



# Épigénétique

Mise à jour : Mai 2018

**Éditeur au développement du thème :**

Marla B. Sokolowski, Ph.D., MSRC et W. Thomas Boyce, M.D., Institut canadien de recherches avancées (ICRA),  
Canada

# Table des matières

Synthèse	5
<hr/>	
Interaction gènes-environnement et processus épigénétiques	9
MARLA B. SOKOLOWSKI, PH.D., MSRC, W. THOMAS BOYCE, M.D., NOVEMBRE 2017	
<hr/>	
Relations entre l'épigénétique et l'adversité pendant l'enfance et le risque pour le développement	16
MARLA B. SOKOLOWSKI, PH.D., MSRC, W. THOMAS BOYCE, M.D., NOVEMBRE 2017	
<hr/>	
Biologie de l'épigénome	24
MARLA B. SOKOLOWSKI, PH.D., MSRC, W. THOMAS BOYCE, M.D., NOVEMBRE 2017	
<hr/>	
L'épigénétique et le rôle de la période de développement	31
MARLA B. SOKOLOWSKI, PH.D., MSRC, W. THOMAS BOYCE, M.D., NOVEMBRE 2017	
<hr/>	
Épigénétique : commentaires sur les articles de Sokolowski et Boyce	37
JEFFREY M. CRAIG, PH.D., MAI 2018	
<hr/>	

# Thème financé par

**CIFAR**  
CANADIAN  
INSTITUTE  
FOR  
ADVANCED  
RESEARCH

**ICRA**  
INSTITUT  
CANADIEN  
DE  
RECHERCHES  
AVANCÉES

---

# Synthèse

## Est-ce important?

L'épigénétique comportementale et sociale est une nouvelle science en voie de révolutionner la compréhension de notre développement. La génétique est l'étude des mécanismes de transmission de génération en génération de nos caractères par l'intermédiaire de l'ADN. La particule « épi » provient du grec qui signifie « au-dessus de ». Les processus épigénétiques placent des marques sur l'ADN ou à proximité, dont certaines peuvent modifier la quantité de matériel (ARN et protéines) produite par les gènes.

On pense que l'épigénétique régule le développement du cerveau ainsi que son fonctionnement, deux éléments essentiels pour l'apprentissage, le comportement et la santé.

L'un des objectifs cruciaux de l'épigénétique comportementale est de comprendre comment les marques épigénétiques peuvent modifier l'expression des gènes, et ainsi, les voies de développement : les comportements physiques, sociaux et émotionnels, les démarches d'apprentissage et de réflexion, la communication et le langage. Les modifications apportées à la façon dont nous nous développons peuvent varier de adapté (positif et fonctionnel) à inadapté (négatif et dysfonctionnel).

Les modifications épigénétiques déclenchées par les expériences négatives vécues pendant l'enfance mènent généralement à des comportements inadaptés. Ces modifications peuvent se produire lors de la petite enfance, pendant l'enfance et même à l'âge adulte. Elles se déroulent dans nos cellules et peuvent avoir un effet considérable sur la santé mentale et physique à long terme.

Des études récentes ont établi une relation entre, d'une part, la maltraitance et la négligence de l'enfant, tout comme le maintien du stress, et, d'autre part, le comportement antisocial, la dépression et les risques de suicide. D'autres études ont démontré que les expériences négatives vécues pendant l'enfance pouvaient augmenter les risques de maladie mentale, de résultats scolaires plus faibles et de maladie chronique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si certaines modifications épigénétiques peuvent être transmises à la descendance.

En découvrant comment nos gènes (les séquences de notre ADN) et notre environnement (nos expériences) peuvent s'influencer mutuellement, l'épigénétique promet de révéler son impact sur le développement, le comportement et le bien-être des individus. Les chercheurs souhaitent également déterminer s'il est possible d'identifier les enfants à risque et de prévenir ou d'inverser les résultats négatifs par des interventions ou des traitements médicamenteux.

## **Que savons-nous?**

L'environnement et nos expériences influencent nos gènes et notre développement.

Chez l'enfant, les environnements caractérisés par le soin, la stabilité et le soutien aident à édifier les bases solides du développement cérébral, de la santé à long terme, de l'apprentissage et des développements sociaux et émotionnels. Les relations avec les adultes (parents, grands-parents, gardiennes, enseignants et bien plus) sont au cœur de ces environnements.

De manière analogue, les conditions environnementales néfastes et les relations avec les adultes qui incluent la pauvreté, la maltraitance, la négligence, le stress et le traumatisme peuvent également altérer l'expression des gènes impliqués dans le développement et la régulation du système nerveux. En effet, ces caractéristiques peuvent avoir un impact négatif sur le développement cérébral de l'enfant, ses réactions face au stress et ses risques de développer des maladies et d'autres difficultés. Les risques et les effets des expériences négatives vécues pendant l'enfance constituent les facteurs les plus élevés de vivre proche ou sous le seuil de pauvreté.

Bien que l'expression des gènes soit régulée par de nombreux mécanismes moléculaires, les processus épigénétiques offrent un regard nouveau sur comment et dans quelles conditions sociales les gènes et l'environnement interagissent.

Des données provenant de diverses études suggèrent que les modifications épigénétiques induisent de nouveaux changements dans les circuits cérébraux. Par exemple, des troubles psychiatriques associés au stress, comme les idées suicidaires, les tentatives de suicide, la dépression, le trouble de stress post-traumatique, la schizophrénie et les changements subis par le cerveau en raison de la consommation de psychotropes ou d'antipsychotiques ont provoqué des modifications épigénétiques.

De plus en plus d'études indiquent que le nombre de marques génétiques présentes sur les séquences de l'ADN augmente avec le nombre d'expériences négatives vécues par l'enfant.

Des études mettent par ailleurs la lumière sur comment les différences entre les individus en termes de sensibilité épigénétique influencent les enfants exposés aux stress néfastes. Une telle compréhension pourrait permettre d'expliquer les troubles associés au stress, la résilience, la vulnérabilité et pourquoi les problèmes de santé ont un impact différent selon l'individu.

Les études d'épigénétique comportementale permettent de mieux comprendre les périodes de développement. Les périodes critiques sont celles pour lesquelles la présence ou l'absence d'expériences ou d'expositions importantes peut modifier le circuit cérébral. Les périodes sensibles correspondent à des intervalles de développement lorsque le cerveau est particulièrement répondant à de telles expériences. Elles s'ouvraient et se fermentaient graduellement et requièrent la plasticité du cerveau en fonction de l'expérience pendant des phases définies de l'enfance.

Le cerveau en cours de développement est fragile. Des « déclencheurs » et des « freins » moléculaires peuvent ouvrir et fermer les opportunités propices à la plasticité cérébrale au cours du temps. Ces résultats, parmi d'autres, ont changé fondamentalement la vision de la plasticité cérébrale.

Une compréhension toute récente indique que le cerveau présente une plasticité naturelle et que, lors de son développement normal, cette plasticité est supprimée, sauf lorsque les périodes critiques sont ouvertes. Ces périodes peuvent être comparées à des « fenêtres » d'opportunité au cours desquelles le cerveau est sculpté par l'expérience. Les périodes critiques et sensibles s'ouvrent et se ferment au fur et à mesure que le circuit du cerveau s'établit.

Les processus épigénétiques pourraient également transmettre les risques et les troubles de génération en génération, bien que de plus amples études soient nécessaires dans ce domaine. Les risques et les facteurs de protection peuvent être transmis des parents à leurs enfants par des facteurs de nature comportementale et/ou sociale, ou probablement par l'intermédiaire des marques épigénétiques héréditaires.

## **Que peut-on faire?**

D'autres études d'épigénétique sont requises, mais il est évident que les expériences négatives vécues par l'enfant peuvent avoir un impact sur les gènes qui participent aux réactions au stress, à l'immunité et à la santé physique comme mentale. Il est important que chaque enfant vive dans un environnement bienveillant, stable et stimulant et qu'il entretienne des relations de ce type avec les adultes.

---

# Interaction gènes-environnement et processus épigénétiques

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

En découvrant comment les gènes et l'environnement s'influencent mutuellement au niveau moléculaire, l'épigénétique promet de révéler comment la susceptibilité et les conditions sociales des individus collaborent pour dicter les différences entre les individus en termes de développement, de comportement et de bien-être chez l'enfant. De plus en plus de données démontrent que les interactions entre les prédispositions génétiques et l'adversité pendant l'enfance sont associées à la mise en place de problèmes liés à la santé neuro-développementale.

Le présent rapport décrit les différents domaines liés à l'interaction gènes-environnement et examine les récents résultats de recherche relevant des études observationnelles et de population conduites chez l'être humain, ainsi que des études expérimentales menées chez le singe.

## Sujet

Il existe au moins trois catégories de processus où les voies de développement sont altérées par les interactions entre les gènes/l'expression des gènes et l'environnement et ont un impact sur la santé mentale et le bien-être. Tout d'abord, il existe une corrélation entre les gènes et l'environnement, caractérisée par une prédisposition génétique en termes de sélection, de modification et de création de catégories d'expériences : par exemple, un enfant présentant des inhibitions comportementales a tendance à choisir des environnements moins difficiles ou moins intenses sur le plan social. Deuxièmement, les gènes et l'environnement peuvent s'influencer mutuellement, de manière réciproque. Par exemple, il existe des cas où les variations génétiques deviennent visibles uniquement en présence de conditions environnementales particulières. À l'opposé, dans certains exemples, les influences environnementales se manifestent uniquement

chez les individus porteurs d'un variant génétique particulier (un génotype). La troisième catégorie d'interactions implique des processus épigénétiques lors desquels des signaux environnementaux marquent l'ADN et peuvent modifier la transcription et l'expression des gènes dans certains cas. Ces processus sont présentés plus en détail dans le premier article de ce chapitre.<sup>2</sup>

L'exploration de ces trois domaines relatifs à l'interaction gènes-environnement est actuellement un domaine d'intérêt et prolifique de recherche en sciences sociales et biomédicales qui permettrait d'élucider les aspects les plus mystérieux de l'expérience humaine ; comment la susceptibilité et les conditions sociales des individus interagissent-elles aux niveaux comportemental, physiologique, neural, cellulaire et moléculaire pour déclencher et maintenir des différences individuelles en termes de développement, du comportement et de la santé, et conduisent parfois à des perturbations?

## **Problème**

L'expression des gènes est contrôlée par de nombreux mécanismes moléculaires. La recherche de pointe cherche à dévoiler de quelle façon l'épigénétique participe à l'interaction entre les gènes/l'expression des gènes et l'environnement, et ses conséquences sur le développement du cerveau, le comportement et le bien-être.

## **Contexte de la recherche**

Bien que soupçonnée depuis longtemps, cela fait seulement environ une dizaine d'années que des rapports démontrent l'association entre les processus épigénétiques et les résultats à long terme au niveau du développement et de la santé, chez l'être humain. Des études menées en 2002 et en 2003 ont mis en évidence des liens statistiquement significatifs entre les conditions environnementales de l'enfance (comme, la maltraitance et les événements stressants de la vie de l'enfant) et le variant génétique des individus pour prévoir le comportement antisocial, la dépression et le risque de suicide.<sup>3,4</sup>

La quantité d'études à ce sujet étant de plus en plus substantielle et les données émanant d'un grand nombre d'études ayant été analysées conjointement en méta-analyses, les chercheurs disposent dorénavant de preuves solides de ces interactions. Par exemple, une synthèse conduite en 2010 de 40 études portant sur les interactions gènes-environnement impliquant le gène codant pour le transporteur de la sérotonine ont révélé de forts liens entre la sensibilité et des

environnements stressants et négatifs,<sup>5</sup> et une synthèse menée en 2011 de 54 études a permis de démontrer de manière solide que le gène du transporteur de la sérotonine 5HTTLPR intervient dans la modération de la relation entre le stress et la dépression.<sup>6</sup>

## **Récents résultats de recherche**

De nouvelles données probantes continuent de s'accumuler, démontrant que les interactions environnementales avec les gènes ont un impact sur le neuro-développement précoce chez l'être humain.

### *Études observationnelles*

Un groupe de chercheurs a récemment rapporté une interaction entre le gène du récepteur de la dopamine de la mère, DRD4, et les signalements de stress prénatal avec une prédiction du risque que son enfant développe des comportements antisociaux, comme le trouble des conduites ou le trouble oppositionnel avec provocation, tôt dans l'adolescence.<sup>7</sup> Dans une autre étude, des chercheurs, dans le cadre du projet Bucharest Early Intervention Project (projet d'intervention précoce de Bucarest, <http://www.bucharestearlyinterventionproject.org/>), ont identifié une interaction gènes-environnement chez des enfants placés en établissement et porteurs des allèles responsables du maintien de deux neurotransmetteurs, la dopamine et la noradrénaline, à des taux normaux. La baisse du taux de ces neurotransmetteurs a été impliquée dans le risque de dépression majeure. Dans une autre étude, l'adversité pendant l'enfance de la mère, mesurée avec un questionnaire des traumatismes pendant l'enfance, était associée au variant du gène PRKG1 ayant un impact sur la sensibilité de la mère envers son bébé. Un variant a protégé ces mères de l'adversité pendant l'enfance, alors que l'autre, non. Ce gène, par interaction avec l'environnement, s'est répliqué en deux cohortes.<sup>8</sup> Pour finir, des chercheurs ont examiné les données obtenues chez des jumeaux, dans le cadre de l'étude Early Childhood Longitudinal Study (étude longitudinale chez la petite enfance, <https://nces.ed.gov/ecls/>) et ont découvert que la variabilité génétique contribuait à l'habileté cognitive, mais de manière dépendante des interactions réciproques et modérées sur le plan du développement entre les enfants et leur environnement et que les enfants bénéficiant d'un statut socioéconomique supérieur dans leur foyer présentaient des résultats significativement supérieurs à l'âge de 2 ans.

Dans des études conduites chez le macaque rhésus, des chercheurs ont démontré que les premières conditions d'élevage, soit avec la mère, soit avec des groupes composés de pairs,

interagissaient avec le gène codant pour le transporteur de la sérotonine. Cette interaction avait un impact observable et prévisible sur la synthèse des hormones de stress, lors du stress de séparation.<sup>9</sup> De plus, cette interaction semblait se produire également chez les singes « normaux » dont le statut relatif à la dominance sociale au cours du développement agissait de concert avec le gène du transporteur de la sérotonine et permettait de prédire la période de maturation sexuelle : les femelles dominées porteuses d'au moins un exemplaire du promoteur modifié présentaient des retards de maturation sexuelle.<sup>10</sup>

### *Processus épigénétiques au niveau de la population*

L'une des découvertes récentes les plus intrigantes est que les processus épigénétiques peuvent influencer le développement de populations spécifiques, chez l'être humain. Par exemple, une relation a été établie entre la maltraitance des enfants et la mauvaise régulation de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS)<sup>11</sup> (un ensemble complexe d'interactions entre les glandes endocrines qui synthétisent les hormones visant à réguler des processus physiologiques, y compris le stress, l'humeur, la sexualité, la digestion, le système immunitaire et le stockage d'énergie), la stimulation des voies de signalisation inflammatoire,<sup>12</sup> et les modifications à long terme des structures neuronales sensibles au stress.<sup>13</sup>

Une étude portant sur plus de 200 nouveau-nés à Singapour a mis en évidence que plus de 1 400 régions du génome présentaient une grande variabilité au niveau du marquage épigénétique entre les individus et que 75 % de la variabilité mesurée pour la méthylation de l'ADN résultaient des variants génétiques en interaction avec des facteurs environnementaux, notamment, le tabagisme maternel, la dépression maternelle, l'indice de poids corporel maternel, le poids à la naissance et l'âge gestationnel. À elle seule, la variation génétique représentait 25 % de la variation de la méthylation. Par conséquent, la relation entre la variation de la méthylation, la séquence de l'ADN et l'exposition à différents environnements est complexe.<sup>14</sup>

Pour finir, des chercheurs ont démontré récemment que les populations étaient hautement divergentes chez l'être humain, impliquant des différences dans les fréquences des codes génétiques sous-jacents et des interactions gènes-environnement. Une série d'études a examiné plus de 14 000 gènes, dans 180 lignées cellulaires distinctes provenant d'échantillons de populations européennes et africaines. Des chercheurs ont identifié des différences entre les populations dans la méthylation de l'ADN pour plus du tiers des gènes et ont constaté que la majorité de ces différences étaient attribuables à des différences entre les nombres de variants

généétiques sous-jacents.<sup>15</sup> D'autres chercheurs ont mis en évidence des différences épigénétiques similaires entre les populations.<sup>16,17,18</sup>

## **Lacunes de la recherche**

Jusqu'à présent, nous manquons de données expliquant la relation entre les gènes et l'environnement dans les populations humaines. Le nombre considérable de gènes et de variables environnementales et leurs interactions compliquent fortement la conception des plans expérimentaux des études conduites chez l'être humain. Les relations de cause à effet entre les variants d'ADN candidats et leurs interactions avec les modifications épigénétiques dans des conditions environnementales néfastes peuvent être étudiées dans des modèles chez l'animal.

À l'avenir, l'utilisation de l'informatique permettant d'employer des techniques mathématiques de modélisation de pointe devrait permettre de surmonter ces difficultés et d'avancer dans ce domaine. Les indices de risque associés aux phénotypes,<sup>19</sup> les caractéristiques que l'on peut observer et les traits de développement, ainsi que les modèles mathématiques relatifs aux études d'association menées à l'échelle du génome pourraient un jour offrir davantage de réponses que les études simples peuvent fournir actuellement.<sup>20</sup> La marche à suivre consistera à examiner la façon dont les gènes interagissent pour former un réseau qui additionne ou multiplie les effets conduisant à des troubles du développement.<sup>21</sup>

## **Conclusions**

L'interaction gènes-environnement est devenue un élément prometteur à l'origine des études consacrées aux diverses voies de développement et à l'apparition d'états inadaptés, y compris les troubles mentaux. L'expression des gènes est contrôlée par de multiples mécanismes moléculaires, toutefois les études axées sur les processus épigénétiques apportent une approche innovante sur comment et sous quelles conditions l'interaction entre les gènes/l'expression des gènes et l'environnement se produit.

## **Implications**

L'adversité ou l'enrichissement pendant l'enfance ont un grand impact qui perdure tout au long de la vie. Les interactions gènes-environnement entre les variants spécifiques des gènes et les environnements sociaux à risque dès la petite enfance pourraient être associées aux différences au niveau des processus épigénétiques, expliquant les variations entre les individus dans

l'expression des gènes liés aux troubles neuro-développementaux. À l'avenir, les modifications au niveau des marques épigénétiques en réponse à une intervention pourraient également apporter des biomarqueurs utiles à l'évaluation de l'efficacité de cette intervention.

## Références

1. Boyce WT, Kobor MS. Development and the epigenome: the 'synapse' of gene-environment interplay. *Developmental Science* 2014;18:1:1-23.
2. Sokolowski MB, Boyce WT. Biologie de l'épigénome. Dans: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. Sokolowski MB, Boyce WT, éd. thème. *Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants* [en ligne]. <http://www.enfant-encyclopedie.com/epigenetique/selon-experts/biologie-de-lepigénome>. Publié : Octobre 2017. Consulté le 17 novembre 2017.
3. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002;297(5582):851-854.
4. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-389.
5. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *American Journal of Psychiatry* 2010;167:509-527.
6. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives in General Psychiatry* 2011;68(5):444-454.
7. Zohsel K, Buchmann AF, Blomeyer D, Hohm E, Schmidt MH, Esser G, Brandeis D, Banaschewski T, Laucht M. Mothers' prenatal stress and their children's antisocial outcomes – a moderating role for the Dopamine D4 Receptor (DRD4) gene. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2014;55(1):69-76.
8. Sokolowski HM, Vasquez OE, Unternaehrer E, Sokolowski DJ, Biergans SD, Atkinson L, Gonzalez A, Silveira PP, Levitan R, O'Donnell KJ, Steiner M, Kennedy J, Meaney MJ, Fleming AS, Sokolowski MB, On behalf of the MAVAN and Toronto Longitudinal Cohort research teams. The *Drosophila* foraging gene human orthologue PRKG1 predicts individual differences in the effects of early adversity on maternal sensitivity. *Cognitive Development* 2017;42:62-73.
9. Barr CS, Newman TK, Shannon C, Parker C, Dvoskin RL, Becker ML, Schwandt M, Champoux M, Lesch KP, Goldman D, Suomi SJ, Higley JD. Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques. *Biological Psychiatry* 2004;55(7):733-738.
10. Wilson ME, Kinkead B. Gene-environment interactions, not neonatal growth hormone deficiency, time puberty in female rhesus monkeys. *Biology of Reproduction* 2008;78(4):736-743.
11. Tarullo AR, Gunnar MR. Child maltreatment and the developing HPA axis. *Hormones and Behavior* 2006;50(4):632-639.
12. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2007;104(4):1319-1324.
13. 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.
14. Teh AL, Pan H, Chen L, Ong ML, Dogra S, et al. The effect of genotype and in utero environment on inter-individual variation in neonate DNA methylomes. *Genome Research* 2014;24(7):1064-1074.
15. Fraser HB, Lam LL, Neumann SM, Kobor MS. Population-specificity of human DNA methylation. *Genome Biology* 2012;13(2):R8.

16. Adkins RM, Krushkal J, Tylavsky FA, Thomas F. Racial differences in gene-specific DNA methylation levels are present at birth. *Birth Defects Research: Part A, Clinical and Molecular Teratology* 2011;91(8):728-736.
17. Heyn H, Moran S, Hernando-Herraez I, Sayols S, Gomez A, Sandoval J, Monk D, Hata K, Marques-Bonet T, Wang L, Esteller M. DNA methylation contributes to natural human variation. *Genome Research* 2013;23(9):1363-1372.
18. Moen EL, Zhang X, Mu W, Delaney SM, Wing C, McQuade J, Myers J, Godley LA, Dolan ME, Zhang W. Genome-wide variation of cytosine modifications between European and African populations and the implications for complex traits. *Genetics* 2013;194(4):987-996.
19. Rietveld CA, Medland SE, Derringer J, Yang J, Esko T, et al. GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment. *Science* 2013;340(6139):1467-1471.
20. Marigorta UM, Gibson G. A simulation study of gene-by-environment interactions in GWAS implies ample hidden effects. *Frontiers in Genetics* 2014;5:225.
21. Gratten J, Wray NR, Keller MC, Visscher PM. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nature Neuroscience* 2014;17(6):782-790.

# 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 liées 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.

# Biologie de l'épigénome

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

L'épigénétique comportementale et sociale, un nouveau domaine scientifique, est sur le point de révolutionner notre compréhension du développement de l'être humain. Nous décrivons, ici, la biologie de l'épigénome et les derniers résultats portant sur les processus épigénétiques qui ont un impact sur l'expression des gènes, dès le stade embryonnaire.

## Sujet

L'ADN siège dans le noyau des cellules, de manière analogue aux livres d'une étagère de bibliothèque, attendant d'être ouvert, lu et transcrit afin de révéler les instructions requises à la fabrication des substances que notre organisme nécessite pour vivre.<sup>1</sup> Le mot « épigénétique » est composé du terme « génétique » et de la racine grecque « épi » qui signifie « au-dessus de ». Il existe de nombreux types de mécanismes épigénétiques : notamment, la méthylation de l'ADN, la modification des histones et la régulation de l'expression des gènes par des molécules d'ARN de petite taille ne codant pas pour des protéines (ARN non codant, ARNnc). L'épigénétique est une science qui examine les processus qui marquent l'ADN et peuvent modifier l'expression des gènes sans modifier la séquence sous-jacente de l'ADN.<sup>2</sup> L'épigénétique a une longue histoire en recherche sur le développement. On sait que ses contributions sur la régulation des gènes jouent un rôle sur la différenciation des cellules en différents types de cellules au cours du développement embryonnaire.<sup>3</sup>

## Problème

L'un des objectifs de recherche dans ce domaine est de comprendre comment les modifications dans l'épigénome peuvent contribuer aux voies de développement suivies par un enfant. La gamme des voies de développement varie de adaptatif à inadapté. Les modifications épigénétiques peuvent avoir des conséquences sur le bien-être de l'enfant, à la fois sur ses

développements cognitif et socio-émotionnel, et sur sa santé mentale et physique.

## **Contexte**

Le terme épigénétique a été utilisé en 1869 par le biologiste et anthropologue français Armand de Quatrefages qui a écrit : « Aujourd’hui, j’admets, comme tous, la doctrine de l’épigénèse. Chaque œuf normal qui donne naissance à un individu anormal est influencé par des agents externes, quels qu’ils soient ; c’est ce que j’appelle l’action du milieu. »<sup>4</sup> L’épigénétique a ensuite été utilisée dans un contexte développemental par Conrad Waddington qui a suggéré que le développement de l’embryon se déroulait par ce qu’il a nommé « le paysage épigénétique ».<sup>5</sup> Son modèle a illustré les différentes voies de développement qu’une cellule indifférenciée peut emprunter pour se différencier (afin de devenir, par exemple, une cellule nerveuse ou hépatique). Par métaphore, il compare les cellules à des balles dévalant une colline. Chaque balle ralentit dans les sillons de la pente et s’arrête aux points les plus creux. Ces points creux correspondent aux types de tissus dans lesquels chaque cellule peut éventuellement évoluer, sa destinée cellulaire. La forme du paysage (les contours de la colline) est une conséquence des interactions entre les gènes de l’embryon et l’environnement. Cette métaphore a mis en relief comment la régulation des gènes module le développement. Bien que les connaissances de la biologie moléculaire et des interactions gènes-environnement étaient quasiment inexistantes à cette période, le point de vue de Waddington demeure en vigueur à ce jour. Des études récentes en épigénétique ont permis d’identifier les processus moléculaires impliqués dans le développement et la différenciation cellulaire.

Après la différenciation cellulaire, de nombreux changements supplémentaires se produisent au niveau du développement pré- et post-natal par des interactions entre les gènes et l’environnement. L’épigénétique comportementale et sociale, un nouveau sous-domaine de l’épigénétique, étudie comment nos expériences participent à notre biologie.<sup>6</sup>

## **Récents résultats de recherche**

### *Processus épigénétiques*

Trois processus épigénétiques de modification de l’expression des gènes sont ici décrits. Le premier, la méthylation de l’ADN, est le plus étudié chez les mammifères. La méthylation de l’ADN correspond à une modification de la structure de l’ADN. Elle ajoute des marques à l’ADN, qui selon leur emplacement sur la séquence de l’ADN, peuvent modifier l’expression des gènes, c’est-à-dire

la quantité d'ARN messagers (ARNm) produits par les gènes. La régulation des gènes est également un phénomène important dans la détermination de quels gènes sont exprimés (c'est-à-dire le moment et l'emplacement) lors du développement d'un organisme. Les scientifiques ont découvert récemment que la méthylation de l'ADN est réversible.<sup>7</sup>

Le deuxième processus est la modification des histones. Les histones sont des protéines qui servent à enrouler les brins d'ADN en des groupes d'unités, comme des perles sur un collier. Les marques chimiques réversibles peuvent modifier des sections spécifiques des histones, entraînant le dépliement de l'ADN compacté, ce qui facilite la transcription et l'expression des gènes, ou la condensation de l'ADN, ce qui complique leur transcription et leur expression. Les chercheurs ont récemment proposé une théorie au sujet du « langage des histones », où les différentes combinaisons de modifications des histones dicteraient certains processus associés au stockage et au rappel des souvenirs et seraient responsables des comportements liés aux déficits cognitifs, à la schizophrénie et à la dépression.<sup>8,9</sup> En outre, des études récentes ont démontré la possibilité d'inverser les changements cérébraux dus à la modification des histones d'un gène spécifique connu pour être associé au stress chronique d'origine médicamenteuse (un antidépresseur).<sup>10</sup>

Les molécules d'ARNm véhiculent les instructions « gravées » sur l'ADN pour synthétiser les protéines. Un troisième processus épigénétique nouvellement découvert implique l'ARN non codant (ARNnc) de petite taille qui interfère avec l'expression de gènes spécifiques en favorisant la compaction de l'ADN ou en provoquant la dégradation de l'ARN messager transcrit.<sup>11</sup> Il a été montré que les molécules d'ARNnc étaient présentes en grande quantité dans le cerveau. Les processus épigénétiques de marquage par l'ARNnc ont été associés à plusieurs troubles cognitifs et comportementaux, le syndrome de l'X fragile, par exemple.

Ces trois processus épigénétiques (méthylation de l'ADN, modification des histones et ARNnc) ne fonctionnent pas totalement indépendamment les uns des autres. Des études récentes ont permis de découvrir que la méthylation de l'ADN favorisait l'apposition d'autres substances sur le site qui diminue la modification des histones, et que ces deux processus interagissaient ensuite pour inhiber la transcription des gènes. La modification des histones peut également supprimer la méthylation de l'ADN avoisinant. Aussi, les petits brins d'ARNnc et la méthylation de l'ADN peuvent influencer mutuellement leur présence et leur impact.<sup>12</sup>

*Différenciation épigénétique des cellules lors de l'embryogenèse*

Les premières étapes du développement embryonnaire dépendent d'une programmation épigénétique critique qui se déroule lors des premiers stades de la différenciation et du développement cellulaires.<sup>13</sup> Avant la fécondation, l'ovocyte et le spermatozoïde subissent des processus épigénétiques de remodelage complexes de grande ampleur.<sup>14</sup> Les modifications épigénétiques qui marquent un spermatozoïde ou un ovocyte peuvent conduire à une seule copie des gènes parentaux exprimés et cet impact a été observé chez environ 400 gènes humains. Après la conception, un processus épigénétique de calibration hautement régulé prend place, ayant un impact sur l'expression de 20 000 à 25 000 gènes codant pour des protéines.<sup>2</sup>

## **Lacunes de la recherche**

### *Neuro-développement, variation dynamique et épigénétique*

Le développement du cerveau chez les mammifères nécessite la coordination précise d'une séquence d'événements de régulation des gènes, dont certains sont épigénétiques, afin de créer et de positionner dans l'espace les neurones et les cellules gliales.<sup>2</sup> Dans le cerveau, la régulation épigénétique peut également influencer un ensemble de fonctions neurales complexes, comme la formation de la mémoire, l'apprentissage et la calibration du circuit de réponse aux stress.<sup>15</sup> Les mécanismes d'origine impliqués dans les relations entre les marques épigénétiques, ainsi que les mécanismes de développement et de fonctionnement du cerveau restent à élucider.

Il a été montré que les changements à grande échelle et locaux dans la méthylation de l'ADN et les modifications des histones se déroulaient à des étapes clés du développement normal du cerveau<sup>16,17</sup> et étaient associés à des troubles spécifiques du développement et de la santé mentale.<sup>18,19,20</sup> Les trois processus de l'épigénétique peuvent expliquer les différences entre les hommes et les femmes concernant la susceptibilité envers différentes formes de psychopathologie.<sup>21,22</sup> Les chercheurs ont également mis en évidence une corrélation entre des marques épigénétiques distinctes dans des centaines de loci de gènes, chez des patients souffrant du trouble du spectre de l'autisme ou d'autres syndromes neuro-développementaux.<sup>23,24</sup> Les processus épigénétiques pourraient également expliquer pourquoi les enfants atteints du syndrome de Down ne présentent pas, comme prévu, une expression supérieure à 50 pour cent de la triplication du chromosome,<sup>21</sup> indiquant que la cooccurrence des déficits cognitifs pourrait être d'origine épigénétique et serait, par conséquent, modifiable par des interventions médicamenteuses ciblées.

## *Enjeux de la recherche*

Les chercheurs qui étudient l'épigénome humain sont confrontés à des enjeux considérables. La plupart du temps, les marques épigénétiques ne sont pas associées à des modifications de l'expression des gènes. Les modifications au niveau de l'expression des gènes peuvent résulter de nombreux mécanismes, dont seulement une portion implique des modifications épigénétiques. L'épigénome peut activer ou désactiver l'expression des gènes en réponse à des signaux et des conditions environnementaux. Des types tissulaires différents présentent des profils épigénétiques distincts. Ainsi des conclusions ne peuvent pas être établies d'un type tissulaire à l'autre avec certitude. Par exemple, les états épigénétiques dans les cellules cérébrales ne sont pas les mêmes que ceux que l'on retrouve dans les cellules épithéliales de la joue. Certains types tissulaires semblables au tissu du cerveau sont uniquement disponibles sur une base post-mortem, ainsi les études menées à grande échelle doivent être basées sur un tissu de substitution. La majorité des études consacrées à la relation entre l'épigénome et l'expérience, conduites chez l'animal et l'être humain, montrent une corrélation plutôt qu'une relation de cause à effet ; les études à venir doivent viser la prise en compte de ces corrélations au niveau des causalités. Jusqu'à présent, il a été plus facile de cibler l'étude de la méthylation de l'ADN. Il reste par conséquent beaucoup à découvrir à propos des fonctions des autres processus épigénétiques de marquage.

## **Conclusions**

L'épigénome peut altérer l'expression des gènes sans modifier la séquence de l'ADN sous-jacent. Il est responsable de la différenciation cellulaire lors des premières étapes du développement embryonnaire. Les expériences et les expositions environnementales, particulièrement en début de vie, peuvent conduire à l'ajout ou au retrait de marques épigénétiques, ce qui régulerait le neuro-développement responsable de l'apprentissage, du comportement et des risques de troubles de santé mentale.

## **Implications**

En raison des découvertes récentes stipulant que les processus épigénétiques sont réversibles et démontrant des mécanismes possibles de plasticité au niveau du développement,<sup>7</sup> les chercheurs travaillent sur l'élaboration de médicaments ciblant le traitement du stress chronique,<sup>9</sup> du cancer et des troubles neurologiques et psychiatriques.<sup>24</sup>

## Références

1. Champagne FA, Mashoodh R. Genes in Context: Gene-Environment Interplay and the Origins of Individual Differences in Behaviour. *Current Directions in Psychological Science* 2009;18(3):127-131.
2. Meaney MJ. Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions. *Child Development* 2010;81(1):41-79.
3. Waddington CH. Genetic assimilation. *Advances in Genetics* 1961;10:257-290.
4. Quatrefages A. Débats du 16 juillet 1863 de la Société d'Anthropologie de Paris. *Bulletins et mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris* 1863;4:378-383.
5. Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature* 1942;150(3811):563-565.
6. Boyce WT, Robinson GE, Sokolowski MB. Toward a new biology of social adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012;109(Suppl 2):17143-17148.
7. Wu H, Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell* 2014;156(1-2):45-68.
8. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000;403(6765):41-45.
9. Bridi M, Abel T. Histone modifications in the nervous system and neuropsychiatric disorders. In: Sweatt JD, Meaney M, Nestler EJ, Akbarian S, eds. *Epigenetic regulation in the nervous system: Basic mechanisms and clinical impact*. London: Elsevier; 2013:35-67.
10. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *Journal of Neuroscience* 2002;22(8):3251-3261.
11. Mattick JS. RNA as the substrate for epigenome- environment interactions: RNA guidance of epigenetic processes and the expansion of RNA editing in animals underpins development, phenotypic plasticity, learning, and cognition. *Bioessays* 2010;32(7):548-552.
12. Klengel T, Pape J, Binder EB, Mehta D. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology* 2014;80:115-132.
13. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nature Reviews Genetics* 2013;4(3):204-220.
14. Strachan T, Read A. *Human molecular genetics*. New York: Garland; 2011.
15. Lister R, Mukamel EA, Nery JR, Urich M, Puddifoot CA, et al. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science* 2013;341(6146):1237905.
16. Shulha HP, Cheung I, Guo Y, Akbarian S, Weng Z. Coordinated cell type-specific epigenetic remodeling in prefrontal cortex begins before birth and continues into early adulthood. *PLoS Genetics* 2013;9(4):e1003433.
17. Champagne FA. Early adversity and developmental outcomes: interaction between genetics, epigenetics, and social experiences across the life span. *Perspectives on Psychological Science* 2010;5(5):564-574.
18. Toyokawa S, Uddin M, Koenen KC, Galea S. How does the social environment 'get into the mind'? Epigenetics at the intersection of social and psychiatric epidemiology. *Social Science & Medicine* 2012;74(1):67-74.
19. Kofink D, Boks MP, Timmers HT, Kas MJ. Epigenetic dynamics in psychiatric disorders: environmental programming of neurodevelopmental processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2013;37:831-845.
20. Qureshi IA, Mehler MF. Genetic and epigenetic underpinnings of sex differences in the brain and in neurological and psychiatric disease susceptibility. *Progress in Brain Research* 2010;186:77-95.
21. Hodes GE. Sex, stress, and epigenetics: regulation of behavior in animal models of mood disorders. *Biology of Sex Differences* 2013;4(1):1.

22. Shulha HP, Cheung I, Whittle C, Wang J, Virgil D, et al. Epigenetic signatures of autism: trimethylated H3K4 landscapes in prefrontal neurons. *Archives of General Psychiatry* 2012;69(3):314-324.
23. Berko ER, Suzuki M, Beren F, Lemetre C, Alaimo CM, et al. Mosaic epigenetic dysregulation of ectodermal cells in autism spectrum disorder. *PLoS Genetics* 2014; 10(5):e1004402.
24. Bojang P Jr, Ramos KS. The promise and failures of epigenetic therapies for cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews* 2014;40(1):153-169.

# L'épigénétique et le rôle de la période de 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

Les effets de l'expérience changent de manière dynamique au cours de la vie, particulièrement lors des premières années, où les périodes critiques et sensibles s'ouvrent et se ferment alternativement. Les effets de l'expérience sont également transmis de génération en génération. Le présent rapport explique comment les changements provoqués par les expositions physiques et psychologiques néfastes chez les parents peuvent être transmis aux générations futures, altérant les risques de troubles mentaux et de comportement inadapté encourus par les enfants.<sup>1</sup>

## Sujet

En psychologie du développement, les périodes critiques sont définies par celles pour lesquelles la présence ou l'absence d'expériences ou d'expositions importantes entraîne des changements irréversibles dans le circuit cérébral. On pense que les périodes critiques sont régulées dans le temps de manière nette et qu'elles peuvent être comparées à une fenêtre d'opportunités ouverte à des expériences spécifiques qui s'ouvre, puis se ferme après un certain temps. À l'opposé, les périodes sensibles correspondent à des intervalles de développement lorsque le cerveau est particulièrement répondant à de telles expériences et la période sensible s'ouvrirait et se fermerait graduellement.<sup>2</sup> Ces deux périodes requièrent la plasticité du cerveau en fonction de l'expérience pendant des périodes définies de l'enfance.<sup>3</sup>

## Problème

L'adaptation des êtres humains aux conditions environnementales peut prendre place selon une large gamme de délais compris entre des modifications physiologiques qui se produisent pendant des secondes ou des minutes, à la plasticité du développement durant des mois ou des années et à des modifications génétiques dont la durée est à l'échelle de l'évolution. Le moment et la

séquence des processus neuro-développementaux importants déterminent les périodes critiques de croissance et de développement. Ces processus incluent le mouvement des cellules à des endroits précis lors du développement embryonnaire, la prolifération et l'élagage des connexions (les synapses) entre les neurones du cerveau, les changements du nombre de récepteurs et la construction de la gaine de myéline isolante autour des cellules nerveuses.

## **Contexte de la recherche**

Un certain nombre de données prouvent que le cerveau en développement est particulièrement vulnérable aux effets négatifs aux expositions aux environnements chimiques et sociaux lors des premières phases du développement. Par exemple, dans une étude à répartition aléatoire menée dans des orphelinats roumains et portant sur des enfants placés en famille d'accueil, les résultats neurobiologiques et développementaux étaient améliorés de façon dramatique lorsque les enfants avaient été placés en famille d'accueil avant l'âge de deux ans.<sup>4</sup>

## **Récents résultats de recherche**

Par l'entremise d'expériences conduites chez l'animal, les scientifiques identifient les ouvertures et les fermetures des périodes critiques. Un groupe de chercheurs a démontré que les « déclencheurs » et les « freins » pouvaient enclencher et ralentir la plasticité cérébrale au cours du temps, et que le début d'une période critique semblait être guidée et régulée dans le temps par la maturation de l'équilibre excitatoire/inhibitoire du circuit.<sup>3</sup> Ces résultats, et d'autres,<sup>5,6</sup> ont entraîné un changement fondamental de la vision de la plasticité cérébrale : en remplacement d'un développement se produisant en des périodes critiques nettement définies, une nouvelle compréhension indique que le cerveau présente une plasticité intrinsèque et que le développement normal requiert une suppression moléculaire et programmée dans le temps de cette plasticité.

### *Modifications épigénétiques et périodes critiques*

Les modifications épigénétiques dirigent une grande partie de la machinerie moléculaire qui détermine le début et la fin des périodes critiques.<sup>7</sup> Par exemple, les modifications épigénétiques de l'expression des gènes dictent la différenciation des neurones en sous-ensembles neuroniques uniques, la croissance des axons et l'organisation radiale du développement du cerveau.<sup>8</sup> Le circuit cérébral répond aux événements de l'environnement selon des processus épigénétiques, la méthylation de l'ADN et la modification des histones.<sup>3</sup> Les processus épigénétiques contrôlent la

fermeture de la période critique relative à l'acquisition de la dominance oculaire. Les facteurs épigénétiques régulent également l'expression d'un gène codant pour un neurotransmetteur inhibiteur et il a été montré que des médicaments pouvaient modifier la régulation temporelle des périodes critiques : par exemple, il a été montré que le valproate réouvrait la fenêtre critique pour l'acquisition de l'oreille absolue.<sup>9</sup> Un déséquilibre excitatoire/inhibitoire du circuit et des erreurs dans les phases d'intervention des périodes critiques ont été identifiés dans des modèles de souris du trouble du spectre de l'autisme.<sup>10</sup>

### *Hérédité des marques épigénétiques sur plusieurs générations*

On dispose à présent d'un nombre considérable de données, chez l'être humain et l'animal, démontrant que les expositions physiques et psychologiques négatives peuvent être répliquées au sein d'une génération ou transmises aux générations suivantes, modifiant les risques de troubles mentaux et de comportements inadaptés encourus par la descendance.<sup>11</sup> L'exposition prénatale aux agents de stress par la mère a été associée à des différences observées dans le système nerveux autonome et les réponses du cortex surrénal de leurs progénitures, à la fois chez l'animal et l'être humain.<sup>12</sup> Le système nerveux autonome dicte le fonctionnement des organes internes et le cortex surrénal contrôle la synthèse des hormones sexuelles et du cortisol. Des études conduites dans des populations humaines ont identifié des risques accrus de troubles psychiatriques dans la descendance, en l'absence d'expositions réelles.<sup>13</sup>

Chez la souris, des chercheurs ont démontré que les marques épigénétiques liées à l'apparition de ces troubles étaient transmises à la progéniture, et l'on soupçonne l'intervention du même processus chez l'être humain.<sup>14</sup> On pense que l'une des voies empruntées par les marques épigénétiques pour traverser les générations serait les transmissions comportementale et sociale de ces marques à la descendance. Dans notre article consacré aux relations entre l'épigénétique et la privation et l'adversité pendant l'enfance et le risque pour le développement,<sup>15</sup> nous décrivons des expériences innovantes chez le rat où différents niveaux de soins et de léchage de la mère modifiaient les marques épigénétiques sur l'ensemble du génome des ratons. Ces modifications épigénétiques avaient un impact sur les réponses aux stress des ratons, mais les prédisposaient également à traiter leurs propres progénitures selon des soins maternels semblables à ceux prodigués par leur mère.<sup>16</sup> Une autre voie de transmission intergénérationnelle est l'exposition intra-utérine du fœtus aux stress subis par la mère, tel qu'observé chez certains enfants qui étaient dans le ventre de leur mère lors de la Famine hollandaise de l'hiver 1944-45 (comme le décrit le troisième article de ce chapitre<sup>15</sup>). Une étude observationnelle récente a

démontré que les enfants d'âge adulte de survivants de l'Holocauste possédaient des marques épigénétiques sur le promoteur du gène codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes (RG), un gène important pour le développement, le métabolisme et les réactions immunitaires, et que ces marques étaient corrélées à l'état de stress post-traumatique de la mère et du père.<sup>17</sup> Pour finir, la transmission des marques épigénétiques pourrait se produire par des changements au niveau de l'ovocyte, ou plus probablement des spermatozoïdes, ce qui est bien plus difficile à prouver. L'épigénome est réinitialisé par un processus de déméthylation de l'ADN à grande échelle lors des premières étapes de la formation de l'embryon, ce qui est décrit plus en détail dans le premier article de ce chapitre, Biologie de l'épigénome,<sup>18</sup> mais certaines exceptions ont été récemment rapportées où certaines marques épigénétiques échappaient à ce processus et étaient transmises.<sup>19,20</sup>

### **Lacunes de la recherche**

D'autres voies de transmission des marques épigénétiques des parents ayant vécu un traumatisme à leur descendance (transmission intergénérationnelle) pourraient exister. Les scientifiques examinent actuellement les modifications des voies de réponse aux stress transmises aux enfants dans le placenta de développement,<sup>21,22</sup> la transmission des marques épigénétiques par le sperme d'une souris mâle maltraitée<sup>23</sup> et la transmission du conditionnement à la peur des parents à la progéniture par un signal olfactif chez la souris.<sup>24</sup> Un sujet intéressant pour les études à venir serait d'examiner si et comment l'épigénétique joue un rôle dans l'hérédité entre les générations (hérédité transgénérationnelle).

### **Conclusions**

Le développement dépend de l'interaction entre les influences environnementales et les périodes critiques de développement, lorsque le circuit neurobiologique est particulièrement sensible à l'expérience et que la plasticité est plus accessible. L'ouverture et la fermeture des périodes critiques et sensibles sont régulées par les événements épigénétiques qui dictent la maturation du circuit neuronal excitatoire/inhibitoire et l'expression des « freins » moléculaires qui inversent la plasticité inhérente au cerveau.

On pense également que les processus épigénétiques transmettraient les risques et les troubles d'une génération à la suivante. La transmission peut se produire lorsque le risque comportemental et les facteurs de protection sont transmis des parents à leurs enfants par des facteurs comportementaux ou sociaux, ou par la transmission possible des marques épigénétiques par les

cellules sexuelles, ce qui est actuellement à l'étude.

## Implications

Les études révèlent l'existence d'une période de temps critique et complexe lors du développement (à la fois adaptatif et inadapté) qui est probablement initiée, dictée et modulée par les événements épigénétiques qui modifient les gènes du cerveau responsables du neuro-développement. Les données démontrant que les marques épigénétiques seraient transmises aux générations suivantes suggèrent que les séquences de l'ADN ne détermineraient pas à elles seules les traits héréditaires.<sup>17</sup>

## Références

1. Boyce WT, Kobor MS. Development and the epigenome: the 'synapse' of gene-environment interplay. *Developmental Science* 2014;18(1):1-23.
2. Fox SE, Levitt P, Nelson CA. How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Development* 2010;81(1): 28-40.
3. Takesian AE, Hensch TK. Balancing plasticity/stability across brain development. *Progress in Brain Research* 2013;207:3-34.
4. Zeanah CH, Gunnar MR, McCall RB, Kreppner JM, Fox NA. Sensitive periods. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 2011;76(4):147-162.
5. Pizzorusso T, Medini P, Landi S, Baldini S, Berardi N, et al. Structural and functional recovery from early monocular deprivation in adult rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2006;103(22):8517-8522.
6. Morishita H, Miwa JM, Heintz N, Hensch TK. Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex. *Science* 2010;330(6008):1238-1240.
7. Fagiolini M, Jensen CL, Champagne FA. Epigenetic influences on brain development and plasticity. *Current Opinion in Neurobiology* 2009;19(2):207-212.
8. Fox SE, Levitt P, Nelson CA. How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Development* 2010;81(1):28-40.
9. Gervain J, Vines BW, Chen LM, Seo RJ, Hensch TK, Werker JF, Young AH. Valproate reopens critical-period learning of absolute pitch. *Frontiers in Systems Neuroscience* 2013;7:102.
10. Gogolla N, Leblanc JJ, Quast KB, Sudhof TC, Fagiolini M, Hensch TK. Common circuit defect of excitatory-inhibitory balance in mouse models of autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2009;1(2):172-181.
11. Franklin TB, Russig H, Weiss IC, Graff J, Linder N, Michalon A, Vizi S, Mansuy IM. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological Psychiatry* 2010;68(5):408-415.
12. Matthews SG, Phillips DI. Transgenerational inheritance of stress pathology. *Experimental Neurology* 2012;233(1):95-101.
13. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Relationship of parental trauma exposure and PTSD to PTSD, depressive and anxiety disorders in offspring. *Journal of Psychiatric Research* 2001;35(5):261-270.
14. Saavedra-Rodriguez L, Feig LA. Chronic social instability induces anxiety and defective social interactions across generations. *Biological Psychiatry* 2013;73(1): 44-53.

15. Sokolowski MB, Boyce WT. Relations entre l'épigénétique et l'adversité pendant l'enfance et le risque pour le développement. Dans: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. Sokolowski MB, Boyce WT, eds. thème. *Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants* [en ligne]. <http://www.enfant-encyclopedie.com/epigenetique/selon-experts/rerelations-entre-lepigenetique-et-ladversite-pendant-lenfance-et-le-risque>. Publié : Octobre 2017. Consulté le 3 novembre 2017.
16. McGowan PO, Suderman M, Sasaki A, Huang TC, Hallett M, Meaney MJ, Szyf M. Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PLoS One* 2010;6(2):e14739.
17. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A, Desarnaud F, Bader HN, Makotkine I, Flory JD, Bierer LM, Meaney MJ. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *American Journal of Psychiatry* 2014;171(8):872-880.
18. Sokolowski MB, Boyce WT. Biologie de l'épigénome. Dans: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. Sokolowski MB, Boyce WT, eds. thème. *Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants* [en ligne]. <http://www.enfant-encyclopedie.com/epigenetique/selon-experts/biologie-de-lepigénome>. Publié : Octobre 2017. Consulté le 3 novembre 2017.
19. Whitelaw NC, Whitelaw E. How lifetimes shape epigenotype within and across generations. *Human Molecular Genetics* 2006;15(Spec No. 2):R131-R137.
20. Bohacek J, Gapp K, Saab BJ, Mansuy IM. Transgenerational epigenetic effects on brain functions. *Biological Psychiatry* 2013;73(4):313-320.
21. Bale TL, Baram TZ, Brown AS, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy MM, Nemeroff CB, Reyes TM, Simerly RB, Susser ES, Nestler EJ. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biological Psychiatry* 2010;68(4):314-319.
22. Bale TL. Sex differences in prenatal epigenetic programming of stress pathways. *Stress* 2011;14(4):348-356.
23. Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, Bohacek J, Pelczar P, Prados J, Farinelli L, Miska E, Mansuy IM. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nature Neuroscience* 2014;17(5):667-669.
24. Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nature Neuroscience* 2014;17(1):89-96.

# Épigénétique : commentaires sur les articles de Sokolowski et Boyce

Jeffrey M. Craig, Ph.D.

Deakin University, Australie

Mai 2018

## Introduction

La comparaison des quatre articles associés et rédigés par Sokolowski et Boyce est une analyse de la relation entre les gènes, l'environnement et les critères comportementaux, psychologiques et neurodéveloppementaux que l'on peut résumer par deux états opposés : la « vulnérabilité » et la « résilience ». Le thème de ce chapitre est l'épigénétique qui se définit par « l'étude des modifications héréditaires par mitose et/ou méiose au niveau de la fonction des gènes qui ne s'expliquent pas par des modifications dans la séquence de l'ADN ».<sup>1</sup> Ce phénomène repose principalement sur un ensemble de molécules de petite taille qui siègent sur (épi) nos gènes (génétique) ce qui a pour effet de modifier la machinerie moléculaire qui régule l'activité des gènes. Les changements dans la distribution de la somme totale des marques moléculaires épigénétiques sur l'ensemble du génome (plus précisément l'épigénome) dirigent le développement des êtres humains, lors de ses premières étapes, et celui de tous les autres organismes multicellulaires. D'un point de vue historique, de tels changements développementaux, du zygote à une cellule à la différenciation de cellules de centaines de types différents, portaient le nom d'« épigénèse ».<sup>2,3</sup>

Les marques épigénétiques sont elles-mêmes influencées par la génétique et les environnements externe et interne à l'individu. L'un des principaux objectifs des études de recherche axées sur l'épigénétique a été de comprendre comment l'environnement influence l'activité de nos gènes et de quelle façon l'épigénétique prédispose à des états de maladie ou de bonne santé.<sup>4</sup> La vie de l'être humain est particulièrement sensible à l'environnement au cours de ses mille premiers jours, ainsi une grande partie des études consacrées à ce domaine ont ciblé cette période du développement et des stades équivalents dans des modèles chez l'animal.<sup>5,6</sup> Ces quatre articles présentent les concepts ci-haut mentionnés et s'étendent au-delà, en citant les principales études à commencer à attribuer le statut épigénétique de certains gènes en particulier aux premiers environnements du développement et à des états ultérieurs de résilience et de vulnérabilité

(c'est-à-dire de fragilité). Les auteurs expliquent dans quelle mesure le domaine de l'épigénétique n'en est qu'à ses balbutiements et ouvre le chemin à de futures études. Il est important de souligner qu'ils abordent des implications relatives à des interventions et des tests médicaux et à des politiques.

## **Recherche et conclusions**

Dans l'article « Biologie de l'épigénome », Sokolowski et Boyce introduisent le concept d'épigénétique, dans un langage simple en premier lieu, puis en s'appuyant sur des termes de plus en plus techniques, notamment des mécanismes spécifiques, à savoir la méthylation de l'ADN, la modification des histones et l'ARN non codant. Ils présentent l'historique de l'emploi du mot « épigénèse » qui était utilisé pour décrire le processus du développement de l'être humain et son usage actuel sous le terme de « épigénétique ». Un oubli mineur est la citation d'Aristote en tant qu'inventeur du terme « épigénèse ».<sup>2</sup> Les auteurs effectuent une synthèse des études ayant démontré que les mille jours suivant la fécondation correspondent à la période où l'être humain est le plus vulnérable aux modifications épigénétiques induites par l'environnement. Ils indiquent à juste titre que la connaissance des états épigénétiques spécifiques aux maladies permettra de mieux comprendre les mécanismes à l'origine du développement des maladies et, de façon plus importante pour les politiques, les marqueurs biologiques spécifiques aux maladies. Ils citent le trouble du spectre de l'autisme comme exemple de trouble d'origine cérébrale qui a été analysé par des méthodes épigénétiques, sans néanmoins mentionner que ces études ont permis d'identifier des marqueurs biologiques de diagnostic, plus vraisemblablement en raison de différences méthodologiques entre les études. Pour finir, un point essentiel de leur travail est une courte description des défis rencontrés par les études dédiées à l'épigénétique, ce qui inclut la sélection du tissu le plus approprié et le plus commode qui permette d'analyser la relation avec la résilience et la sensibilité; la façon de distinguer la cause de l'effet; et l'importance d'analyser plusieurs mécanismes épigénétiques pour dresser un portrait plus complet du statut épigénétique.

Dans le texte « Interaction gènes-environnement et processus épigénétiques », Sokolowski et Boyce expliquent de façon claire et succincte comment les gènes et l'environnement interagissent et utilisent l'épigénétique comme exemple de démonstration. Toutefois, il était probablement inutile de discuter des interactions gène-environnement, bien que de telles études aient fait la lumière sur les analyses des troubles de l'humeur.<sup>7</sup> De plus, il aurait été judicieux d'ajouter d'autres exemples d'études spécifiques aux modifications épigénétiques induites par

l'environnement, bien que de telles études soient mises en avant dans l'article suivant des mêmes auteurs. Ces auteurs voient juste lorsqu'ils mentionnent que les marques épigénétiques peuvent être influencées par la génétique et par l'environnement, et par l'interaction des deux.<sup>8</sup> Les conclusions et les implications de ce manuscrit portent sur la compréhension des effets des interactions sociales en enfance, mais avec moins de détails en comparaison avec l'article précédent.

Dans le chapitre « Relations entre l'épigénétique et l'adversité pendant l'enfance et le risque pour le développement », Sokolowski et Boyce décrivent comment les modifications épigénétiques peuvent moduler l'effet des adversités pendant l'enfance (comme la pauvreté, la négligence et les traumatismes) sur le risque de présenter des problèmes de santé mentale, sur les résultats scolaires et sur les maladies chroniques en général. Ils s'attardent sur la question de savoir, en s'appuyant sur l'épigénétique, si nous sommes en mesure de prédire quels enfants sont les plus susceptibles de devenir résilients ou vulnérables. En décelant ces deux types d'enfants, les ressources et les interventions peuvent être dirigées sur cette dernière question. Les auteurs analysent quelques études réalisées chez l'animal qui ont établi un lien entre les adversités au plus jeune âge, comme la négligence, la maltraitance et la dominance sociale, sur le neurodéveloppement et sur les systèmes endocrinien et immunitaire, tous ces éléments étant, du moins partiellement, influencés par des modifications épigénétiques. Ils examinent également des études conduites chez l'être humain qui associent des adversités subies pendant l'enfance (comme la famine, la maltraitance, l'institutionnalisation et les infériorités socioéconomiques) avec des modifications épigénétiques ayant un impact sur les voies neurodéveloppementales. Ils réitèrent les difficultés mentionnées dans leur premier article. Il manque, cependant, une discussion sur les implications sociales de tests épigénétiques qui pourraient être conduits par d'autres entités.<sup>9,10</sup> Par exemple, un résultat positif à un test de vulnérabilité pourrait-il stigmatiser à la fois des parents et leurs enfants et augmenter les primes d'assurance de ces derniers à l'âge adulte?

Dans leur dernier article intitulé « L'épigénétique et le rôle de la période de développement », Sokolowski et Boyce évoquent le problème portant sur comment les différentes phases de développement peuvent influencer le statut épigénétique et la plasticité du cerveau. En particulier, ils s'attardent sur le nouveau thème d'étude qui consiste à déterminer comment les environnements des parents antérieurs à la conception peuvent être transmis à leurs enfants par des processus épigénétiques. Ils illustrent également leurs propos par des exemples clés d'études

conduites chez l'animal et l'être humain. Un exemple pertinent est celui des enfants de survivants de l'Holocauste ayant développé un trouble de stress post-traumatique qui présentent des altérations épigénétiques au niveau d'un gène impliqué dans la réponse au stress. Les auteurs mentionnent avec justesse que la plupart des marques épigénétiques sont complètement réinitialisées deux fois par génération, lors des premiers stades de développement des cellules somatiques et germinales, et que nous ne savons pas actuellement quels gènes échappent à cette réinitialisation.

En résumé, Sokolowski et Boyce mettent à la page leurs lecteurs au sujet de l'historique et des mécanismes de l'épigénétique, en concentrant leurs travaux sur comment le statut épigénétique de l'environnement des premiers stades de la vie peut être influencé par les environnements sociaux, biologiques et physiques, afin de prédisposer les individus à la vulnérabilité ou à la résilience. Ils affirment que les études de recherche axées sur l'épigénétique ont d'innombrables implications pour les politiques, à de nombreux niveaux.

### **Implications pour le développement et les politiques**

De toute évidence, de nombreuses données démontrent que les environnements néfastes pendant la grossesse, l'enfance et l'adolescence peuvent constituer un risque pour les santés mentale et physique et que ces environnements sont nombreux à être régis par des modifications épigénétiques. Il existe plusieurs implications politiques. La première est que les parents, et, surtout, la société devraient établir pour les enfants et les adolescents des environnements idéaux pour maximiser la résilience et minimiser la vulnérabilité. Dans cet effort, au lieu de blâmer les parents et les enfants, nous devrions apporter le plus de ressources possible afin de nourrir la résilience. De telles ressources seront spécifiques (par exemple, des lignes directrices sur comment élever des enfants résilients) et générales (comme des investissements publics pour les familles à faible statut socioéconomique). Les études établissant un lien entre le statut épigénétique et les états ultérieurs de résilience ou de vulnérabilité sont répliquées en diverses cohortes et dans plusieurs pays. Par conséquent, il sera possible de tester des enfants de tout âge pour prévoir ceux susceptibles de bénéficier d'interventions ciblées. Toutefois, avant d'entreprendre de tels tests, tous ceux concernés, particulièrement les parents actuels et futurs, devraient être sondés au sujet de leurs attitudes et de leurs inquiétudes face à de tels tests. De plus, il est nécessaire de mener des discussions à propos d'un résultat positif obtenu à un tel test concernant la vulnérabilité, car il pourrait aboutir à la stigmatisation et à la discrimination de l'enfant par ses camarades d'école et ses futurs employeurs et assureurs.

## Références

1. Riggs AD. Epigenetic mechanisms of gene regulation. In: Russo VEA, ed. *Epigenetic mechanisms of gene regulation*. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1996:1.
2. Nise MS, Falaturi P, Erren TC. Epigenetics: origins and implications for cancer epidemiology. *Medical Hypotheses*. 2010;74(2):377-382.
3. Quatrefages A. Débats du 16 juillet 1863 de la Société d'Anthropologie de Paris. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*. 1863;4:378-383.
4. Schiele MA, Domschke K. Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes, Brain and Behavior*. 2018;17(3):e12423.
5. Bianco-Miotto T, Craig JM, Gasser YP, van Dijk SJ, Ozanne SE. Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2017;8(5):513-519.
6. Soubry A. Epigenetics as a Driver of Developmental Origins of Health and Disease: Did We Forget the Fathers? *BioEssays*. 2018;40(1).
7. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(5):444-454.
8. Teh AL, Pan H, Chen L, et al. The effect of genotype and in utero environment on interindividual variation in neonate DNA methylomes. *Genome Research*. 2014;24(7):1064-1074.
9. Meloni M, Testa G. Scrutinizing the epigenetics revolution. *BioSocieties*. 2014;9(4):431-456.
10. Muller R, Hanson C, Hanson M, et al. The biosocial genome? Interdisciplinary perspectives on environmental epigenetics, health and society. *EMBO Reports*. 2017;18(10):1677-1682.