

## ÉPIGÉNÉTIQUE

---

# Relations entre l'épigénétique et l'adversité pendant l'enfance et le risque pour le développement

Marla B. Sokolowski, Ph.D., MSRC, W. Thomas Boyce, M.D.

Codirecteurs du Programme de développement de l'enfant et du cerveau, Institut canadien de recherches avancées (ICRA), Canada

Novembre 2017

### Introduction

Le nombre de données démontrant que l'adversité pendant l'enfance peut conduire à des modifications épigénétiques associées à des risques accrus de perturbations de la santé mentale de l'enfant, à l'augmentation du nombre de voies de développement altérées, à la baisse des résultats scolaires et à des risques de longue durée de troubles chroniques en termes de santé et de bien-être est considérable.<sup>1,2,3</sup>

Le présent rapport présente les données mettant en évidence que l'intégration des marques épigénétiques liées à l'adversité est associée à la hausse des risques d'altérations du développement et de la santé mentale, et examine les derniers résultats de recherche portant sur des troubles spécifiques, dans le cadre d'études conduites chez l'animal et l'être humain.<sup>4</sup>

### Sujet

Les gènes sont de longues séquences d'ADN. Les processus épigénétiques marquent les gènes sans modifier la séquence génétique sous-jacente de l'ADN. Dans certains cas, ces marques épigénétiques modifient l'expression des gènes et ont des répercussions quantitatives et spatio-temporelles sur l'expression des produits des gènes lors du développement. La pauvreté, la négligence et les traumatismes sont des environnements néfastes qui ont un impact sur l'expression des gènes impliqués dans le développement et la régulation du système nerveux de l'enfant, ce qui dicte le développement du cerveau, calibre les réponses aux stress et influence le risque à long terme de développer des maladies mentales et d'autres difficultés. De manière analogue, le soutien, les soins et la stabilité sont des environnements positifs qui peuvent moduler

l'expression des gènes, entraînant une baisse des risques de problèmes de santé mentale et l'optimisation de la préparation du cerveau à l'apprentissage et au développement des habiletés sociales et émotionnelles.

## **Problème**

Certains enfants affichent des problèmes de santé et de développement immédiats et à long terme en réponse à des conditions environnementales hostiles, tandis que d'autres survivent et s'épanouissent sans conséquence négative.<sup>4,5</sup> La compréhension des interactions entre les gènes et l'environnement pourrait permettre d'identifier les enfants à risque et prévenir, voire inverser les résultats négatifs par des interventions positives sur le milieu de l'enfant ou l'élaboration de nouveaux médicaments.

## **Contexte de la recherche**

Les études mettent la lumière sur la façon dont les différences entre les individus en termes de sensibilité épigénétique sont reliées au degré d'influence des enfants par les stress néfastes. La compréhension de ces différences permettrait d'expliquer les troubles liés au stress, de mettre le doigt sur les sources de résilience personnelle et de vulnérabilité et d'élucider pourquoi les personnes ne sont pas toutes touchées par des problèmes de santé.

## **Récents résultats de recherche**

Des études expérimentales chez l'animal et observationnelles chez l'être humain ont permis de mettre en évidence une relation significative entre les conditions de l'adversité pendant l'enfance et les modifications épigénétiques apportées aux gènes associés aux réponses aux stress et au développement de troubles mentaux.<sup>6</sup>

### *Résultats des études expérimentales conduites chez l'animal*

Grâce à un ensemble d'études basées sur de nouvelles méthodes, des chercheurs ont utilisé les différences intervenant naturellement entre des rates pour illustrer l'impact des soins maternels dès la naissance sur les gènes déterminant les réponses aux stress chez leurs ratons. Chez le rat, il existe deux types de mères : celles qui lèchent et prennent soin abondamment de leurs ratons ; et celles qui ne le font pas. Dans ces études, les ratons ayant été moins léchés par leur mère et ayant reçu moins de soins de leur part ont présenté : une baisse de l'expression des gènes responsables de la régulation du stress ; une augmentation de l'activité du gène contrôlant le cortisol, l'hormone du stress ; une activation supérieure de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS) (un ensemble complexe d'interactions entre les glandes endocrines qui synthétisent les hormones qui régulent le stress, l'humeur, la sexualité, la digestion, le système immunitaire et le stockage d'énergie).<sup>7,8</sup>

D'autres études chez des rongeurs ont mis en évidence toute une gamme de relations entre des expositions dès la naissance à la privation, la maltraitance et l'adversité, les modifications épigénétiques et le développement de troubles psychologiques. Dans une étude, la maltraitance au plus jeune âge était liée à la baisse de l'expression des gènes codant pour la régulation de la sérotonine, le neurotransmetteur qui maintient l'équilibre de l'humeur.<sup>9</sup> Dans une autre étude, un stress appliqué de manière variable et chronique lors du premier semestre de gestation de rates a entraîné une augmentation de l'expression des hormones du stress et du comportement « dépressif » de leurs progénitures, des associations qui étaient partiellement compensées

par des différences dépendantes du sexe dans les processus épigénétiques pour des gènes spécifiques.<sup>10</sup> Des chercheurs ont également procédé à des expériences où les différents processus épigénétiques modifiaient l'impact du stress appliqué en début de vie sur le neuro-développement de l'adulte, chez le rat.<sup>11</sup>

Des études conduites chez des primates (pas des êtres humains) ont apporté des preuves supplémentaires de l'existence de modifications épigénétiques dans des situations d'adversité sociale précoce. Dans des études conduites chez le macaque rhésus, le rang de dominance sociale et les conditions d'élevage étaient associés à différents niveaux de marquages génétiques dans les neurones du cortex préfrontal (les cellules nerveuses de la région du cerveau responsable des émotions et du jugement) et des lymphocytes T (un type de globules blancs intervenant dans les réactions immunitaires).<sup>12,13</sup> Un autre groupe de chercheurs a découvert que les bébés macaques élevés par leurs pairs présentaient une hausse de l'expression des gènes codant pour les processus inflammatoires et la suppression des gènes impliqués dans les défenses contre les microbes.<sup>14</sup> Pour finir, dans une étude menée chez le macaque à bonnet, les jeunes soumis au hasard à une situation de stress pour trouver de la nourriture dès le plus jeune âge ont présenté un comportement supérieur lié au stress et de plus grandes modifications épigénétiques pour le gène codant pour le transporteur de la sérotonine (ce gène code pour la régulation du transport de la sérotonine, une substance du cerveau qui régule de nombreux processus physiologiques, comme la mémoire, l'apprentissage, l'appétit et l'humeur) et au niveau de leur génome entier.<sup>15</sup>

#### *Résultats des études observationnelles conduites chez l'être humain*

Dans un exemple d'observation de la petite enfance, les enfants dont les parents avaient été exposés à la famine et à l'adversité lors de la Famine hollandaise de l'hiver 1944-45 présentaient une activation diminuée de l'IGF2, le gène du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 2, ayant un rôle important dans la croissance et le développement.<sup>16</sup> Ces enfants présentaient un risque significativement supérieur de développer ultérieurement des maladies métaboliques.<sup>17</sup>

De nombreuses études supplémentaires ont démontré l'augmentation des modifications épigénétiques liées à l'adversité chez l'enfant. L'ensemble du génome d'enfants placés en établissement et âgés de 7 à 10 ans comportait des modifications par rapport à des enfants élevés par leurs parents.<sup>18</sup> Des nourrissons nés de mère présentant des symptômes de dépression de haute gravité lors du troisième trimestre de grossesse présentaient un marquage épigénétique accru du gène NR3C1, codant pour un récepteur aux glucocorticoïdes (RG) important associé au développement, au métabolisme et aux réactions immunitaires.<sup>19</sup> Des modifications épigénétiques dans les leucocytes, des globules blancs dont le rôle est de combattre les maladies infectieuses, ont été décelées chez des adolescents dont la mère avait été exposée à une violence conjugale pendant la grossesse.<sup>20</sup> Chez de jeunes adolescents abusés physiquement, la hausse du marquage épigénétique du gène RG a été identifiée par rapport aux échantillons témoins composés de pairs.<sup>21</sup> Des preuves similaires de modifications épigénétiques ont été détectées dans des études axées sur le tissu cérébral de victimes de suicide ayant des antécédents de maltraitance pendant l'enfance.<sup>22,23</sup> Chez des jumeaux monozygotes, des enfants maltraités affichaient un marquage épigénétique supérieur sur le gène codant pour le transporteur de la sérotonine par rapport à leur frère jumeau n'ayant pas subi ce traumatisme.<sup>24</sup> Pour finir, d'autres études ont rapporté que la perte d'un parent, la maltraitance ou des soins parentaux inappropriés étaient associés au marquage épigénétique du gène RG.<sup>25</sup>

Des données provenant de diverses études suggèrent que les modifications épigénétiques sous-jacentes induisent de nouveaux changements dans les circuits cérébraux. Il a été remarqué que les maladies psychiatriques liées au stress, comme les idées et tentatives de suicide,<sup>26</sup> la dépression,<sup>27</sup> le trouble de stress post-traumatique,<sup>28</sup> la schizophrénie<sup>29</sup> et les changements subis par le cerveau en raison de la consommation de psychotropes ou d'antipsychotiques provoquaient des modifications épigénétiques.<sup>27</sup> Des études observationnelles menées à l'échelle du génome ont permis de détecter des associations à long terme entre le désavantage pendant l'enfance et le marquage épigénétique à l'échelle du génome, à mi-vie, entre le stress parental vécu pendant la petite enfance et l'augmentation du marquage épigénétique à l'adolescence et entre le statut socioéconomique de l'enfant et la hausse de la transcription des gènes impliqués dans les réactions immunitaires.<sup>30,31,32,33</sup>

### *Variation entre les individus en termes de sensibilité épigénétique*

Un nombre considérable d'études récentes démontre l'existence d'un sous-ensemble d'enfants fragiles, que l'on nomme « enfants orchidées », qui sont plus sensibles aux facteurs environnementaux autant négatifs que positifs par rapport à leurs homologues plus tenaces, que l'on nomme « enfants pissenlits ».<sup>34,35,36,37</sup> Les enfants orchidées présentent les résultats les plus inadaptés mais aussi les plus positifs, en fonction de la nature de leur environnement social. Dans des environnements négatifs, les enfants orchidées présentent un risque accru de troubles du développement, mais dans un environnement positif et de soutien, ils peuvent s'épanouir de manière impressionnante et mieux réussir par rapport à leurs pairs moins sensibles. Les enfants pissenlits, en revanche, sont résistants et peuvent évoluer dans n'importe quelle situation, mais ils ne « fleurissent » pas avec autant de splendeur que les enfants orchidées.

### **Lacunes de la recherche**

Alors que le nombre d'études expérimentales chez l'animal et d'études observationnelles chez l'être humain démontrant un marquage épigénétique supérieur en présence d'adversité lors des premiers stades de développement est en croissance, les résultats ne sont pas homogènes et les différences observées sont souvent faibles. Certains résultats semblent contradictoires par rapport à d'autres données, probablement en raison de facteurs de confusion, comme les proportions des différents types cellulaires mesurées dans le sang périphérique utilisé pour les analyses épigénétiques.<sup>38</sup>

Les modifications épigénétiques reliées à l'adversité seraient, en fait, probablement hautement spécifiques et dépendantes du type et du moment de l'apparition de l'adversité.<sup>39</sup> De plus, une question importante est de savoir si les modifications épigénétiques sont acquises en conséquence de conditions environnementales pendant l'enfance ou liées aux sensibilités sous-jacentes. Par ailleurs, les études menées chez l'être humain montrent des corrélations, mais ne reflètent pas la relation de cause à effet entre l'adversité, les marques épigénétiques et les résultats en termes de comportement et de santé. Des études visant à identifier les facteurs de cause, dans des modèles animal et humain, sont nécessaires.

### **Conclusions**

De plus en plus de données démontrent que des conditions néfastes lors de la petite enfance ont une influence sur le nombre et la position des marques épigénétiques apposées sur la séquence de l'ADN. Les impacts des

expositions précoces à l'adversité et aux stress sur le développement et la santé sont divisés sur le plan socioéconomique, avec des enfants issus de classes sociales inférieures subissant des menaces supérieures et plus sévères pour un développement normatif. Les processus épigénétiques qui altèrent l'expression des gènes ont, presque assurément, un impact sur les états inadaptés liés à l'adversité.

## Implications

Les expériences négatives vécues lors de la petite enfance peuvent laisser des marques de longue durée sur les gènes qui sont impliqués dans les réponses aux stress, les réactions immunitaires et la santé mentale, ce qui souligne l'importance de créer un environnement optimal pour les jeunes enfants, ce pour chacun d'entre eux.

## Références

1. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *Journal of the American Medical Association* 2009;301(21):2252-2259.
2. Hertzman C, Boyce WT. How experience gets under the skin to create gradients in developmental health. *Annual Review of Public Health* 2010;31:329-347.
3. Boyce WT, Sokolowski MB, Robinson GE. Toward a new biology of social adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2012;109(Suppl. 2):17143-17148.
4. Rutter M. Resilience as a dynamic concept. *Development and Psychopathology* 2012;24(2):335-344.
5. Masten AS. Global perspectives on resilience in children and youth. *Child Development* 2014;85(1):6-20.
6. Monk C, Spicer J, Champagne FA. Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: the role of epigenetic pathways. *Development and Psychopathology* 2012;24(4):1361-1376.
7. Weaver IC, Diorio J, Seckl JR, Szyf M, Meaney MJ. Early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression: characterization of intracellular mediators and potential genomic target sites. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004;1024:182-212.
8. Meaney M.J. Epigenetics and the biological definition of gene environment interactions. *Child Development* 2010;81(1):41-79.
9. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biological Psychiatry* 2009;65(9):760-769.
10. Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *Journal of Neuroscience* 2008;28(36):9055-9065.
11. Korosi A, Naninck EF, Oomen CA, Schouten M, Krugers H, Fitzsimons C, Lucassen PJ. Early-life stress mediated modulation of adult neurogenesis and behavior. *Behavioural Brain Research* 2012;227(2):400-409.
12. Provencal N, Suderman MJ, Guillemin C, Massart R, Ruggiero A, et al. The signature of maternal rearing in the methylome in rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. *Journal of Neuroscience* 2012;32(44):15626-15642.
13. Tung J, Barreiro LB, Johnson ZP, Hansen KD, Michopoulos V, Toufexis D, Michelini K, Wilson ME, Gilad Y. Social environment is associated with gene regulatory variation in the rhesus macaque immune system. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2012;109(17):6490-6495.
14. Cole SW, Conti G, Arevalo JM, Ruggiero AM, Heckman JJ, Suomi SJ. Transcriptional modulation of the developing immune system by early life social adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2012;109(50):20578-20583.
15. Kinnally EL, Feinberg C, Kim D, Ferguson K, Leibel R, Coplan JD, John Mann J. DNA methylation as a risk factor in the effects of early life stress. *Brain, Behavior, and Immunity* 2011;25(8):1548-1553.
16. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2008;105(44):17046-17049.
17. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, Slagboom PE, Heijmans BT. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Human Molecular Genetics* 2009;18(21):4046-4053.
18. Naumova OY, Lee M, Kuposov R, Szyf M, Dozier M, Grigorenko EL. Differential patterns of whole-genome DNA methylation in

institutionalized children and children raised by their biological parents. *Development and Psychopathology* 2012;24(1):143-155.

19. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress response. *Epigenetics* 2008;3(2):97-106.
20. Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, Dohrmann K, Schauer M, Meyer A, Elbert T. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational Psychiatry* 2011;1:e21.
21. Romens SE, McDonald J, Svaren J, Pollak SD. Associations between early life stress and gene methylation in children. *Child Development* 2015;86(1):303-309.
22. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience* 2009;12(3):342-348.
23. Sasaki A, de Vega WC, McGowan PO. Biological embedding in mental health: an epigenomic perspective. *Biochemistry and Cell Biology* 2013;91(1):14-21.
24. Ouellet-Morin I, Wong CC, Danese A, Pariante CM, Papadopoulos AS, Mill J, Arseneault L. Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: a longitudinal study of discordant monozygotic twins. *Psychological Medicine* 2013;43(9):1813-1823.
25. Tyrka AR, Price LH, Marsit C, Walters OC, Carpenter LL. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. *PLoS One* 2012;7(1):e30148.
26. Murphy TM, Mullins N, Ryan M, Foster T, Kelly C, et al. Genetic variation in DNMT3B and increased global DNA methylation is associated with suicide attempts in psychiatric patients. *Genes, Brain, and Behavior* 2013;12(1):125-132.
27. Olsson CA, Foley DL, Parkinson-Bates M, Byrnes G, McKenzie M, et al. Prospects for epigenetic research within cohort studies of psychological disorder: a pilot investigation of a peripheral cell marker of epigenetic risk for depression. *Biological Psychology* 2010;83(2):159-165.
28. Mehta D, Klengel T, Conneely KN, Smith AK, Altmann A, et al. Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2013;110(20):8302-8307.
29. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 2007;8(5):355-367.
30. Borghol N, Suderman M, McArdle W, Racine A, Hallett M, et al. Associations with early life socio-economic position in adult DNA methylation. *International Journal of Epidemiology* 2012;41(1):62-74.
31. Essex MJ, Boyce WT, Hertzman C, Lam LL, Armstrong JM, et al. Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child Development* 2013;84(1):58-75.
32. Lam LL, Emberly E, Fraser HB, Neumann SM, Chen E, et al. Factors underlying variable DNA methylation in a human community cohort. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2012;109(Suppl. 2):17253-17260.
33. Powell ND, Sloan EK, Bailey MT, Arevalo JM, Miller GE, et al. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via beta-adrenergic induction of myelopoiesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2013;110(41):16574-16579.
34. Boyce WT, Chesney M, Alkon-Leonard A, Tschann J, Adams S, et al. Psychobiologic reactivity to stress and childhood respiratory illnesses: results of two prospective studies. *Psychosomatic Medicine* 1995;57:411-422.
35. Belsky J. Differential susceptibility to rearing influence: an evolutionary hypothesis and some evidence. In: Ellis BJ, Bjorklund DF, eds. *Origins of the social mind: Evolutionary psychology and child development*. New York: Guilford; 2005:139-163
36. Boyce WT, Ellis BJ. Biological sensitivity to context: I. An evolutionary-developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Development and Psychopathology* 2005;17(2):271-301.
37. Ellis BJ, Boyce WT, Belsky J, Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. Differential susceptibility to the environment: an evolutionary-neurodevelopmental theory. *Development and Psychopathology* 2011;23(1):7-28.
38. Witzmann SR, Turner JD, Meriaux SB, Meijer OC, Muller CP. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor promoter 1(7) in adult rats. *Epigenetics* 2012;7(11):1290-1301.
39. Klengel T, Pape J, Binder EB, Mehta D. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology* 2014;80:115-132.