

---

# Table des matières

---

## Table des matières

|   |          |
|---|----------|
| Remerciements.....  | i        |
| Dédicaces.....  | ii       |
| Liste des figures.....  | xi       |
| Liste des tableaux.....                                       | xiii     |
| Liste des Abréviations.....                                   | xiv      |
| Introduction .....  | 1        |
| <b>Chapitre I</b>   |          |
| <b>1. Histoire de l'épigénétique.....</b>                     | <b>3</b> |
| <b>2. Définition de l'épigénétique.....</b>                   | <b>4</b> |
| <b>3. Mécanismes épigénétiques .....</b>                      | <b>6</b> |
| 3.1. Méthylation de l'ADN .....                               | 10       |
| 3.1.1. Définition.....  | 10       |
| 3.1.2. Distribution des îlots CpG dans le génome humain ..... | 11       |
| 3.1.3. ADN méthyltransférases (DNMTs) .....                   | 12       |
| 3.1.4. Origine du groupement méthyle .....                    | 13       |
| 3.1.5. Régulation épigénétique liée à la méthylation .....    | 14       |
| 3.1.6. Rôle de la méthylation de l'ADN .....                  | 14       |
| 3.2. Déméthylation de l'ADN .....                             | 14       |
| 3.2.1. Déméthylation passive .....                            | 15       |
| 3.2.2. Déméthylation active .....                             | 15       |
| 3.2.3. Rôle de la déméthylation .....                         | 15       |

# Table des matières

---

|  |           |
|--|-----------|
| 3.3. Modifications de l'histone et ses variantes.....  | 15        |
| 3.3.1. Variants d'histones .....                       | 17        |
| 3.3.2. Acétylation des histones.....                   | 18        |
| 3.3.2.1. Définition de l'acétylation .....             | 18        |
| 3.3.2.2. Histones acétyltransférases (HATs).....       | 19        |
| 3.3.2.3. Histones désacétylases (HDACs) .....          | 21        |
| 3.3.3. Méthylation/ déméthylation des histones.....    | 23        |
| 3.3.3.1. Définition .....                              | 23        |
| 3.3.3.2. Mécanismes et effets sur les gènes .....      | 24        |
| 3.3.3.3. Familles des enzymes.....                     | 26        |
| A. HMT .....   | 27        |
| B. HDM.....  | 29        |
| 3.3.4. Autres mécanismes épigénétiques.....            | 34        |
| 3.3.4.1. Phosphorylation des histones .....            | 34        |
| 3.3.4.2. Ubiquitination des histones .....             | 35        |
| 3.3.4.3. Sumoylation des histones .....                | 37        |
| 3.3.4.4. Glycosylation des histones.....               | 37        |
| 3.3.4.5. ADP ribosylation.....                         | 38        |
| <b>4.Facteurs qui influencent l'épigénétique .....</b> | <b>39</b> |
| 4.1. Alimentation .....                                | 40        |
| 4.2. Stress.....                                       | 41        |
| 4.3. Drogues .....                                     | 42        |
| 4.4. Alcool .....                                      | 43        |

# Table des matières

---

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 4.5. Cannabinoïdes ..... | 43 |
| 4.6. Cocaïne.....        | 43 |

## Chapitre II

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Généralité sur le tabagisme.....</b>                        | <b>45</b> |
| 1.1. Définition du tabagisme .....                                | 45        |
| 1.2. Types de tabagisme.....                                      | 45        |
| 1.2.1. Tabagisme actif .....                                      | 45        |
| 1.2.2. Tabagisme passif .....                                     | 46        |
| 1.3. Marqueurs d'exposition au tabagisme .....                    | 46        |
| 1.3.1. Marqueurs spécifiques .....                                | 46        |
| 1.3.1.1. Nicotine .....   | 46        |
| 1.3.1.2. Cotinine .....   | 47        |
| 1.3.1.3. Trans-3-hydroxycotinine.....                             | 47        |
| 1.3.2. Marqueurs non spécifiques.....                             | 47        |
| 1.3.2.1. Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) .....      | 47        |
| 1.3.2.2. Monoxyde de carbone (CO).....                            | 48        |
| 1.3.2.3. Thiocyanates (SCN).....                                  | 48        |
| 1.3.2.4. Cadmium (Cd).....  | 48        |
| <b>2. Effet du tabagisme sur l'épigénétique.....</b>              | <b>52</b> |
| 2.1. Effets du tabagisme sur la méthylation de l'ADN .....        | 53        |
| 2.2. Mécanismes.....  | 53        |
| 2.2.1. Génération des radicaux libres et de stress oxydatif ..... | 53        |
| 2.2.2. Formation d'adduits d'ADN.....                             | 54        |

# Table des matières

---

|  |           |
|--|-----------|
| 2.2.3. Modification du profil de méthylation de l'ADN .....                    | 54        |
| <b>3. conséquences des modifications épigénétiques liés au tabagisme .....</b> | <b>55</b> |
| 3.1. Cancer .....  | 55        |
| 3.1.1. Cancer du poumon .....  | 57        |
| 3.1.2. Cancer bronchique .....   | 58        |
| 3.2. Maladies cardiovasculaires (MCV).....                                     | 59        |
| 3.3. Tabagisme maternel .....  | 60        |

## Chapitre III

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Mécanismes de réversibilité.....</b>   | <b>63</b> |
| <b>2. Facteurs qui influencent la réversibilité.....</b>   | <b>64</b> |
| 2.1. Dose (le nombre de cigarettes fumées) .....   | 64        |
| 2.2. Temps écoulé après l'arrêt du tabagisme .....   | 64        |
| 2.3. Age .....   | 66        |
| <b>3. Epigénétique et thérapie : l'arrivée des « épimédicaments » .....</b>                      | <b>68</b> |
| <b>4. Les mesures préventives pour réduire l'effet du tabagisme sur<br/>l'épigénétique .....</b> | <b>71</b> |
| 4.1. Thérapie de substitution nicotinique (TSN) .....  | 71        |
| 4.2. Cigarette électronique : une alternative possible .....                                     | 71        |
| 4.3. Bupropion.....  | 72        |
| 4.4. Varénicline .....   | 72        |
| <b>Conclusion.....</b>   | <b>74</b> |

## Bibliographies

## Résumé

## Résumé

Le mémoire intitulé « effet du tabagisme sur l'épigénétique » explore l'interaction entre le tabagisme et l'épigénétique afin de comprendre le domaine de l'épigénétique avec ses différents mécanismes et comment le tabagisme modifie l'expression des gènes surtout à travers la méthylation de l'ADN.

Dans la première partie de ce mémoire, nous avons examiné le domaine de l'épigénétique qui fait référence à des modifications chimiques réversibles qui peuvent influencer l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN. Ces modifications comprennent : la méthylation de l'ADN, un processus par lequel des groupements méthyle sont ajoutés à l'ADN, affectant ainsi l'activation ou la désactivation des gènes ; et les modifications des histones comme l'acétylation, la méthylation et la phosphorylation....

Ensuite, nous avons abordé l'effet du tabagisme sur l'épigénétique notamment la méthylation de l'ADN, et comment cet effet provoque des altérations chimiques dans l'expression des gènes impliqués dans des processus cellulaires importants, ce qui peut contribuer au développement de maladies telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires.

Enfin, nous avons mis en évidence la réversibilité des changements épigénétiques liés au tabagisme ; et l'arrivée des épimédicaments ; des molécules qui donnent un espoir pour la restauration de l'expression normale des gènes altérés et ouvrent des nouvelles perspectives pour le traitement des maladies associés.

Mots clés :

Épigénétique, Tabagisme, Réversibilité, épimédicaments, expression des gènes.

## **Abstract**

The dissertation entitled (Effect of smoking on epigenetics) explores the interaction between smoking and epigenetics in order to understand the field of epigenetics with its different mechanisms and how smoking modifies gene expression, especially through DNA methylation.

The first part of this study examined epigenetics, which refers to reversible chemical modifications that can influence gene expression without altering the DNA sequence. These modifications include: DNA methylation, a process by which methyl groups are added to DNA, affecting the activation or deactivation of genes; and histone modifications such as acetylation, methylation and phosphorylation.

Next, we looked at the effect of smoking on epigenetics, in particular DNA methylation, and how this causes chemical alterations in the expression of genes involved in important cellular processes, which can contribute to the development of diseases such as cancer and cardiovascular disease.

Finally, we have highlighted the reversibility of epigenetic changes linked to smoking; and the advent of epimedcines; molecules that offer hope for the restoration of normal expression of altered genes and open up new perspectives for the treatment of associated diseases.

Keywords:

Epigenetics, Smoking, Reversibility, Epidrugs, gene expression.

## تلخيص

تعالج أطروحة (علم التخلُّق والتدخل) التفاعلية بين التدخين وعلم التخلُّق من أجل فهم مجال العلماء التخلُّق آلياتها المختلفة وكيف يغير التدخين التعبير الجيني، خاصة من خلال مثيلة الحمض النووي

دراسة الجزء الأول من هذا الأطروحة علم التخلُّق، والذي يشير إلى التعديلات الكيميائية عكسية يمكن أن تؤثر على التعبير الجيني وتغيير تسلسل الحمض النووي. وتشمل هذه التعديلات: مثيلة الحمض النووي، وهي عملية يتم من خلالها إضافة مجموعة أتا الميثيل إلى الحمض النووي، مما يؤدي إلى تنشيط أو تعطيل الجينات؛ وتعديلات هيستون مثل الأسيتلة والميثلة والفسفرة.

بعد ذلك، نناقش تأثير التخلُّق على علم الجينوم، وكيف يتسبب هذا التغييرات الكيميائية في التعبير عن الجينات المشاركة في العمليات الخلوية المهمة، والتي يمكن أن تساهم في تطور أمراض مثل السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية.

أخيراً، سلطنا الضوء على قابلية عكس هذه التغييرات المرتبطة بالتدخين؛ وظهور الأدوية الوبائية. تمحوراً، نناقش استعادة التعبير الطبيعي للجينات المعدلة وتفتح آفاقاً جديدة لعلاج الأمراض المصاحبة.

## الكلمات المفتاحية

علم التخلُّق، التدخين، الانعكاس، الأدوية الوبائية، التعبير الجيني.



**Nom et prénom: HIOUR Manel, KHENNOUF Ikram, MEDJDOUB Manar**

**Titre: Epigénétique et Tabagisme**

**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie**

### **Résumé**

Le mémoire intitulé « effet du tabagisme sur l'épigénétique » explore l'interaction entre le tabagisme et l'épigénétique afin de comprendre le domaine de l'épigénétique avec ses différents mécanismes et comment le tabagisme modifie l'expression des gènes surtout à travers la méthylation de l'ADN.

Dans la première partie de ce mémoire, nous avons examiné le domaine de l'épigénétique qui fait référence à des modifications chimiques réversibles qui peuvent influencer l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN. Ces modifications comprennent : la méthylation de l'ADN, un processus par lequel des groupements méthyle sont ajoutés à l'ADN, affectant ainsi l'activation ou la désactivation des gènes ; et les modifications des histones comme l'acétylation, la méthylation et la phosphorylation.

Ensuite, nous avons abordé l'effet du tabagisme sur l'épigénétique notamment la méthylation de l'ADN, et comment cet effet provoque des altérations chimiques dans l'expression des gènes impliqués dans des processus cellulaires importants, ce qui peut contribuer au développement de maladies telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires.

Enfin, nous avons mis en évidence la réversibilité des changements épigénétiques liés au tabagisme ; et l'arrivée des épimédicaments ; des molécules qui donnent un espoir pour la restauration de l'expression normale des gènes altérés et ouvrent des nouvelles perspectives pour le traitement des maladies associées.

**Mots clés :** Épigénétique, Tabagisme, Réversibilité, épimédicaments, expression des gènes.

**Directrice du mémoire: PR. HANACHI Sabah - Laboratoire de biochimie CHU Constantine**

**- Laboratoire de biologie et génétique moléculaire**

**- Université Salah Boubnider Constantine 03**

**Année Universitaire: 2022/2023**