

ÉPIGÉNÉTIQUE ET DÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT

On regroupe sous le terme « épigénétique » des mécanismes moléculaires qui, au sein du génome, peuvent réguler l'expression des gènes. Ces mécanismes, comme tout ce qui se passe dans la cellule, peuvent subir les effets de l'environnement.

En effet, l'environnement dans lequel nous évoluons et dans lequel évoluent nos enfants nous influence, et certains facteurs interagissent avec notre développement comme : la qualité de la nourriture, les expériences de la vie positives ou négatives, les stress traumatiques l'alcool, la cigarette, les médicaments, la pollution, les radiations, les polluants environnementaux, le style de vie (actif ou sédentaire) ... Or, une des cibles des polluants physiques et chimiques est le cerveau. L'atteinte neurologique se manifestant chez l'enfant par des troubles neuro-développementaux dont l'autisme. Selon le Professeur Isabelle MANSUY, la pénétration des toxiques est facilitée par l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique sous l'effet des ondes électromagnétiques ce qui engendre l'inflammation liée à ces polluants.

Ces facteurs nous influencent à tous les niveaux, au niveau des cellules de nos organes, et affecte directement la fonction des cellules de notre organisme et cela tout le long de la vie. Dans la phase post-natale, le stress traumatique aura une grande influence sur les cellules germinales vulnérables qui sont en plein développement (Foley et al, 2009). L'héritabilité épigénétique est par ailleurs un changement d'expression génique induit par des facteurs environnementaux et qui est transmis aux générations suivantes et ce via l'intervention les cellules germinales.

Selon Sokolowski et al (2017), 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 compréhension des interactions entre les gènes et l'environnement pourrait permettre dès lors d'identifier les enfants à risque et prévenir, voire inverser les résultats négatifs par des interventions positives sur le milieu de l'enfant

L'épigénétique est associée à des résultats à long terme au niveau du développement et de la santé, chez l'être humain. De nombreuses recherches (Shonkoff et al, 2009 ; Hertzman et Boyce, 2010 ; Boyce et al, 2012) tendent à mettre en relief 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.

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 (Monk et al, 2012).

Certaines études chez des rongeurs ont mis en évidence toute une gamme de relations entre l'exposition à la maltraitance et la baisse de l'expression des gènes codant la régulation de la sérotonine, le neurotransmetteur qui maintient l'équilibre de l'humeur (Roth et al, 2009).

Des études conduites chez des primates (pas des êtres humains) ont également apporté des preuves supplémentaires de l'existence de modifications épigénétiques dans des situations d'adversité sociale précoce (Provencal et al, 2015 ; Tung et al, 2012 ; Cole et al, 2012 ; Kinnally et al, 2011).

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 (Naumova et al, 2012). 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 (Oberlander et al, 2008). 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 (Radtke et al, 2011).

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 (Romens et al, 2015). 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 (McGowan et al, 2009 ; Sasaki et al, 2013). 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 (Ouellet-Morin et al, 2013). 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 (Tyrka et al, 2012).

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 ». 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 (Boyce et Ellis, 2015 ; Ellis et al, 2011).

L'épigénétique offre ainsi pour la première fois un mécanisme biochimique expliquant comment l'environnement des premières années modifie l'expression des gènes. 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.

Article rédigé par Elena Benedito Kourbi.

Pour aller plus loin voici le lien de la conférence présentée par le Professeur Isabelle MANSUY Professeur de neuroépigénétique à Zurich sur la « Régulation épigénétique du cerveau à travers les générations »

<https://www.urml-m.org/dela-genes-regulation-epigenetique-cerveau-a-travers-generations/>

Sources :

- 1 Sokolowski, M.B., Boyce, W.T., (2017). Relations entre l'épigénétique et l'adversité pendant l'enfance et le risque pour le développement Programme de développement de l'enfant et du cerveau, Institut canadien de recherches avancées (ICRA), Canada
2. Foley, D.L., Craig, J.M., Morley, R.K., Olsson, C.A., Dwyer, T., Smith, K., & Saffery, R. (2009). Prospects for epigenetic epidemiology. *American journal of epidemiology*, 169 4, 389-400.
3. Shonkoff, J.P., Boyce, W.T., McEwen, B.S., (2009). 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*;301(21):2252-2259.
4. Hertzman, C., Boyce, W.T., (2010). How experience gets under the skin to create gradients in developmental health ;31:329-347. *Annual Review of Public Health*
5. Boyce, W.T., Sokolowski, M.B., Robinson, G.E., (2012). Toward a new biology of social adversity;109(Suppl. 2):17143-17148.
6. Monk, C., Spicer, J., Champagne, F.A., (2012). Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: the role of epigenetic pathways. *Development and Psychopathology*; 24(4):1361-1376.
7. Roth, T.L., Lubin, F.D., Funk, A.J., Sweatt, J.D., (2009). Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene; 65(9):760-769.
8. Provencal, N., Suderman, M.J., Guillemin, C., Massart, R., Ruggiero, A., et al. (2012). The signature of maternal rearing in the methylome in rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. *Journal of Neuroscience*; 32(44):15626-15642.

9. Tung, J., Barreiro, L.B., Johnson, Z.P., Hansen, K.D., Michopoulos, V., Toufexis, D., Michelini, K., Wilson, M.E., Gilad, Y., (2012). Social environment is associated with gene regulatory variation in the rhesus macaque immune system; 109(17):6490-6495. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*
10. Cole, S.W., Conti, G., Arevalo, J.M., Ruggiero, A.M., Heckman, J.J., Suomi, S.J., (2012). Transcriptional modulation of the developing immune system by early life social adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*;109(50):20578-20583.
11. Kinnally, E.L., Feinberg, C., Kim, D., Ferguson, K., Leibel, R., Coplan, J.D., John Mann, J., (2011). DNA methylation as a risk factor in the effects of early life stress. *Brain, Behavior, and Immunity*; 25(8):1548-1553.
12. Naumova, O.Y., Lee, M., Kuposov, R., Szyf, M., Dozier, M., Grigorenko, E.L., (2012). Differential patterns of whole-genome DNA methylation in institutionalized children and children raised by their biological parents. *Development and Psychopathology*; 24(1):143-155.
13. Oberlander, T.F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., Devlin, A.M., (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress response. *Epigenetics*; 3(2):97-106.
14. Radtke, K.M., Ruf, M., Gunter, H.M., Dohrmann, K., Schauer, M., Meyer, A., Elbert, T., (2011). Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational Psychiatry*; 1:e21
15. Romens, S.E., McDonald, J., Svaren, J., Pollak, S.D., (2015). Associations between early life stress and gene methylation in children; 86(1):303-309.
16. Ouellet-Morin, I., Wong, C.C., Danese, A., Pariante, C.M., Papadopoulos, A.S., Mill, J., Arseneault, L., (2013). 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* ; 43(9):1813-1823.
17. Boyce, W.T., Ellis, B.J., (2005). Biological sensitivity to context. I. An evolutionary-developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Development and Psychopathology*;17(2):271-301.
18. Ellis, B.J., Boyce, W.T., Belsky, J., Bakermans-Kranenburg, M.J., van Ijzendoorn, M.H., (2011). Differential susceptibility to the environment: an evolutionaryneurodevelopmental theory. *Development and Psychopathology* ; 23(1):7-28.