

Épigénétique et grossesse : Importance du vécu maternel sur l'unité psychosomatique en devenir qu'est le fœtus, approche moléculaire.

DIAPO 1

Introduction

Je vais m'attacher, au cours de cette présentation, à mettre en évidence, en m'appuyant sur la littérature, tout en gardant cependant un esprit critique, l'impact du vécu maternel sur l'unité psychosomatique en devenir qu'est l'embryon.

Sur cette photo, on peut voir un bébé qui vient juste de naître en peau à peau avec sa maman. Ce bébé est un être pluricellulaire qui s'est construit à partir d'une cellule unique, d'un patrimoine génétique unique, dans l'utérus de sa mère durant 9 mois. Chaque cellule de ce bébé possède donc toutes la même information génétique, hérité de la cellule mère, et pourtant, il présente à peu près une centaine de types cellulaires différents, qui ont des propriétés très spécifiques, et qui doivent garder en mémoire leur fonction, leur âge, et leur position dans le corps.

Cela prouve que la génétique, la séquence du génome ne peut pas tout expliquer. Intuitivement, il apparaît évident qu'il existe une donnée qui vient s'ajouter à l'information fournie par les gènes : elle permet la diversification des potentialités génétiques au sein des différents types de cellules et est transmise de façon stable au cours des générations cellulaires pour constituer des organes et tissus fonctionnels pendant le développement.

Il s'agit en fait du contrôle épigénétique qui dicte aux gènes dans quel organe et à quel moment ils devront être actifs. Il s'agit du deuxième code de notre génome. En premier lieu, nous avons l'ADN qui détermine le code génétique et en second lieu, l'épigénétique qui régule l'expression des gènes. En effet, les gènes et l'environnement sont

interconnectés grâce à l'épigénétique. Le terme épigénétique signifie au-delà des gènes; il s'agit d'un code qui agit par-dessus le code génétique.

C'est la définition d'origine de l'épigénétique, proposée par l'embryologiste écossais Conrad Waddington dans les années 1940 : il désigne, en effet, l'épigénétique comme le lien entre le génotype (l'ensemble des gènes) et le phénotype (l'ensemble des caractères exprimés).

L'épigénétique au cours du développement est donc un processus normal qui permet la diversification des lectures potentielles de l'information génétique pour avoir plusieurs types cellulaires.

Finalement, le domaine de l'épigénétique est apparu pour combler la brèche entre l'inné et l'acquis, entre la robustesse et la plasticité.

DIAPO 2

Deux exemples de modification du phénotype via l'épigénétique

Deux exemples, maintenant, avec de bien appréhender l'épigénétique :

 L'exemple le plus flagrant est celui de la détermination des castes chez les abeilles. Au sein d'une même ruche, les abeilles ont un patrimoine génétique similaire, et naissent toutes semblables. A un stade particulier du développement, certaines larves sont nourries avec de la gelée royale et deviendront reines. Les autres larves seront des ouvrières. Par un mécanisme inconnu, la gelée royale empêche la méthylation de l'ADN, qui est, comme nous le verrons plus loin, l'un des mécanismes épi-génétiques les mieux connus, en inhibant des enzymes ce qui permet à la reine de développer un phénotype très différent de ses sœurs ouvrières. Cette différence phénotypique s'observe aussi bien au niveau de la morphologie (les reines sont plus grosses que les ouvrières), qu'en terme de spécificités et de caractéristiques (notamment au niveau de la longévité : les reines peuvent vivre jusqu'à 3-4 ans alors que les ouvrières ne vivent que quelques dizaines de jours à quelques mois), ou encore en terme de fonction (les reines sont responsables de la reproduction et de l'apport du ciment social, alors que les ouvrières assurent les fonction de bâtisseur, de butinage, et de nettoyage de la ruche).

✍ Un autre exemple, sur l'humain, qui lui, met en avant le lien étroit entre l'épigénétique et l'identité cellulaire. On va en effet pouvoir avoir des profils anormaux épigénétiques, c'est ce qu'on va appeler épi-mutations, sous forme essentiellement de méthylation de l'ADN, et on va donc pouvoir voir certaines pathologies révélant un défaut de méthylation sans mutation génétique associée. Sur cette diapo, on peut voir deux jumeaux homozygotes avec la même séquence d'ADN, mais un des deux jumeaux développe un syndrome de développement en raison d'un défaut de méthylation sur un des gènes clé du développement mais pas chez l'autre. A l'heure actuelle, on ne comprend pas encore très bien tous les mécanismes épigénétiques, et on ne connaît pas non plus quelle est la part de stockastique dans ces processus.

DIAPO 3

Mécanismes épigénétiques : bases moléculaires et définitions.

Tous les organismes pluricellulaires, tout comme ce bébé, sont composés de cellules et à l'intérieur de ces cellules, on peut distinguer une structure particulière qu'on appelle le noyau. C'est dans ce noyau que le patrimoine génétique est contenu. Ce patrimoine génétique est également appelé ADN, chromosomes ou génome.

Pour schématiser très succinctement, l'ADN est le support de l'information génétique. Organisé en chromatine constitutive des chromosomes, il porte les gènes codant pour les protéines essentielles à la vie (constitutives et ayant des rôles physiologiques). Cet ADN est extrêmement important, c'est pourquoi, il est protégé à l'intérieur d'un noyau d'où il ne sort pas. Le matériel nécessaire à la synthèse des protéines étant à l'extérieur du noyau de la cellule, une copie simplifiée de l'ADN, l'ARN messenger, va être synthétisé : c'est ce que l'on appelle la transcription. Cet ARNm va sortir du noyau et être utilisé pour la synthèse des protéines : c'est ce que l'on appelle la traduction.

L'épigénétique désignant, comme nous l'avons vu, l'étude des influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression de nos gènes. Pour prendre une métaphore, la génétique renvoie à l'écriture des gènes, l'épigénétique à leur lecture : un même gène pourra être lu différemment selon les circonstances. La séquence des

nucléotides (ADN) qui composent ces gènes n'est pas modifiée. En revanche, les protéines codées par ces gènes pourront être produites à des moments ou à des endroits différents suivant les marques épigénétiques qui sont présentes ou qui jouent sur les gènes. Ces marques résultent de l'environnement d'un gène.

L'épigénétique a donc une définition bien moléculaire : c'est tout changement **STABLE, HEREDITAIRE**, et **REVERSIBLE** (spécifique de l'épigénétique) d'un gène en l'absence de changement de la séquence d'ADN.

L'identité d'une cellule est donc le mariage équilibré entre la génétique et l'épigénétique. Donc la génétique constitue les caractères, la prédisposition, les caractères innés, et l'épi-génétique, va en fait enregistrer tous les facteurs au cours du développement, ce qui relève plus de ce que l'on appelle les caractères acquis. On a donc à la fois l'innée et l'acquis qui vont déterminer l'identité cellulaire et l'identité individuelle.

DIAPO 4

Mécanismes épigénétiques : bases moléculaires et définitions.

Les stratégies épigénétiques de la cellules sont multiples, comme on peut le voir sur cette diapositive, à différents niveaux : au niveau de l'ADN, au niveau de la transcription, au niveau de la traduction,...

La plus étudié étant la méthylation de l'ADN, et les modifications au niveau des histones, pour des raisons de simplifications, je ne parler que de ces processus.

Afin de comprendre ces mécanismes, regardons de plus près le génome. Dans chacune de nos cellules, on a, dans le noyau, le même contenu en ADN, soit 23 paires de chromosomes. La molécule d'ADN, est une structure en double hélice, qui est représentée ici. Cette ADN s'enroule autour de protéines appelées les histones pour former ce que l'on appelle des nucléosomes, unité de base, afin de former la chromatine. Cette fibre de chromatine va donc s'organiser au sein du noyau de façon très spécifique pour former les chromosomes.

L'ADN peut donc en lui même peut donc subir des modifications biochimiques sous forme de méthylation. C'est ce que l'on appelle la méthylation de L'ADN. En ce qui

concerne les histones, ce sont des protéines présentant des queues qui sortent de la structure et sont donc ainsi accessibles, ce qui donne à ces protéines la potentialité d'être soumises à des modifications biochimiques sous forme de méthylation, acétylation, phosphorylation,...

C'est donc une combinaison entre ces différentes marques qui vont indiquer si certains gènes doivent être allumés ou éteints dans certains types cellulaires ou à certains moments.

Donc un même gène dans un type cellulaire va être dans un état off avec des marques bien particulières qui sont associées, comme l'ADN méthylé, et des marques d'histones particulières, ce qui donne une chromatine compactée, et le gène ne va pas être exprimé.

Dans un autre type cellulaire, le même gène peut avoir des modifications différentes qui vont conduire à un état plutôt ouvert, et cette chromatine relaxée va donc permettre l'expression de ce gène.

Ces mécanismes de méthylation de l'ADN et des histones et d'acétylation des histones confèrent aux cellules un état épi-génétique (état très important qui participera à l'identité cellulaire). On parle du statut épi-génétique de la chromatine, c'est-à-dire que la chromatine peut-être active (euchromatine) ou silencieuse (hétérochromatine).

DIAPO 5

Epigénétiques et embryogénèse.

L'épigénétique définit donc une logique de fonctionnement du génome, et s'il y a un domaine où elle s'applique avant tout, c'est bien à la différenciation cellulaire lors de l'embryogénèse, au cours de laquelle des lignées de cellules différentes sont créées.

S'il fallait donner une définition de l'embryologie elle serait relativement simple. L'embryologie est l'ensemble des processus qui mènent de l'oeuf, à partir du moment où le spermatozoïde et l'ovule l'ont formé, à l'organisme adulte ou *imago*. Ainsi sous le terme d'embryologie, deux processus se confondent ou se superposent :

- fabriquer l'*imago*, c'est-à-dire faire un individu dont la forme est représentative de l'espèce ;

- fabriquer un individu particulier qui diffère des autres membres de son espèce.

Ces deux processus sont inscrits l'un dans l'autre et, selon l'espèce ou l'embranchement – la place occupée dans l'histoire de l'évolution - ils n'ont pas forcément la même importance. Ainsi, chez l'homme, des processus adaptatifs mis en place au cours de l'évolution, que l'on pourrait qualifier d'épigénétiques, qui commencent dès la vie intra-utérine, viennent créer l'individuation, la singularité d'un individu.

DIAPO 6

Epigénétiques et embryogénèse.

Tout commence donc par une cellule issue de la rencontre d'un ovule et d'un spermatozoïde. C'est la fécondation.

Immédiatement après la fécondation, il se produit une division rapide du zygote. Les cellules vont se diviser, au rythme d'environ une division toutes les 10 heures. On va donc avoir un zygote à 4, puis 8, 16 cellules.

À la fin de la troisième journée, le zygote est composé de 16 cellules de petites tailles, il est alors appelé morula.

Il est à noter que les mitoses conduisant à la morula se font sans différenciation des cellules ni augmentation de taille de l'oeuf. En effet, la morula, est un amas de quelques dizaines de cellules et de diamètre sensiblement identique à celui de la cellule-oeuf. Ces cellules sont dites cellules souches totipotentes, c'est-à-dire qu'elles ont la capacité de former tous les lignages cellulaires d'un individu ainsi que celle des annexes embryonnaires.

Les cellules de la morula, au cours des premières divisions, sont maintenues ensemble par la membrane pellucide qui ne disparaîtra qu'au moment de l'implantation. Puis, en réponse à une augmentation de la densité cellulaire (qui constitue un signal), le génome des cellules commence à s'exprimer et des protéines formées viennent établir des jonctions inter-cellulaires pour assurer la cohésion des blastomères entre eux. Dès cet instant, sans être différenciées, les cellules sont déterminées. En effet, les cellules situées à la périphérie de l'oeuf seront amenées à former un tissu nommé trophoblaste alors que les

cellules internes constitueront le bouton embryonnaire ou masse cellulaire interne. En effet, le positionnement de ces cellules au sein de l'œuf les amène à percevoir un signal moléculaire, dont le gradient de concentration est positionnement dépendant.

Ensuite, on vers 4-5 jours, on a le stade de blastula, ou blastocyste, qui marque le début de la différenciation cellulaire. Au niveau de ce blastocyste humain, on va trouver, au centre, les cellules du bouton embryonnaire qui donneront naissance au trois feuillets, ainsi que des cellules trophoblastiques périphériques.

Ainsi, en réponse à des signaux développementaux, les cellules s'engagent dans un destin particulier, où des facteurs de transcription vont pouvoir, en fonction du degré de compaction de l'ADN, via les processus de méthylation décrits précédemment, activer ou éteindre certains gènes : les marques épigénétiques vont venir consolider et perpétuer ces décisions.

DIAPO 7

Mécanismes épigénétiques et embryogénèse.

Les modifications épi-génétiques agissent donc en réponses à une décision de la cellule, programmée par des signaux développementaux. Cela s'inscrit à la fin d'une cascade d'évènements de signalisation. Les modifications épigénétiques ne sont en fait pas mises au hasard, elles répondent à une décision de la cellule programmée par des signaux développementaux.

Une cellule répond en fait à un tas de signaux qui viennent soit de l'intérieur de la cellule, soit des cellules environnantes qui vont envoyer des signaux, soit de l'environnement. On peut donc distinguer plusieurs types de signaux : mécaniques, correspondant à des échanges chimiques à courte distance, correspondant à des échanges chimiques à longue distance,...

Comment cela se passe t-il en pratique ? Donc voici une cellule. Chaque cellule présente à sa surface des récepteurs qui captent les signaux chimiques. A l'intérieur de la cellule, on trouve le noyau avec la molécule d'ADN qui est enroulé autour des histones, les queues d'histones étant accessibles. Donc un signal est détecté par la cellule. Une cascade

d'évènements va ensuite relayer l'information à l'intérieur de la cellule. Ce relais et le nombre de protagonistes peuvent être variable selon le type cellulaire, mais c'est toujours le même scénario. Cela se termine par une translocation vers le noyau, puisqu'il faut informer le noyau, le maître de la cellule, de ce signal. Ce signal, va alors induire indirectement une réponse au niveau de certains gènes, c'est à dire que certains gènes vont être activé par ce qui l'on appelle des facteurs de transcription, et que certains autres, au contraire, vont être réprimé. Les facteurs de transcription sont en fait des protéines ou des ARN non codant qui se fixent sur le promoteur d'un gène (séquence en avant du gène), afin de permettre l'initiation de la transcription de la l'ADN en ARN messenger. Ainsi, après la transduction du signal jusqu'au noyau, l'épigénétique peut être instruite. L'épigénétique va en fait consolider une réponse qui a été prise à la suite du signal. Si on a décidé, par exemple, d'activer un gène, on va maintenir cet état actif par certaines modifications épi-génétiques. Si on a réprimé ce gène, on va avoir d'autres modifications épigénétiques qui vont se mettre en place sous forme de méthylation de l'ADN, de modifications des histones... On voit donc que la réponse épigénétique vient en bout de chaîne. Elle vient consolider une décision qui a été prise par la cellule suite à des signaux.

Cette stabilité de la réponse est donc un atout de l'épigénétique. En effet, la cellule qui est modifiée épigénétiquement par un signal à un instant t, va se souvenir de cette décision qu'elle a prise, par exemple de devenir une cellule du foie, plus loin dans le temps, même lorsque le signal ne sera plus là. Donc l'épigénétique fournit une mémoire d'une décision cellulaire qui a été prise, en l'absence même du signal inducteur du stimulus. On se rappelle, on n'a pas besoin de fournir tout le temps le signal pour avoir une décision d'activer tel ou tel gène. Donc, c'est grâce à ces modifications épigénétiques que la cellule va maintenir son identité. On voit donc émerger une notion de stabilité qui est très importante.

DIAPO 8

Mécanismes épigénétiques et embryogénèse.

Autre notion importante liée aux modifications épigénétiques, et celle de l'héritabilité. En effet, on va maintenant s'intéresser à la descendance de cette cellule qui a reçu le signal et qui a acquis des modifications épigénétiques en fonction du signal. Les cellules filles de cette même cellule, qui n'ont jamais vu le signal, vont se souvenir que leur mère a été un jour instruite pour devenir par exemple une cellule de cerveau. Elles vont garder en mémoire cette identité, et ainsi de suite dans toutes les cellules filles. Il y a donc une amplification clonale, au cours des divisions cellulaires, d'une décision qui a été prise à un temps t . On voit donc que l'épigénétique agit comme un archivage, comme une mémoire cellulaire du développement. Ceci est absolument indispensable pour constituer des tissus ou des organes homogènes. Donc on a un signal à un moment reçu par une cellule dont toute la descendance va être conforme à ce signal. Ce processus est donc indispensable au développement même, cela va donner des phénotypes, des traits, des caractéristiques normales.

Pour résumer, l'épigénétique correspond à tout changement d'activité ou de fonctionnement du génome qui n'implique pas un changement au niveau de la séquence d'ADN et qui est héritable au cours des divisions cellulaires ou de la méiose. De plus, pour être réellement qualifiée d'épigénétique, la modification de l'expression mise en œuvre par un signal doit persister de manière autonome, dans la cellule exposée et dans ses cellules filles, et ce, même lorsque le stimulus initial a disparu.

La face noire de cette stabilité et de cette héritabilité, commence si on a un signal qui est erroné. Ce sont alors de mauvaises informations qui vont être archivées et une identité cellulaire pathologique ou aberrante va se mettre en place.

Pour passer de l'œuf, une cellule, à l'individu constitué de plusieurs milliards de cellules, une grande quantité d'événements est nécessaire : prolifération, migration, mort, différenciation, regroupement en tissus et organogenèse,... Et le bon déroulement de chacune de ces étapes peut être perturbé par l'environnement, par le biais, entre autre, du stress, des toxines et polluants, de certains comportements, de l'alimentation,...

Cet environnement va en effet pouvoir fournir soit des signaux anormaux, soit des signaux qui vont perturber les signaux normaux. Ces signaux anormaux vont induire des réponses qui vont être également consolidées épigénétiquement. Mais là, cela va aboutir à la création de lignes de vulnérabilité, voire à des phénotypes anormaux et pathologiques.

DIAPO 9

Mécanismes épigénétiques et embryogénèse.

Dans le développement du système nerveux, c'est celui que je connais le mieux, comme dans le développement en général, l'information positionnelle, comme nous l'avons noté tout à l'heure avec notre morula et notre blastocyste, joue un rôle très important.

On peut voir, par exemple, le système nerveux comme une plaque, une feuille sur laquelle on peut tracer un quadrillage. Une fois qu'elle s'est refermée en tube, la plaque reste quadrillée. Il y a une orientation dorso-ventrale et une orientation antéro-postérieure.

Pour chacune de ces orientations, on note un gradient de concentration de certaines molécules appelées morphogènes, qui sont, pour la plupart, de facteurs de transcription. Ces morphogènes sont en fait des molécules signaux, qui vont permettre à la cellule, en fonction de leur concentration, de s'engager dans telle ou telle voie de différenciation.

Ainsi, si chacun de ces carrés du quadrillage était défini par l'expression d'une catégorie de gènes, d'un algorithme génétique, on serait capable de définir la position de n'importe quelle cellule à partir de la connaissance des gènes qu'elle exprime.

L'information positionnelle signifie donc qu'une cellule dans une région donnée, quand le tube neural s'est fermé et différencié, donnera naissance à un type de cellules bien déterminé, par exemple spécifique du cortex frontal ou du bas de la moelle épinière.

En fait, pour tout type cellulaire, il y a deux informations essentielles liées à l'information positionnelle. En effet, une cellule doit se poser deux questions :

- Qui suis-je ? : suis-je un astrocyte, un neurone, un fibroblaste, une cellule musculaire
- Où suis-je ? : est-ce que je suis un fibroblaste de poumon ou de pied ? Est-ce que je suis un neurone du cervelet, du cortex, ou de la substance noire ?

Ces deux questions sont très différentes, mais sont toutes deux liées à la position d'une cellule dans le corps, qui est un facteur fondamental de sa physiologie.

Ce quadrillage est donc essentiel pour la construction de l'individu tout au long de sa vie.

On imagine alors tout à fait que l'environnement, en venant perturber les signaux développementaux normaux ou encore en fournissant lui-même un signal aberrant, est à même de modifier ce quadrillage, et par conséquent le devenir de certaines cellules. Ces accidents dans la construction de l'individu pourront avoir des effets considérables sur sa physiologie, par effet de cascades, puisque le fonctionnement homéostatique d'un individu, unité psychosomatique, fait intervenir une interaction étroite de tous les systèmes (psychisme, génétique et épigénétique, système nerveux, système immunitaire, système endocrinien). Par exemple, une information positionnelle modifiée entraînant des modifications dans les populations cellulaires cérébrales (mauvais positionnement des bords), une modification de la migration des cellules nerveuses, des mauvais guidages axonaux, une prolifération cellulaire modifiée,... et donc des circuits neuraux altérés entraînant des modifications comportementales.

DIAPO 10

Mécanismes épigénétiques et embryogénèse

On va maintenant se poser la question des moments du développement au cours desquels on est le plus sensible aux perturbateurs environnementaux.

- ◆ Si on se base sur l'héritabilité cellulaire des profils génétique, on s'attend à ce qu'un événement lié à l'environnement soit le plus important en terme de proportion de cellules concernées, si l'effet a lieu très tôt au cours du développement. En effet, plus on se place en amont, plus on a de chance d'avoir de cellules qui vont être altérées en aval.

Il en sera de même si l'effet épigénétique a lieu dans des cellules qui vont se diviser rapidement puisque là encore, le processus va s'amplifier.

Donc pour résumer, on s'attend à ce que les effets qui altèrent des cellules très tôt au cours du développement, vont être les plus importants en terme d'effet majoritaire.

- ★ Les cellules reproductives vont donc être particulièrement sensibles parce qu'on va recevoir tout le capitale génétique.

- ★ L'embryon très précoce va également être très vulnérable car il ne contient que quelques cellules, et s'il se produit un événement perturbateur capable de modifier l'épigénome, cette modification va être amplifiée chez tout l'organisme plus tard.
- ★ On peut aussi avoir une certaine susceptibilité pour quelques cellules adultes qui se divisent très fortement et qui vont pouvoir par la même, être susceptibles de propager une anomalie épigénétique. C'est le cas notamment des cellules souches adultes.
- ◆ L'environnement peut avoir également des effets importants à des périodes où la machinerie épigénétique est très active, où toutes les enzymes sont présentes pour méthyler l'ADN, pour méthyler les histones.

Voici un petit schéma qui représente le développement chez les mammifères, et les variations du niveau de méthylation au cours du développement.

Ici on a la fécondation ; ici, on a l'implantation, quand l'embryon s'implante dans la matrice maternelle. Il y a donc deux périodes principales où le génome acquiert beaucoup de méthylation de l'ADN : c'est dans les gamètes (ovocytes et spermatozoïdes) et dans l'embryon qui vient juste de s'implanter dans l'utérus maternel. Ce sont des périodes où naturellement, il faut reméthyler massivement le génome, et toutes les enzymes sont alors très actives. On peut imaginer que s'il y a des perturbations sur ces enzymes, elles vont être majoritairement effectives à des moments où elles sont normalement très actives.

Et si on regarde cela en terme de timing développementaux, Cela veut dire que la femme, au niveau de ses ovocytes pourrait être sensible à la méthylation dans les ovocytes tout au long de la vie, tandis que les hommes c'est plutôt la phase in utero parce que c'est pendant ce moment là que les cellules reproductrices males acquièrent la méthylation, et c'est peut être à ce moment là que l'on pourrait interférer par des perturbateurs. On pense que cela se passe à la deuxième moitié de la gestation chez l'homme.

Et en ce qui concerne la deuxième phase active de la méthylation, cela se passe très tôt, à environ douze jours. A ce moment, l'embryon reméthylye massivement son génome et s'il y a des perturbations ici, elles risquent d'être

dramatiques parce que c'est une phase cruciale pour l'établissement du patrimoine épigénétique de l'embryon et de l'individu.

- ◆ Les périodes de neurogénèse active, qui correspondent à la mise en place du SNC, seront aussi des périodes de vulnérabilité extrême.

DIAPO 11

Exemples

Nous allons maintenant nous attacher à explorer ensemble quelques exemples, fournis par la littérature, dans lesquels, le vécu maternel, via, entre autres, les mécanismes que je viens de décrire, a un impact considérable sur le vécu de l'unité psychosomatique en devenir qu'est le fœtus.

On comprend maintenant en effet très bien, que des changements physiologiques entraînées par une émotion, une lésion, ou encore un état de stress chez la femme pendant la grossesse, puissent être à la base de désordres physiologiques conséquents chez l'enfant à naître... Ainsi, la période pré-natale, est, par le biais de l'épigénétique, une période critique dans le développement du futur enfant. Il est important d'avoir cette idée en tête : la grossesse est un moment où la qualité de vie des femmes devrait être considérée, pour le bien de l'enfant à venir.

La littérature fournie pléthore d'études à ce niveau, il faut cependant garder un esprit critique en l'étudiant. De tous les exemples fournis par les études, seuls deux sont complètement compris au niveau moléculaire. Il s'agit d'exemples portant sur l'alimentation, et les polluants.

DIAPO 12

Exemples : l'alimentation

Les folates

Par exemple, au niveau de l'alimentation, les folates en sont une bonne illustration. En effet, les folates font office de substrats pour les enzymes méthyltransférases : ils apportent ainsi à la cellule ce qu'il lui faut de groupements méthyle, afin que le modèle de méthylation et de déméthylation se déroule correctement. Les folates sont donc nécessaires à la division et au maintien cellulaire. C'est pourquoi ils sont essentiels, notamment au cours de la grossesse : en cas de carence, le développement embryonnaire peut être altéré et ce, également chez l'humain. La supplémentation en folates durant le premier trimestre de la grossesse diminuerait significativement le risque de certaines malformations (touchant par exemple la fermeture du tube neural (spina bifida)).

Des études de laboratoire sur des souris consanguines ont en effet récemment démontré qu'un changement de régime alimentaire peut influencer leur progéniture. Ces souris possèdent le même génotype responsable de la couleur du pelage. Malgré cela, certaines seront de couleur typiquement agouti (brun chiné), et d'autres jaunes. Particularité de ces dernières, elles sont plus susceptibles à l'obésité, au diabète et à l'apparition du cancer. Le responsable ? Non pas une mutation génétique, mais l'état de méthylation d'une petite séquence présente à proximité du gène responsable de la couleur acquise au cours du développement embryonnaire : à l'état méthylé, le gène agouti est réprimé, la couleur sera brune, mais à l'état déméthylé, le gène sera actif et la couleur, jaune. Si la mère possède une séquence méthylée, on observe dans la descendance une proportion plus importante de petits qui portent une séquence méthylée et un pelage brun. On peut donc légitimement penser que la marque épigénétique, la méthylation de la séquence, est capable de passer au travers des générations.

En fait, lorsque les femelles en gestation ont reçu une alimentation avec compléments riches en méthyle tels que l'acide folique et la vitamine B12, leur progéniture a surtout développé un pelage brun. La plupart des petits mis au monde par des souris témoins (qui n'avaient pas reçu de compléments) avaient un pelage jaune.

D'autre part, l'effet de l'alimentation doit se faire in utéro. En effet, si on nourrit les souris après la naissance, il est trop tard.

Dans ce type d'étude, on comprend bien ce que l'on fait. En effet, on peut associer un type d'alimentation donnée, à un état épigénétique (état de méthylation de l'ADN), ainsi qu'à un phénotype (couleur du pelage). On peut également disséquer pour savoir à quel

moment l'alimentation a l'impact de plus important. C'est tout l'intérêt des modèles murins.

DIAPO 13

Exemples : l'alimentation

Les famines et leur impact transgénérationnel

L'impact de la famine 44-45 en Hollande sur la santé des générations ultérieures est l'exemple le plus nommé dans la littérature et les médias.

Ainsi, l'exposition des femmes enceinte à une carence alimentaire, aurait donc des répercussions sur la santé des générations ultérieures. Ces études soulèvent donc la question de l'héritabilité des caractères acquis chez l'humain. On se souvient en effet qu'un des principes fondamentaux de l'épigénétique, est le caractère héritable, à l'échelle cellulaire. Qu'en est-il à l'échelle de l'individu. A ce niveau, je vais solliciter votre esprit critique.

Chez les plantes et les insectes, cette héritabilité est prouvée.

Qu'en est-il chez les mammifères qui présentent des différences au niveau de leur physiologie ?

- ◆ D'une part, chez les mammifères, les cellules reproductrices sont isolées du reste des cellules très tôt au cours du développement et elles sont spécifiquement déterminées pour la reproduction. Ceci va être un facteur limitant pour qu'il puisse y avoir un effet transgénérationnel, car ces cellules vont alors être difficilement accessibles aux signaux environnementaux.
- ◆ D'autre part, les profils épigénétiques sont remis à zéro entre chaque génération chez les mammifères. Il y a en effet, comme on a pu le noter précédemment, qu'il y a deux périodes où le génome perd toute information épigénétique (hormis les séquences soumises à l'empreinte parentale). C'est dans les gamètes et l'embryon très précoce, entre la fécondation et l'implantation.

Cela limite donc les possibilités de transmettre les anomalies épigénétiques acquises à la descendance.

Cependant, on a décrit chez la souris quelques exceptions, où certaines séquences, dites métastables, n'étaient pas complètement effacées. A l'heure actuelle, on ne connaît pas de telles séquences chez l'humain, même si rien n'exclut qu'il n'en existe pas.

Ainsi, chez l'humain, si l'on veut prouver qu'il existe un effet transgénérationnel :

1. Il faut d'abord prouver que les effets d'exposition ne sont pas dus à des mutations génétiques responsables des altérations phénotypiques observées (lien entre mutation génétique et épimutation)
2. Il faut ensuite démontrer que les altérations épigénétiques sont transmises en l'absence du signal initial d'exposition. Il faut donc pousser les études jusqu'à la quatrième génération, qui elle, n'a pas été exposée au signal environnemental. On a donc pas, pour l'instant, assez de recul au niveau des études réalisées.

DIAPO 14

Exemples : les polluants et toxines

Les perturbateurs endocriniens:

Les toxines et polluants dont on comprend comment il peuvent impacter sur la physiologie du fœtus lorsque la mère y est exposé au cours de sa grossesse, sont les perturbateurs endocriniens (bisphénol A, et phtalates).

Ces perturbateurs endocriniens sont en fait des molécules qui mimétisent ce que font les hormones sexuelles (oestrogènes et androgènes). Ils vont donc venir prendre la place de ces hormones, ou encore amplifier leurs effets.

Ainsi, toutes les décisions épigénétiques liées à une signalisation par ces hormones, pourront être altérées par ces perturbateurs endocriniens. Ils peuvent donc altérer des décisions cellulaires et des consolidations épigénétiques liées aux processus de maturation sexuelle, ainsi qu'à l'acquisition de caractères sexuels secondaires (comportement, développement). Ce sont donc des gènes normalement contrôlés par les œstrogènes et les androgènes qui sont les cibles de ces agents polluants.

On s'attend donc à ce que ces perturbateurs endocriniens soient particulièrement actifs, en interférant avec les processus normaux aux moments du développement qui sont liés à la différenciation sexuelle. Ce qui nous intéresse plus particulièrement dans le cadre de cet exposé, puisque ces événements se produisent in utero.

DIAPO 15

Exemples : Impact d'une infection maternelle

De nombreux chercheurs ont en effet mis en avant le lien très étroit entre une infection maternelle au cours de la grossesse ou encore une infection directe du fœtus en développement, et des désordres psychiatriques. En effet, un niveau élevé de cytokines et molécules inflammatoires généré par le système immunitaire de la mère ou du fœtus est souvent associé à un développement cérébral anormal et un risque accru de désordres neuro-développementaux. Par exemple, de nombreux travaux ont décrit une augmentation du risque de schizophrénie en lien avec une infection maternelle au virus de l'influenza entraînant une augmentation de la synthèse des cytokines par l'activation de système immunitaire maternel, du fœtus, et du placenta.

Aussi, l'impact d'un défi immunitaire dans les étapes précoces du développement cérébral, est bien connu pour affecter, plus tard, les capacités cognitives. Il y a deux voies possibles par lesquelles, l'activation du système immunitaire durant le développement cérébral est corrélée avec des modifications des capacités cognitives telles les capacités d'apprentissage ou encore la mémoire, ou encore des modifications des perceptions des émotions (alexithymie) (neurogénèse hippocampique). Soit l'activation précoce du système immunitaire altère ou interrompt le développement de voies neuronales importantes pour la mémorisation, l'apprentissage ou la perception et la conscientisation des émotions. Soit cette activation précoce reprogramme le fonctionnement immunitaire adulte (mémoire du système immunitaire), qui répondra alors de façon exagérée, ce qui aura alors pour conséquence d'affecter en retour des processus neuraux important pour la cognition et les émotions.

DIAPO 16

Exemples : le stress maternel lors du maternage précoce, modèle animaux

Que ce soit des déséquilibres alimentaires ou une infection maternel, nous sommes dans une situation de stress physique amenant à un déséquilibre physiologique. Qu'en est-il d'un stress psychologique ?

C'est durant l'enfance et dans la relation avec les parents que se joue, pour l'essentiel, la construction du rapport à autrui. Mais quelle est la nature de cet apprentissage? Quelles traces laisse-t-il sur le développement du cerveau ?

Des études menées ces dernières années avec des animaux tendent à montrer que le comportement parental, et surtout maternel, peut entraîner des modifications moléculaires, via une affection de l'expression des gènes, dans les circuits cérébraux du nouveau-né et, par conséquent, avoir un impact durable sur le fonctionnement cérébral et le comportement à l'âge adulte, et notamment, sur la réponse au stress.

Une série d'expériences ont été menées avec des rats. A partir d'une souche comportant une variabilité génétique, les chercheurs ont opéré un tri entre des mères ayant une bonne qualité de maternage et des mères plus négligentes, sur la base de critères comme la fréquence à laquelle elles lèchent leurs petits, leur font la toilette ou la manière dont elles les couvent lorsqu'ils tètent.

De façon intéressante, lorsque les chercheurs ont comparé ces différents groupes de mères rates, ils ont remarqué que des niveaux différents de soin maternel avaient la capacité de modifier le fonctionnement de gènes impliqués dans la réponse au stress chez leurs petits. En effet, certains gènes étaient activés, alors que d'autres ne l'étaient pas. Finalement, les petits ayant reçu beaucoup de soins maternels (léchage et toilettage fréquents) répondaient au stress en libérant de plus petites quantités d'hormones de stress (corticotérostérone) comparativement aux petits ayant reçu peu de soins maternels. De plus, les petits ayant reçu beaucoup de soins maternels avaient une meilleure capacité d'apprentissage et une meilleure performance mnésique sur certains tests. Ces différences étaient encore présentes à l'âge adulte, démontrant ainsi les effets à long terme du soin maternel.

Pour résumé, les résultats de ces expériences montrent finalement que les rats ayant été élevés par des mères plus négligentes développent, à l'âge adulte, une plus grande réactivité au stress, un degré plus élevé d'anxiété, et des capacités d'apprentissage moindre, en comparaison avec les rats ayant bénéficié de meilleurs soins maternels. L'élément crucial de ces travaux est qu'ils mettent en évidence l'impact durable du maternage sur certains mécanismes cérébraux à l'âge adulte.

Cependant, si l'on donne les petits rats nés de mères négligentes à des mères donnant beaucoup de soins maternels ou lorsqu'ils sont placés dans des environnements enrichis jusqu'au début de l'âge adulte, ces mêmes gènes s'activent. Ces résultats démontrent l'importance de l'environnement au jeune âge ainsi que des soins parentaux, qui peuvent tous deux servir d'agents protecteurs au niveau du développement, malgré la présence de facteurs de risque.

Comment expliquer que le comportement parental puisse avoir un tel effet programmateur sur le développement précoce du cerveau ?

Les biologistes ont constaté que stress et traumatismes psychiques entraînent des erreurs d'étiquetage épigénétique dans la zone cérébrale qui gère les émotions: *L'hippocampe*.

Par exemple, toujours chez le rat, les réactions en situation de stress sont liées au nombre de récepteurs de glucocorticoïdes dans la région hippocampique du cerveau (ces récepteurs contrôlent la réponse au stress en réduisant le taux sanguin du cortisol, l'hormone libérée en cas de stress). Plus les récepteurs de glucocorticoïdes sont nombreux, mieux se fait la régulation des hormones glucocorticoïdes et du stress chez l'adulte. Les rats qui ont été léchés abondamment par leur mère et ont reçu de bons soins de sa part après la naissance, ont perdu la méthylation du gène NR3C1, codant pour le récepteur des glucocorticoïdes, ce qui a pour effet de stimuler la formation de bons récepteurs dans l'hippocampe. Les animaux qui ont de nombreux récepteurs de qualité gèrent mieux le stress et se laissent manipuler sans difficulté, tandis que ceux qui comptent peu de récepteurs de glucocorticoïdes sont facilement stressés. Ces animaux qui ont été délaissés, sont finalement perpétuellement angoissés, souffrent de troubles de la mémoire et d'un comportement dépressif. Même à l'âge adulte, le moindre dérangement prend chez eux des proportions alarmantes. Dans ces études, les chercheurs ont constaté que l'administration

d'un composé (trichostatine A) élimine l'effet épigénétique et normalise la réponse au stress chez le rat.

De même, selon une étude publiée dans la revue scientifique *Nature Neuroscience*, le stress survenant tôt au cours de la vie provoquerait des modifications épigénétiques qui influenceraient les réactions et comportements futurs. En effet, des chercheurs allemands ont stressé des souriceaux nouveau-nés en les séparant de leur mère trois heures par jour pendant 10 jours, ce qui représente un stress relativement léger. Les souris ayant reçu le traitement stressant composaient plus difficilement avec les situations stressantes et avaient une moins bonne mémoire que les souris non traitées. Ils ont découvert que le stress imposé aux nourrissons laissait une marque épigénétique permanente sur le gène codant une protéine de stress, la vasopressine. Cette hormone active la réponse de stress et joue un rôle important dans les comportements sociaux. Le gène est programmé pour produire des niveaux élevés de cette hormone rendant ainsi les souris plus vulnérables au moindre stress de leur environnement. Cela veut donc dire que le stress, par le biais de l'épigénétique, peut modifier le comportement.

Dans le même ordre d'idée, on pense que le petit bien materné sécrète une hormone, la sérotonine, de façon plus importante que celui qui a été délaissé. Celle-ci pourrait ainsi déclencher une cascade de signalisations qui culminerait par le dépôt de modifications épigénétiques sur des gènes liés à la réactivité au stress.

DIAPO 17

Exemples : le stress maternelle lors du maternage précoce, chez l'humain.

Qu'en est-il chez l'humain ?

Le génome humain peut-il lui aussi être modifié par l'environnement ? Chez l'humain, l'accès aux organes comme le cerveau n'est pas aussi simple que chez les animaux de laboratoire. Il est seulement possible d'utiliser les cerveaux de personnes décédées qui ont été conservés à des fins de recherche.

Il faut garder un esprit critique sur les résultats de ces études. En effet :

- ◆ Ils sont d'une part, réalisés sur des échantillons de petite taille, qui ne sont donc pas très valables statistiquement.

- ◆ D'autre part, ce sont des études à postériori, donc rétrospectives. On ne sait donc pas à quoi sont réellement dues les hyperméthylations. On ne connaît pas non plus les prédispositions génétiques des patients, ni les effets de l'environnement sur la génétique (mutation qui pourrait rendre le patient plus vulnérable). D'autre part, on ne sait pas bien quelle signification donner, si on observe une anomalie.

Une récente étude a démontré que les mêmes marques épigénétiques sont observées dans les cerveaux humains. Comme c'était le cas chez les rats négligés par leur mère, le code épigénétique du gène NR3C1, gène du récepteur aux corticoïdes, est bloqué par une méthylation de l'ADN des neurones de l'hippocampe de personnes victimes de suicide ayant été abusées au cours de leur enfance. Ces personnes ont donc naturellement un taux de cortisol élevé, ce qui est souvent associé à un état dépressif majeur. Ainsi en affectant les gènes qui permettent de lutter contre les tensions, les traumatismes précoces altèrent durablement la capacité à surmonter les difficultés, favorisant le risque suicidaire.

De nombreux autres résultats d'étude vont dans le même sens.

DIAPO 18

Exemples : le stress maternel prénatal

Les variations de comportement maternel ne sont pas le seul phénomène où l'on observe des modifications épigénétiques. De multiples travaux chez le rongeur montrent que si la mère subit des stress importants durant la grossesse, la descendance manifera, à l'âge adulte, toutes sortes de changements dans l'axe du stress et de l'anxiété, pouvant être mis en lien avec des modifications épigénétiques. Toutefois, ces modifications ne sont probablement pas irrémédiables. Il semble, en effet, que si des petits issus de mères stressées durant la grossesse sont confiés, à la naissance, à des mères non stressées, une partie du phénotype anxieux peut être réversible. Ces résultats indiquent donc qu'un bon niveau de maternage peut aussi avoir un puissant effet correcteur sur des stress précédant la naissance.

Il est également possible d'étudier, chez des personnes vivantes, les effets de

l'environnement sur les gènes, en utilisant des marqueurs épigénétiques sanguins. En effet, une étude récente démontre que l'environnement prénatal peut altérer notre épigénome. Ces chercheurs ont analysé l'ADN sanguin d'adolescents nés d'une mère qui fumait la cigarette durant la grossesse. De façon intéressante, les adolescents dont les mères fumaient pendant la grossesse présentaient des marques épigénétiques dans leurs cellules sanguines, au niveau d'un gène impliqué dans le développement du cerveau, le gène BDNF. Ces résultats suggèrent que l'exposition prénatale à la cigarette pourrait avoir un impact sur le développement du cerveau par le biais de mécanismes épigénétiques. À ce jour, nous ne comprenons pas l'impact réel de ces modifications épigénétiques, mais plusieurs osent croire qu'elles contribuent peut-être à augmenter la vulnérabilité à certaines maladies mentales.

Une étude danoise menée en 2008 sur 1,38 million de femmes a également montré que le fait d'être confronté à la maladie ou au décès d'un proche juste avant ou pendant la grossesse augmente de 67% le risque de schizophrénie chez l'enfant à naître. En outre lorsqu'une femme est dépressive ou anxieuse pendant la grossesse, le bébé a tendance à présenter un marquage épigénétique anormal sur le gène du récepteur aux corticoïdes. Avec pour conséquence un nourrisson au taux de cortisol élevé, très sensible au stress. La preuve que nos gènes gardent la cicatrice des événements vécus avant la naissance !

DIAPO 19

Conclusion

C'est au cours des premières années du développement humain que l'architecture et les fonctions de base du cerveau prennent forme. La période de développement au début de l'enfance (de la conception à l'âge de 6 à 8 ans) a une incidence sur le stade suivant du développement humain ainsi que sur les étapes ultérieures (information positionnelle notamment).

Grâce à la neurobiologie du développement, nous comprenons maintenant mieux la façon dont l'expérience des premières années de vie influe sur les différents stades du développement. Les retards développementaux au cours des premières années ont des

conséquences sur la santé (physique et mentale), le comportement et l'apprentissage à long terme.

L'architecture et les fonctions du cerveau sont façonnées par les expériences vécues tout au long de la vie, celles-ci ayant une incidence sur la structure et le rôle des voies neurobiologiques. Les stimuli transmis au cerveau par les voies sensorielles avant et après la naissance de même que pendant les étapes ultérieures de la vie, permettent de différencier les fonctions des neurones et des voies nerveuses. Les expériences qui agissent sur le développement du cerveau par l'intermédiaire des voies sensorielles comprennent les perceptions auditives, tactiles, visuelles et olfactives, la nourriture, les pensées, les drogues, les blessures, les maladies et d'autres facteurs.

Les milliards de neurones qui se trouvent dans le cerveau d'un individu ont tous le même code génétique (ADN). C'est l'épigénétique qui est responsable de la différenciation des fonctions neuronales (la vue, l'ouïe, le toucher, le comportement,...). Les modifications épigénétiques des fonctions neurologiques ont une incidence sur les voies neurobiologiques qui influent sur la santé (physique et mentale), le comportement et l'apprentissage. Les effets de l'épigénétique sur la fonction des gènes commencent dès la conception et se poursuivent pendant le développement intra- utérin et après la naissance.