



SESSION 2025

CAPLP ET CAFEP
CONCOURS EXTERNE
TROISIEME CONCOURS

Section

BIOTECHNOLOGIES

Option

SANTÉ – ENVIRONNEMENT

Épreuve écrite disciplinaire

L'épreuve a pour objectif de vérifier, dans l'option choisie, que le candidat est capable de mobiliser l'ensemble de ses connaissances scientifiques, technologiques et professionnelles, d'exploiter les documents qui lui auront été éventuellement fournis pour construire un développement structuré, argumenté dans le cadre d'un sujet de synthèse relatif aux disciplines fondamentales alimentant les champs de la spécialité.

Selon le cas, le sujet pourra être élargi aux dimensions sociétales, à l'histoire des sciences ou à tout autre domaine en lien avec les disciplines alimentant les champs de la spécialité.

Durée : 5 heures

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout matériel électronique (y compris la calculatrice) est rigoureusement interdit.

Il appartient au candidat de vérifier qu'il a reçu un sujet complet et correspondant à l'épreuve à laquelle il se présente.

Si vous repérez ce qui vous semble être une erreur d'énoncé, vous devez le signaler très lisiblement sur votre copie, en proposer la correction et poursuivre l'épreuve en conséquence. De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, vous devez la (ou les) mentionner explicitement.

NB : Conformément au principe d'anonymat, votre copie ne doit comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé consiste notamment en la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de la signer ou de l'identifier. Le fait de rendre une copie blanche est éliminatoire.

Tournez la page S.V.P.

INFORMATION AUX CANDIDATS

Vous trouverez ci-après les codes nécessaires vous permettant de compléter les rubriques figurant en en-tête de votre copie. Ces codes doivent être reportés sur chacune des copies que vous remettrez.

► Concours externe du CAPLP de l'enseignement public :

Concours	Section/option	Epreuve	Matière
EFE	7200L	101	9311

► Troisième Concours externe du CAPLP de l'enseignement public :

Concours	Section/option	Epreuve	Matière
EFV	7200L	101	9311

► Concours externe du CAPLP de l'enseignement privé :

Concours	Section/option	Epreuve	Matière
EFF	7200L	101	9311

► Troisième Concours externe du CAPLP de l'enseignement privé :

Concours	Section/option	Epreuve	Matière
EFW	7200L	101	9311

Alors que la génétique correspond à l'étude des gènes, l'épigénétique s'intéresse à une « couche » d'informations complémentaires qui définit comment ces gènes vont être utilisés par une cellule... ou ne pas l'être. En d'autres termes, l'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN.

Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles. Elles sont induites par l'environnement au sens large : la cellule reçoit en permanence toutes sortes de signaux l'informant sur son environnement, de manière à ce qu'elle se spécialise au cours du développement, ou ajuste son activité à la situation. Ces signaux, y compris ceux liés à nos comportements (alimentation, tabagisme, stress...), peuvent conduire à des modifications dans l'expression de nos gènes, sans affecter leur séquence. Le phénomène peut être transitoire, mais il existe des modifications épigénétiques pérennes, qui persistent lorsque le signal qui les a induites disparaît. De plus, ces facteurs traversent probablement des générations par transmission épigénétique, ce qui en fait un problème mondial majeur de santé publique non seulement pour l'individu mais aussi pour les générations futures et la société.

Ces facteurs épigénétiques ont un impact direct sur l'individu en contribuant à la pathogenèse de nombreuses maladies, notamment le cancer. Comprendre les mécanismes moléculaires et les voies de signalisation impliquées dans l'épigénétique ouvre des perspectives en santé publique pour la prévention, le diagnostic et le traitement des cancers afin de réduire leur impact sociétal.

D'après Déborah Bourc'his (2015), Inserm

À partir de vos connaissances et des annexes, vous répondrez successivement aux différentes questions. Un développement structuré est attendu incluant notamment une introduction et une conclusion. Vous porterez une attention particulière au soin et à la qualité rédactionnelle de la copie.

1 - Présenter la composition biochimique et la structure nucléoprotéique de l'ADN. Préciser le mécanisme d'initiation de la transcription chez les Eucaryotes.

2 - Exposer les modifications épigénétiques affectant les gènes impliqués dans les cancers. Comparer les caractéristiques générales des modifications épigénétiques à celles des mutations.

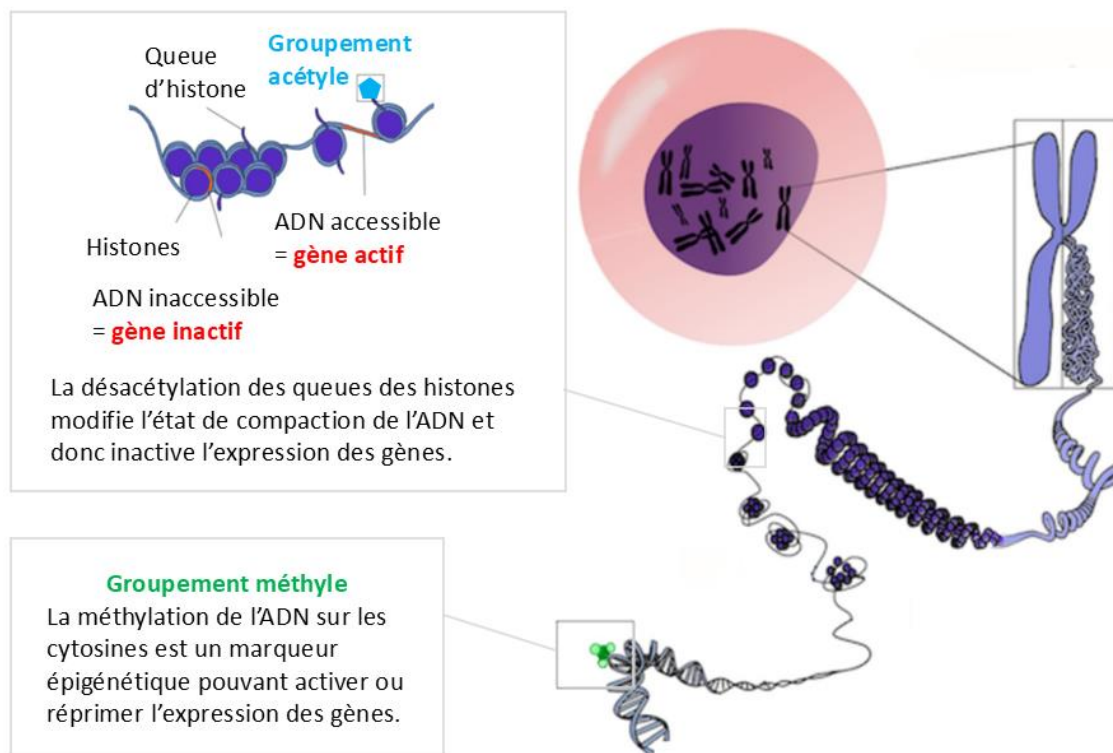
3 - Analyser les données concernant l'implication de l'épigénétique dans la prévention, le diagnostic et le traitement personnalisé des cancers.

ANNEXES

ANNEXE 1. Mécanismes épigénétiques	3
ANNEXE 2. État de méthylation de l'ADN et développement du cancer.....	3
ANNEXE 3. Aspects de la chromatine au niveau des gènes suppresseurs de tumeur, dans les situations normales et tumorales.....	4
ANNEXE 4. Composés alimentaires bioactifs et leurs fonctions épigénétiques.....	5
ANNEXE 5. Altérations épigénétiques dans le cancer colorectal : biomarqueurs émergents	5
ANNEXE 6. « Reprogrammation » épigénétique et pharmacothérapie dans le cancer	6
ANNEXE 7. Impact du vénétoclax et de l'azacitidine chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë.....	6
ANNEXE 8. Épigénétique et cancérologie, deux visages de la personnalisation de la médecine ...	7

ANNEXE 1. Mécanismes épigénétiques

Les modifications épigénétiques touchent soit l'ADN (méthylation) soit les histones (désacétylation).



D'après : <https://www.cea.fr/drf/Pages/Actualites/En-direct-des-labos/2015/Un-chaperon-dhistone-qui-veille.aspx>

ANNEXE 2. État de méthylation de l'ADN et développement du cancer

Trois catégories de gènes sont impliquées dans le développement des cancers :

- les oncogènes, jouant un rôle majeur dans la croissance des tumeurs ;
- les gènes « suppresseurs de tumeurs », freinant la division cellulaire ;
- les gènes de « réparation de l'ADN », chargés de réparer les erreurs de réplication de l'ADN.

Dans une cellule tumorale, où la prolifération est incontrôlée, il y a activation des oncogènes, et inactivation des gènes suppresseurs et des gènes de réparation.

Dans le cancer, des modifications épigénétiques sont identifiées à différentes étapes de la progression tumorale, et ce, parfois bien avant que des mutations génétiques ne soient observées. Ces altérations sont susceptibles de toucher un gène isolé ou une région. Elles modifient l'expression des gènes et peuvent ainsi causer des inhibitions de gènes suppresseurs de tumeurs ou au contraire des activations d'oncogènes.

Elles contribuent, par ailleurs, à la variabilité phénotypique observée dans les cancers. Elles jouent un rôle très important dans la résistance aux traitements, dans l'apparition de mutations et l'instabilité génomique. Enfin, ces modifications épigénétiques étant potentiellement réversibles, il est donc envisageable d'agir sur elles par le biais de traitements.

S'agissant ainsi de la dérégulation affectant la méthylation de l'ADN, les cellules cancéreuses peuvent présenter une hypométhylation ou une hyperméthylation de leur ADN.

Une **hypométhylation** peut affecter :

- l'ADN de façon globale et induire une instabilité génomique et chromosomique ;
- le corps du gène, provoquant une activation de sites incorrects d'initiation de la transcription ;
- les promoteurs, activant ainsi des gènes oncogènes et pro-métastatiques.

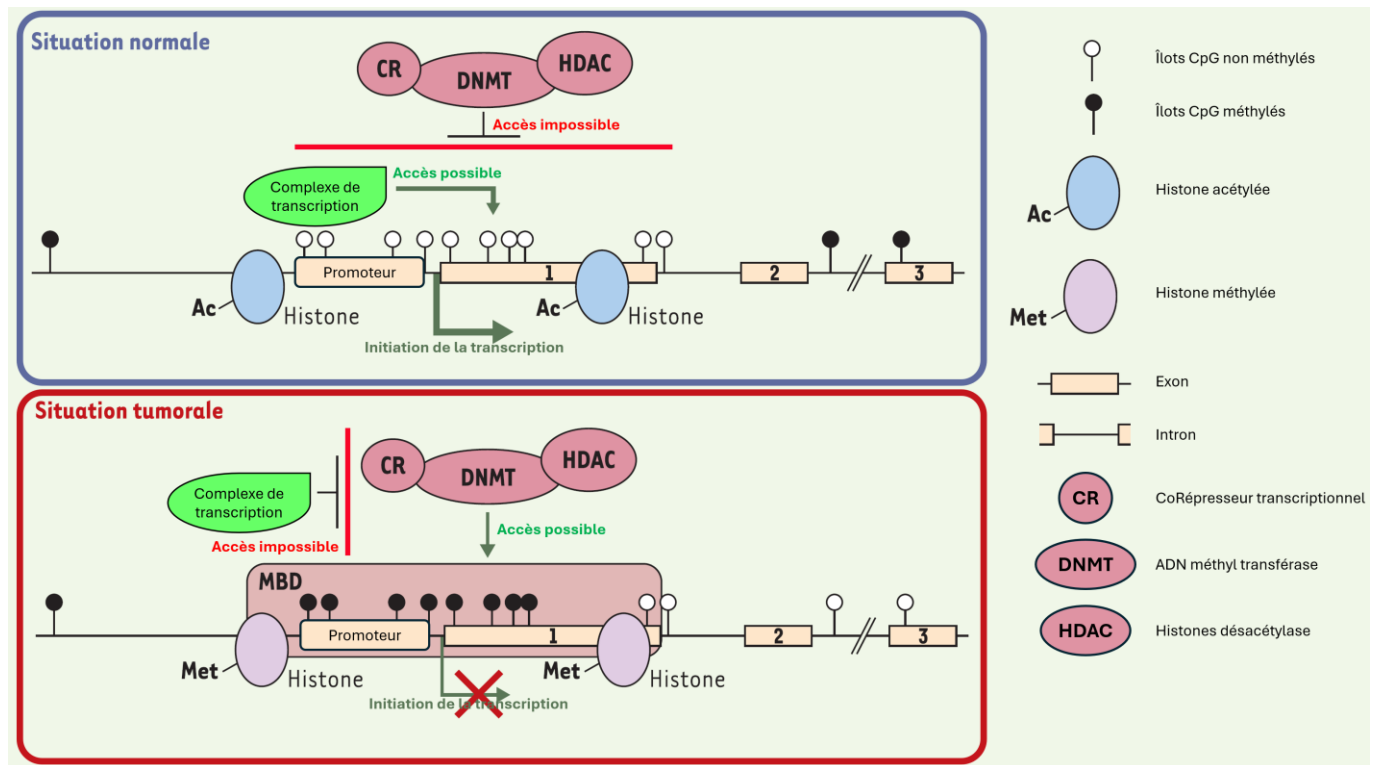
A contrario, une **hyperméthylation** des îlots CpG¹ des promoteurs induira une répression des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes suppresseurs de métastases.

¹CpG : dinucléotides CpG, Cytosine Phosphate Guanine, 5'—C—phosphate—G—3'. Les îlots CpG sont des séquences d'ADN courtes, avec une fréquence élevée de CpG au niveau des promoteurs.

D'après : <https://www.assemblee-nationale.fr/14/rap-off/i4108-tl.asp>

ANNEXE 3. Aspects de la chromatine au niveau des gènes suppresseurs de tumeur, dans les situations normales et tumorales

Schéma du processus épigénétique inhibant la transcription des gènes suppresseurs de tumeur en situation tumorale.



Dans une **situation normale**, les îlots CpG présents au niveau du promoteur des gènes ne sont pas méthylés (cercles blancs). En dehors de la région promotrice ces îlots sont méthylés (cercles noirs). Au niveau de la région promotrice, l'acétylation des histones permet de maintenir la chromatine dans un état « relâché », accessible aux complexes de transcription. L'initiation de la transcription peut donc débuter, l'ARN polymérase II se déplace le long du brin codant de l'ADN dans la direction 5'-3' et synthétise un ARN pré-messager.

Dans une **situation tumorale**, les profils de méthylation sont inversés. Les îlots CpG du promoteur et du premier exon subissent une méthylation (cercles noirs) et sont reconnus par des protéines à domaine *MBD*¹ (*methyl-CpG binding domain*), responsables notamment du recrutement de l'enzyme *HDAC*² (*histone désacétylase*). Les histones désacétylées peuvent par la suite être méthylées sur une lysine de la queue par des *HMT*³ (*histone methyltransferases*). Les gènes ainsi compactés autour des histones méthylées sont réduits au silence. Cette zone devient alors inaccessible aux complexes de transcription, empêchant ainsi l'expression du gène. Dans les cellules cancéreuses, l'hyperméthylation des îlots CpG entraîne donc une extinction transcriptionnelle, par modification épigénétique de gènes suppresseurs de tumeur.

¹Protéine à domaine MBD : protéine qui se fixe sur les îlots CpG méthylés du promoteur

²HDAC : histone désacétylase, enzyme qui intervient dans la suppression des groupements acétyles des histones

³HMT : histone méthyltransférase, enzyme intervenant dans la méthylation des histones

D'après : Deltour S., Chopin V., Leprince D. *Modifications épigénétiques et cancer. Med Sci. 2005 Apr ;21(4):405-11*

ANNEXE 4. Composés alimentaires bioactifs et leurs fonctions épigénétiques

Composés alimentaires	Sources alimentaires	Fonctions épigénétiques
Gallate d'épigallocatechine	Thé vert	Ces aliments contiennent des composés qui inhibent les enzymes responsables des modifications épigénétiques.
Sulforaphane	Brassicacées (brocoli, chou, chou frisé, chou de Bruxelles)	
Génistéine	Soja, fève	
Curcumine	Curry	
Resvératrol	Raisin, cacahuète, mûre, cacao	

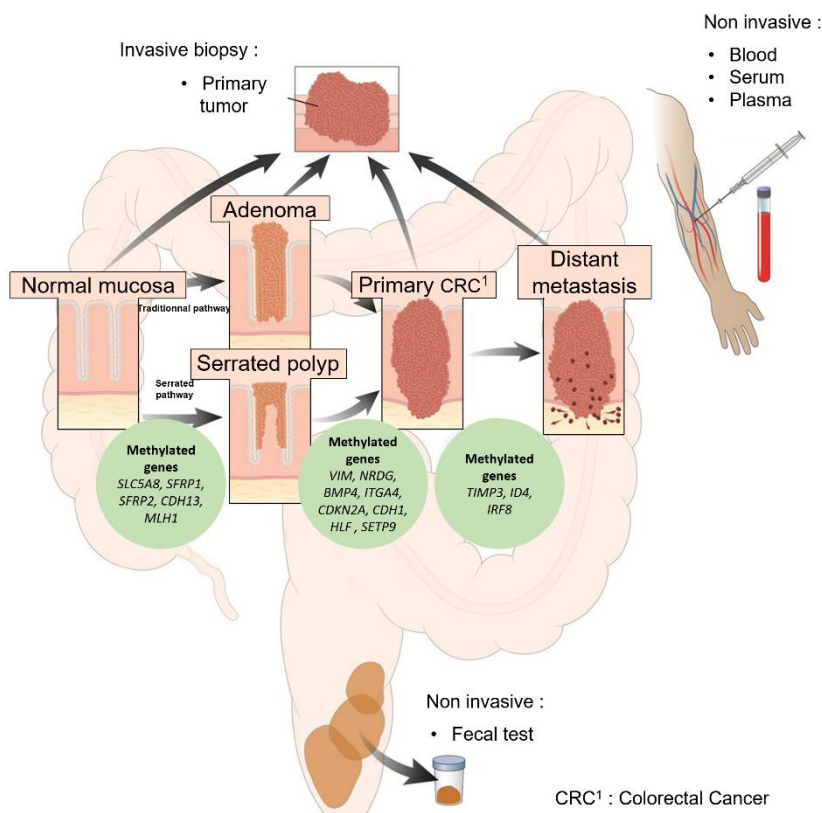
D'après : Daniel M., Tollefsbol T.O. *Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. J Exp Biol. 2015 Jan 1 ;218(Pt 1):59-70*

ANNEXE 5. Altérations épigénétiques dans le cancer colorectal : biomarqueurs émergents

Le cancer colorectal est l'une des principales causes de décès par cancer dans le monde. L'un des processus fondamentaux à l'origine de l'initiation et de la progression de ce cancer est l'accumulation de diverses modifications génétiques et épigénétiques dans les cellules épithéliales du côlon qui deviennent anormales. Le consensus dominant suggère que ces altérations épigénétiques surviennent précocement et se manifestent plus fréquemment que les altérations génétiques. L'étude de « l'épigénome » du cancer du côlon a révélé que pratiquement tous les cancers possèdent des gènes aberrants méthylés. Ainsi, l'épithélium colique se transforme en polype (petite excroissance) qui accumule des altérations épigénétiques (méthylation de l'ADN) et génétiques pouvant induire un cancer colorectal primaire. Cette cascade normale-polype-cancer s'effectue en plusieurs étapes.

Des traces infimes d'ADN méthylé provenant des gènes cibles impliqués dans ces étapes d'apparition du cancer colorectal peuvent être spécifiquement détectées dans les tissus (biomarqueurs tissulaires), ainsi que de manière non invasive dans le sérum/plasma et les selles. Les altérations épigénétiques peuvent donc constituer des biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs du cancer colorectal.

Différentes méthodes de détection des biomarqueurs du cancer colorectal lors de la transformation d'un épithélium colique en polype adénomateux via la "voie traditionnelle" (traditional pathway) ou en polype dentelé via la "voie dentelée" (serrated pathway).



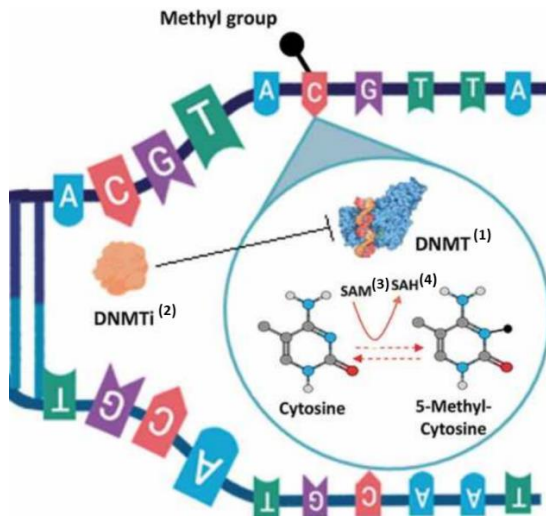
D'après : Okugawa Y, Grady WM, Goel A. *Epigenetic Alterations in Colorectal Cancer: Emerging Biomarkers. Gastroenterology. 2015 Oct;149(5):1204-1225*

ANNEXE 6. « Reprogrammation » épigénétique et pharmacothérapie dans le cancer

Les épiprodrugs ou épimédicaments sont des molécules agissant sur les enzymes nécessaires à l'établissement et au maintien des modifications épigénétiques afin de restaurer un paysage épigénétique « normal » et ainsi réactiver les gènes suppresseurs de tumeurs et de réparation de l'ADN.

L'inhibiteur de DNMT⁽¹⁾ est un épimédicament qui bloque l'ADN méthyltransférase empêchant la méthylation de l'ADN, ce qui a pour effet de restaurer la fonction des gènes qui étaient réduits au silence de manière aberrante.

Schéma de l'action d'un épimédicament, l'inhibiteur des ADN méthyltransférases.



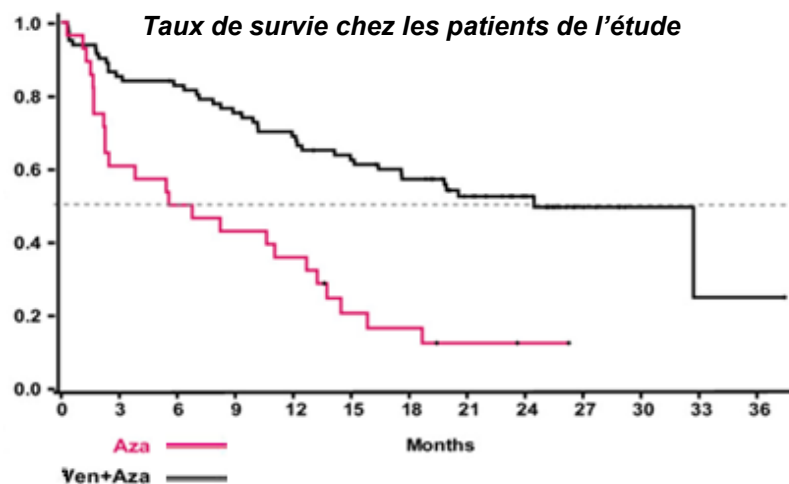
- (1) DNMT : ADN méthyltransférase, enzyme qui méthyle les cytosines de l'ADN
- (2) DNMTi : Inhibiteur de l'ADN méthyltransférase
- (3) SAM : S-Adenosyl-méthionine, substrat donneur de groupement méthyle
- (4) SAH : S-Adenosyl-homocysteine, produit issu de la réaction de méthylation

D'après : Miranda Furtado CL et al., *Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. Epigenetics. 2019 Dec;14(12):1164-1176* et <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique/>

ANNEXE 7. Impact du vénétoclax et de l'azacitidine chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

Objectif de l'étude : évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association vénétoclax¹ + azacitidine² chez des patients exempts de traitement, atteints d'un cancer, la leucémie myéloïde aiguë double mutante pour les gènes *IDH1* et *IDH2*³.

Méthode : L'étude compare les données de deux groupes de patients traités l'un par vénétoclax (Ven) + azacitidine (Aza) et l'autre par placebo + azacitidine. Les patients inscrits n'étaient pas éligibles pour un traitement intensif en raison de leur âge ≥ 75 ans et/ou de comorbidités.



¹ Le vénétoclax a une activité cytotoxique sur les cellules tumorales des leucémies aiguës myéloïdes (utilisé en chimiothérapie).

² L'azacitidine est une épiprodrugs qui inactive les ADN méthyltransférases, ce qui engendre une hypométhylation de l'ADN et peut entraîner une réexpression des gènes suppresseurs de tumeurs.

³ Les gènes *IDH1* et *IDH2* (pour isocitrate déshydrogénase) sont le siège des mutations les plus fréquentes dans les leucémies aiguës myéloïdes. Les cellules tumorales des patients porteurs de cette double mutation présentent une forte probabilité à développer une résistance élevée aux traitements cytotoxiques habituellement employés.

D'après : Pollyea D.A. et al. *Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and IDH1/2 Mutations. Clin Cancer Res. 2022 Jul 1 ;28(13) :2753-2761*

ANNEXE 8. Épigénétique et cancérologie, deux visages de la personnalisation de la médecine

L'épigénétique clinique renforce la « personnalisation » de la médecine en « proposant le traitement le plus adapté au malade fondé sur les caractéristiques moléculaires de sa pathologie ». Dans le cas du cancer, le diagnostic et les approches thérapeutiques ne se concentrent donc plus sur les localisations tumorales mais sur leur profil moléculaire chez un patient.

L'épigénétique clinique s'exprime sur trois plans :

- La définition du profil épigénomique des tumeurs avec des tests cliniques diagnostiques mesurant la méthylation de l'ADN ;
- Le ciblage des sous-populations de patients plus sensibles à certains traitements ;
- L'individualisation des traitements des patients avec des épithérapies reposant sur le profil moléculaire des tumeurs cancéreuses. Certaines de ces épithérapies sont proposées en complément de traitements conventionnels, afin d'améliorer la réponse au traitement, de limiter sa toxicité et ses effets secondaires. Néanmoins, les études se confrontent à des problématiques, telles que le nombre restreint de molécules ayant reçu une autorisation de mise sur le marché en France, les coûts élevés ou encore le type de patients qui vont pouvoir bénéficier de ces traitements.

L'épigénétique environnementale désigne l'étude des modifications épigénétiques dues aux environnements, que ceux-ci soient matériels, physiques ou sociaux. La fumée de cigarette est de loin l'exposition la plus étudiée. Elle comprend notamment de l'arsenic identifié comme une substance non génotoxique mais pour laquelle il est établi aujourd'hui que le mode d'action est principalement épigénétique.

L'épigénétique environnementale trouve des applications dans la sphère marchande avec :

- **Les tests dits de « susceptibilité épigénétique »** mesurant l'âge épigénétique dépendant du profil de méthylation. Contrairement aux tests diagnostiques utilisés en milieu clinique, ces tests, commercialisés directement auprès du grand public sont avant tout destinés à un usage prédictif afin d'évaluer le risque d'apparition du cancer. Ces tests soulèvent cependant bon nombre d'interrogations : leur fiabilité ne serait pas suffisante pour évaluer l'effet d'un changement de style de vie ; possibilité de dérives vers un usage prédictif (individuel ou collectif) afin d'identifier ou de contrôler les populations identifiées comme étant à risque ;
- **La « nutri-épigénomique »** suscite de fortes attentes mais peu d'applications concrètes en contexte clinique, du fait notamment de la difficulté à identifier les patients les plus réceptifs aux régimes enrichis en composés qui activent des processus épigénétiques. De plus, la visée préventive de la nutrition personnalisée peut véhiculer des injonctions à la responsabilité individuelle et induire une culpabilité. Cette vision de la médecine personnalisée, centrée sur l'encapacitation individuelle (*empowerment*), est centrale dans les arguments de vente de produits et services issus de la recherche en épigénétique : régimes, compléments alimentaires, programmes de gestion du stress. La réversibilité des mécanismes épigénétiques paraît soustraire le consommateur au déterminisme génétique et lui donner l'illusion de contrôler son épigénome : « *votre mode de vie compte plus que votre hérédité* ». Un complément alimentaire, à base de lunasine, un peptide présent dans les graines de soja, est ainsi présenté comme la clé d'une « *healthy epigenetics* ». Or, si des études scientifiques mettent bien en avant les propriétés anticancéreuses de la lunasine, plusieurs mécanismes interviennent très probablement, qui ne sont pas seulement d'ordre épigénétique.

D'après : Lola Auroy, Séverine Louvel. Épigénétique et cancérologie : deux visages de la personnalisation de la médecine. Médecine/Sciences, 2022, 38 (3), pp.296-302