET AL. – Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environmental epigenetics*, 2018, 4 (2).
- [2] PORTELA A., ESTELLER M. – Epigenetic modifications and human disease. *Nature biotechnology*, 2010, 28 (10), pp. 1057-1068.
- [3] HEYN H.M., ESTELLER M. – DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. *Nature reviews. Genetics*, 2012, 13 (10), pp. 679-692.
- [4] WHITE A.J. ET AL. – Shift work, DNA methylation and epigenetic age. *International journal of epidemiology*, 2019, pp. 1536-1544.
- [5] ERDEM J.S. ET AL. – Mechanisms of breast cancer in shift workers: DNA methylation in five core circadian genes in nurses working night shifts. *Cancer*, 2017, 15, pp. 2876-2884.
- [6] BAILEY K.A., FRY R.C. – Arsenic-associated changes to the epigenome: what are the functional consequences?. *Curr. Environ. Health Rep.*, 2014, 1 (1), pp. 22-34.
- [7] DEMANELIS K. ET AL. – Association of arsenic exposure with whole blood DNA methylation: an epigenome-wide study of Bangladeshi adults. *Environ. Health Perspect.*, 2019, 127 (5).
- [8] SUN H. ET AL. – Modulation of histone methylation and MLH1 gene silencing by hexavalent chromium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2009, 237 (3), pp. 258-266.
- [9] BOLLATI V. ET AL. – Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene. *Cancer Res.*, 2007, 67 (3), pp. 876-880.
- [10] LI G. ET AL. – F0 maternal BPA exposure induced glucose intolerance of F2 generation through DNA methylation change in Gck. *Toxicology letters*, 2014, 228, pp. 192-199.
- [11] MAO Z. ET AL. – Paternal BPA exposure in early life alters Igf2 epigenetic status in sperm and induces pancreatic impairment in rat offspring. *Toxicology letters*, 2015, 238 (3), pp. 30-38.
- [12] KILCOYNE K.R. ET AL. – Fetal programming of adult Leydig cell function by androgenic effects on stem/progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, 111 (18), pp. E1924-1932.
- [13] SALEMI R. ET AL. – Epigenetic alterations and occupational exposure to benzene, fibers, and heavy metals associated with tumor development. *Molec. Med. Reports*, 2017, 15 (5), pp. 3366-3371.
- [14] LESO V. ET AL. – Welding fume exposure and epigenetic alterations: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2019, 16 (10), p. 1745.
- [15] MARCZYLO E.L. ET AL. – Environmentally induced epigenetic toxicity: potential public health concerns. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2016, 46 (8), pp. 676-700.
- [16] JIMÉNEZ-GARZA O. ET AL. – Toxicomethylomics revisited: A state-of-the-science review about DNA methylation modifications in blood cells from workers exposed to toxic agents. *Frontiers in Public Health*, 2023, 11, 1073658. Accessible sur : doi: 10.3389/fpubh.2023.1073658.
- [17] MCBIRNEY M. ET AL. – Atrazine-induced epigenetic transgenerational inheritance of disease, lean phenotype and sperm epimutation pathology biomarkers. *PLoS One*, 2017, 12 (9), p. e0184306.
- [18] THOMSON J.P. ET AL. – Epigenetic profiles as defined signatures of xenobiotic exposure. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 2014, 764-765, pp. 3-9.
- [19] GREALLY J.M., JACOBS M.N. – *In vitro* and *in vivo* testing methods of epigenomic endpoints for evaluating endocrine disruptors. *ALTEX*, 2013, 30 (4), pp. 445-471.
- [20] JACOBS M.N. ET AL. – Chemical carcinogen safety testing: OECD expert group international consensus on the development of an integrated approach for the testing and assessment of chemical non-genotoxic carcinogens. *Arch. Toxicol.*, 2020, 94 (8), pp. 2899-2923.

# GLOSSAIRE

## Définitions des termes utilisés en épigénétique (marqués d'un astérisque dans l'article)

**ADN** : Acide désoxyribonucléique, acide nucléique constitué de deux brins enroulés en double hélice, porteur de l'information génétique.

**Adénosine phosphate (ADP)-ribosylation** : Ajout d'un groupe ADP ribose sur certains acides aminés.

**ARN** : Acide ribonucléique, produit par la transcription\* de l'ADN.

**ARN messager (ARN m)** : Issu de la transcription d'un gène. C'est une copie transitoire de l'ADN qui sera utilisée lors de la traduction pour synthétiser une ou des protéines.

**ARN non codant** : ARN issu de la transcription de l'ADN mais qui n'est pas traduit en protéine.

**Bases de l'ADN** : Composés organiques azotés. Les bases de l'ADN sont l'adénine, la thymine, la guanine ou la cytosine.

**Biomarqueur** : Toute substance, structure ou processus pouvant être mesuré(e) dans le corps humain ou les matrices biologiques, utilisé(e) notamment comme indicateur d'un processus biologique normal ou pathologique.

**Biomarqueur d'effet** : Altération biochimique, physiologique, comportementale ou autre, mesurable dans un organisme, qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme étant associée à une atteinte confirmée ou possible de l'état de santé ou à une maladie.

**Biosurveillance** : Discipline scientifique ayant comme principal objectif l'évaluation du risque chimique et qui, en milieu professionnel, cherche à objectiver l'imprégnation de salariés ayant été exposés à des substances chimiques, ou biologiques (endotoxines, mycotoxines) au moyen de mesures de concentration de substances ciblées, ou de leurs métabolites, dans des matrices biologiques (urine, sang, condensat de l'air exhalé).

**Chromatine** : Association d'ADN, d'ARN et de protéines au sein du noyau sous une forme non structurée, plus ou moins compactée.

**Chromosome** : Constitué d'une molécule d'ADN et de protéines (histones et non histones). Correspond à une structure condensée de l'ADN caractéristique en forme de X, de Y ou de bâtonnet.

**Crotonylation** : Ajout d'un groupement crotonyl à la lysine.

**Désamination (ou citrullisation de l'arginine)** : Transformation de l'acide aminé arginine en acide aminé citrulline par la perte d'un groupement azoté.

**Éléments transposables ou transposons** : Séquences d'ADN capables de se déplacer dans le génome. Ce sont des séquences mobiles de l'ADN.

**Exon** : Fragment d'un gène conservé lors de la transcription en ARN.

**Facteur de transcription** : Protéine nécessaire à l'initiation ou la régulation de la transcription d'un gène.

**Gène** : Segment d'ADN, qui, après lecture, permet la synthèse d'une ou de plusieurs protéines. Élément porteur d'une information héréditaire nécessaire au fonctionnement des cellules. Les gènes sont constitués d'une suite de segments d'ADN nommés introns et exons selon qu'ils sont transcrits ou non en ARN messager (ARNm).

**Gènes suppresseurs de tumeurs (ou anti-oncogènes)** : Gènes le plus souvent identifiés comme ayant une action de régulateurs négatifs dans la prolifération cellulaire. Les protéines codées par ces gènes régulent le cycle cellulaire et/ou déclenchent la mort

cellulaire programmée. Ils sont souvent mutés et non fonctionnels dans les cancers.

**Histone** : Protéine du noyau se liant à l'ADN, indispensable pour former les différentes structures de l'ADN. L'acétylation des histones, qui consiste en la liaison d'un groupement acétyle sur un acide aminé (lysine), modifie la conformation de la structure de la chromatine dans le noyau en relaxant la chromatine et en permettant l'activation de la transcription.

**Îlot CpG** : Région de l'ADN où le dinucléotide CpG (voir nucléotide) est fortement représenté. Les îlots CpG correspondent fréquemment au promoteur et au premier exon des gènes.

**Méthylation de l'ADN** : Ajout d'un groupe méthyle (CH<sub>3</sub>) principalement au niveau des cytosines et adénines de l'ADN.

**Microbiote** : Ensemble des microorganismes présents dans un écosystème donné. Ici, le microbiote buccal est constitué des microorganismes présents dans la bouche. Au niveau intestinal on parle couramment de flore intestinale humaine.

**Nucléotide** : Les nucléotides sont constitués par l'association d'un sucre, de groupements phosphates et d'une base azotée (adénine A ou cytosine C ou guanine G ou thymine T).

**Phosphorylation** : Ajout d'un groupement phosphate. Sur les histones, cette phosphorylation intervient lors de la condensation de l'ADN en chromosome, au moment de la division cellulaire et aussi lors de la réparation de l'ADN.

**Pluripotentes (cellules pluripotentes)** : Cellules ayant la capacité de se différencier en plusieurs types cellulaires. Ce sont des cellules souches rencontrées précocement lors du développement, elles ne sont en revanche pas capables de se différencier en n'importe quel type cellulaire (on parle alors de cellules totipotentes).

**Promoteur (région promotrice)** : Région, séquence d'ADN située près d'un gène et indispensable à sa transcription et à sa régulation.

**Protéine** : Macromolécule biologique formée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés.

**Remodelage chromatinien** : Changement de conformation de la chromatine.

**Séquence** : Enchaînement, succession de nucléotides.

**Séquençage** : Lecture des nucléotides et de l'ordre de leur enchaînement.

**Séquences répétées** : Séquences d'ADN retrouvées de nombreuses fois. Composantes majoritaires du génome humain, on en trouve de plusieurs types, nommées ADN satellites, transposons, rétro-transposons suivant leurs caractéristiques. Elles sont le plus souvent non codantes.

**Sumoylation** : Ajout d'une protéine SUMO sur une lysine.

**Transcription** : Synthèse d'ARN à partir d'ADN.

**Xénobiotique** : Se dit d'une molécule étrangère à un organisme vivant et considérée comme toxique.