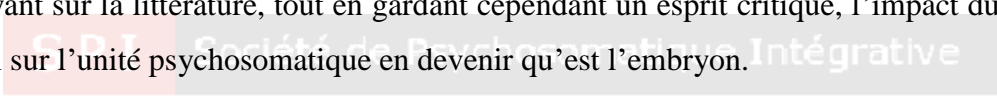


## **Epigénétique et grossesse : Importance du vécu maternel sur l'unité psychosomatique en devenir qu'est le fœtus, approche moléculaire.**

### **DIAPO 1**

#### ***Introduction***

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

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

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

Il s'agit en fait du contrôle épigénétique qui dicte aux gènes dans quel organe et à quel moment ils devront être actifs. Il s'agit du deuxième code de notre génome. En

premier lieu, nous avons l'ADN qui détermine le code génétique et en second lieu, l'épigénétique qui régule l'expression des gènes. En effet, les gènes et l'environnement sont interconnectés grâce à l'épigénétique. Le terme épigénétique signifie au-delà des gènes; il s'agit d'un code qui agit par-dessus le code génétique.

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

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

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

SPI

Société de Psychosomatique Intégrative

## DIAPO 2

### ***Deux exemples de modification du phénotype via l'épigénétique***

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

✍ L'exemple le plus flagrant est celui de la détermination des castes chez les abeilles. Au sein d'une même ruche, les abeilles ont un patrimoine génétique similaire, et naissent toutes semblables.

A un stade particulier du développement, certaines larves sont nourries avec de la gelée royale et deviendront reines.


Les autres larves seront des ouvrières.

Par un mécanisme inconnu, la gelée royale empêche la méthylation de l'ADN, qui est, comme nous le verrons plus loin, l'un des mécanismes épi-génétiques les mieux connus, en inhibant des enzymes ce qui permet à la reine de développer un phénotype très

différent de ses sœurs ouvrières.

Cette différence phénotypique s'observe aussi bien

- au niveau de la morphologie (les reines sont plus grosses que les ouvrières) ;
- qu'en terme de spécificités et de caractéristiques (notamment au niveau de la longévité : les reines peuvent vivre jusqu'à 3-4 ans alors que les ouvrières ne vivent que quelques dizaines de jours à quelques mois) ;
- ou encore en terme de fonction (les reines sont responsables de la reproduction et de l'apport du ciment social, alors que les ouvrières assurent les fonctions de bâtisseur, de butinage, et de nettoyage de la ruche).

 Un autre exemple, sur l'humain, qui lui, met en avant le lien étroit entre l'épigénétique et l'identité cellulaire. On va en effet pouvoir avoir des profils anormaux épigénétiques, c'est ce qu'on va appeler épi-mutations, sous forme essentiellement de méthylation de l'ADN, et on va donc pouvoir voir certaines pathologies révélant un défaut de méthylation sans mutation génétique associée.

Sur cette diapo, on peut voir deux jumeaux homozygotes avec la même séquence d'ADN, mais un des deux jumeaux développe un syndrome de développement en raison d'un défaut de méthylation sur un des gènes clé du développement, que je repréciserai plus tard, mais pas chez l'autre. A l'heure actuelle, on ne comprend pas encore très bien tous les mécanismes épigénétiques, et on ne connaît pas non plus quelle est la part de stochastique dans ces processus.

## DIAPO 3

### ***Mécanismes épigénétiques : bases moléculaires et définitions.***

Tous les organismes pluricellulaires, tout comme ce bébé, sont composés de cellules

et à l'intérieur de ces cellules, on peut distinguer une structure particulière qu'on appelle le noyau.

C'est dans ce noyau que le patrimoine génétique est contenu. Ce patrimoine génétique est également appelé ADN, chromosomes ou génome.

La génétique est l'étude des caractères héréditaires transmissibles selon les lois de Mendel. Ces caractères sont portés par les gènes des chromosomes et codés par l'ADN, qui est donc le support de l'information génétique.

Afin de comprendre ces mécanismes, regardons de plus près le génome. Dans chacune de nos cellules, on a, dans le noyau, le même contenu en ADN, soit 23 paires de chromosomes.

La molécule d'ADN, est une structure en double hélice, qui est représentée ici. Chaque brin d'ADN est constitué d'un enchaînement de nucléotides, eux-mêmes composés de bases azotées, d'oses (désoxyribose) et de groupes phosphate. On trouve quatre nucléotides différents dans l'ADN, notés A, G, C et T, du nom des bases correspondantes.

Le génotype est inscrit dans l'ordre dans lequel s'enchaînent les quatre nucléotides. Ces nucléotides se regroupent par paires spéciales : A avec T ; T avec A ; C avec G ; G avec C.

Cette double hélice d'ADN s'enroule autour de protéines appelées les histones pour former ce que l'on appelle des nucléosomes, unité de base, afin de former la chromatine. Cette fibre de chromatine va donc s'organiser au sein du noyau de façon très spécifique pour former les chromosomes.

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

L'épigénétique désignant, comme nous l'avons vu, l'étude des influences de

l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression de nos gènes. Pour prendre une métaphore, la génétique renvoie à l'écriture des gènes, l'épigénétique à leur lecture : un même gène pourra être lu différemment selon les circonstances. La séquence des nucléotides (ADN) qui composent ces gènes n'est pas modifiée. En revanche, les protéines codées par ces gènes pourront être produites à des moments ou à des endroits différents suivant les marques épigénétiques qui sont présentes ou qui jouent sur les gènes. Ces marques résultent de l'environnement d'un gène.

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

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

## DIAPO 4

### ***Mécanismes épigénétiques : bases moléculaires et définitions.***

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

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

L'ADN peut donc en lui même peut donc subir des modifications biochimiques sous forme de méthylation. Celle-ci se fait essentiellement sur des cytosines associées chacune à une Guanine, la paire étant nommée un doublet CpG. C'est ce que l'on appelle la

méthylation de L'ADN. Contrôlée par les DNA methyltransferases (enzymes dont il existe plusieurs sous types), la méthylation des Cytosines va entraîner une modification de l'architecture de la fibre de chromatine qui aboutit à une compaction des nucléosomes, empêchant l'accès des facteurs de transcription (ou des protéines de liaison à l'ADN en général). Les facteurs de transcription sont en fait des protéines ou des ARN non codant qui se fixent sur le promoteur d'un gène (séquence en avant du gène), afin de permettre l'initiation de la transcription de la l'ADN en ARN messenger.

Cependant, la méthylation de l'ADN n'est pas le seul phénomène qui entre jeu, elle est associée à diverses modifications des histones qui composent les nucléosomes. Ces histones sont des protéines présentant des queues qui sortent de la structure et sont donc ainsi accessibles, ce qui donne à ces protéines la potentialité d'être soumises à des modifications biochimiques sous forme de méthylation, acétylation, phosphorylation,...

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

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

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

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

## DIAPO 5

### ***Mécanismes épigénétiques : bases moléculaires et définitions.***

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

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

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

Donc un signal est détecté par la cellule. Une cascade d'évènements va ensuite relayer l'information à l'intérieur de la cellule. Ce relais et le nombre de protagonistes peuvent être variable selon le type cellulaire, mais c'est toujours le même scénario. Cela se termine par une translocation vers le noyau, puisqu'il faut informer le noyau, le maître de la cellule, de ce signal.

Ce signal, va alors induire indirectement une réponse au niveau de certains gènes, c'est à dire que certains gènes vont être activés par des facteurs de transcription, et que certains autres, au contraire, vont être réprimés.

Ainsi, après la transduction du signal jusqu'au noyau, l'épigénétique peut être instruite. L'épigénétique va en fait consolider une réponse qui a été prise à la suite du signal. Si on a décidé, par exemple, d'activer un gène, on va maintenir cet état actif par certaines modifications épi-génétiques. Si on a réprimé ce gène, on va avoir d'autres

modifications épigénétiques qui vont se mettre en place sous forme de méthylation de l'ADN, de modifications des histones...

On voit donc que la réponse épigénétique vient en bout de chaîne. Elle vient consolider une décision qui a été prise par la cellule suite à des signaux.

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

SPI

Société de Psychosomatique Intégrative

## DIAPO 6

### ***Mécanismes épigénétiques : bases moléculaires et définitions.***

Autre notion importante liée aux modifications épigénétiques, et celle de l'héritabilité. En effet, on va maintenant s'intéresser à la descendance de cette cellule qui a reçu le signal et qui a acquis des modifications épigénétiques en fonction du signal. Les cellules filles de cette même cellule, qui n'ont jamais vu le signal, vont se souvenir que leur mère a été un jour instruite pour devenir par exemple une cellule de cerveau. Elles vont garder en mémoire cette identité, et ainsi de suite dans toutes les cellules filles. Il y a donc une amplification clonale, au cours des divisions cellulaires, d'une décision qui a été prise à



un temps  $t$ . On voit donc que l'épigénétique agit comme un archivage, comme une mémoire cellulaire du développement. Ceci est absolument indispensable pour constituer des tissus ou des organes homogènes. Donc on a un signal à un moment reçu par une cellule dont toute la descendance va être conforme à ce signal. Ce processus est donc indispensable au développement même, cela va donner des phénotypes, des traits, des caractéristiques normales.

Pour résumer, l'épigénétique correspond à tout changement d'activité ou de fonctionnement du génome qui n'implique pas un changement au niveau de la séquence d'ADN et qui est héritable au cours des divisions cellulaires ou de la méiose.

De plus, pour être réellement qualifiée d'épigénétique, la modification de l'expression mise en œuvre par un signal doit persister de manière autonome, dans la cellule exposée et dans ses cellules filles, et ce même lorsque le stimulus initial a disparu.

La face noire de cette stabilité et de cette héritabilité commence

si on a un signal qui est erroné.

Ce sont alors de mauvaises informations qui vont être archivées et une identité cellulaire pathologique ou aberrante va se mettre en place.

## DIAPO 7

### ***Epigénétiques et embryogénèse.***

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

S'il fallait donner une définition de l'embryologie elle serait relativement simple.

L'embryologie est l'ensemble des processus qui mènent de l'œuf, à partir du moment où le spermatozoïde et l'ovule l'ont formé, à l'organisme adulte ou *imago*. Ainsi sous le terme d'embryologie, deux processus se confondent ou se superposent :

- fabriquer l'*imago*, c'est-à-dire faire un individu dont la forme est représentative de l'espèce ;
- fabriquer un individu particulier qui diffère des autres membres de son espèce.

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

## SPI Société de Psychosomatique Intégrative **DIAPO 8**

### ***Epigénétiques et embryogénèse.***

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

Immédiatement après la fécondation, il se produit une division rapide du zygote.

Les cellules vont se diviser, au rythme d'environ une division toutes les 10 heures.

On va donc avoir un zygote à 4, puis 8 cellules.

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

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

embryonnaires.

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

Ensuite, on vers 4-5 jours, on a le stade de blastula, ou blastocyste, qui marque le début de la différenciation cellulaire.

Au niveau de ce blastocyste humain, on va trouver, au centre, les cellules du bouton embryonnaire qui donneront naissance au trois feuillets, ainsi que des cellules trophoblastiques périphériques.

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

## DIAPO 9

### ***Epigénétiques et embryogénèse.***

Les processus épigénétique jouent donc un rôle fondamental dans la régulation de l'expression des gènes. Ces changements sont héréditaires lors de la mitose et/ou méiose, et

ne résultent pas de modifications de la séquence d'ADN.

Hormis la différenciation cellulaire lors de l'embryogenèse, il existe d'autres processus régulés par ces processus.

Les processus épigénétiques vont également être l'élément central dans la régulation du phénomène d'inactivation du X chez la femelle des mammifères. Quelques mots sur ce phénomène qui relève de l'épigénétique.

Chez les mammifères, le statut diploïde est un peu compliqué par l'existence d'un mécanisme destiné à compenser la différence quantitative qui existe entre le caryotype du mâle (XY) et celui de la femelle (XX). Ce mécanisme, découvert au début des années 1960, consiste en l'inactivation précoce, quasi complète et aléatoire d'un chromosome X sur les deux, de sorte que l'organisme des femelles de mammifères est fait d'un mélange plus ou moins homogène de deux types de cellules génétiquement différentes et, à ce titre, elles peuvent être considérées comme de véritables mosaïques naturelles. Le chromosome Y ne porte, quant à lui, qu'un petit nombre de gènes dont le rôle est pratiquement limité à l'induction du sexe masculin. [L] [SEP]

Le contexte épigénétique, qui s'applique donc à la transmission des caractères, concerne également l'empreinte génomique parentale, découverte à partir du milieu des années 1970. Les chercheurs avaient en effet mis en évidence que certains gènes s'exprimaient d'une manière différente chez l'embryon et parfois même chez l'adulte, selon qu'ils étaient transmis par le père ou par la mère. Pour les gènes en question, tout se passe en effet comme s'ils étaient marqués d'une empreinte parentale épigénétique qui décidait, au moins pour la phase diploïde du cycle à venir, de leur expression ou de leur non-expression. [L] [SEP]

## DIAPO 10

### *Mécanismes épigénétiques et embryogénèse.*

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

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

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

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

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

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

L'information positionnelle signifie donc qu'une cellule dans une région donnée, quand le tube neural s'est fermé et différencié, donnera naissance à un type de cellules bien déterminé, par exemple spécifique du cortex frontal ou du bas de la moelle épinière. Pourtant, au départ, au moment où la plaque neurale se forme, les cellules sont extrêmement semblables. Beaucoup plus tard, les réseaux neuronaux seront construits. Les neurones sont amenés à envoyer un axone, un prolongement, vers une autre région pour former une synapse, un contact neuronal. La navigation du cône de croissance, la tête chercheuse du neurone, doit être précise. Le cône de croissance doit être capable, dans l'espace tridimensionnel du système nerveux, de retrouver une cible parfois très éloignée. Le quadrillage de l'information positionnelle est fondamental pour que le cône de croissance connaisse sa position et sache où il doit se diriger et quand il doit s'arrêter, c'est-à-dire pour construire un système nerveux fonctionnel.

Ce quadrillage est donc essentiel pour la construction de l'individu, ici il est question de l'identité essentiellement. Ainsi, l'hétérogénéité du système nerveux est limitée si on s'en tient à l'expression des neuromédiateurs. Il y a en effet une complexification de la population qui est liée à l'expression d'autres facteurs, en particulier ces molécules signal (facteurs de transcription essentiellement). Ainsi, deux neurones dopaminergiques, en fonction de leur localisation, n'auront pas la même signature moléculaire. Ceci peut s'avérer important à prendre en considération pour de nouvelles thérapies plus ciblées dans les désordres psychiatriques.

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

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

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

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

vie.

On imagine alors tout à fait que l'environnement, en venant perturber les signaux développementaux normaux ou encore en fournissant lui-même un signal aberrant, est à même :

- de modifier ce quadrillage, et par conséquent :
- le devenir de certaines cellules.

Ces accidents dans la construction de l'individu pourront avoir des effets considérables sur sa physiologie, par effet de cascades, puisque le fonctionnement homéostatique d'un individu, unité psychosomatique, fait intervenir une interaction étroite de tous les systèmes (psychisme, génétique et épigénétique, système nerveux, système immunitaire, système endocrinien).

Par exemple, une information positionnelle modifiée entraînant des modifications dans les populations cellulaires cérébrales (mauvais positionnement des bords), une modification de la migration des cellules nerveuses, des mauvais guidages axonaux, une prolifération cellulaire modifiée,... et donc des circuits neuraux altérés entraînant des modifications comportementales.

## DIAPO 11

### *Mécanismes épigénétiques et embryogénèse.*

Le quadrillage du tube neural qui vient d'être évoqué correspond à la construction de frontière entre différents domaines. Ces frontières, ont changé au cours de l'évolution et peuvent fluctuer, en fonction des conditions environnementales, d'un individu à l'autre, et ce, même à génome identique (je rentrerai un peu plus dans le détail un peu plus tard).

Ainsi, l'évolution ou encore l'environnement agit à la manière d'un architecte qui non seulement modifierait la surface globale de l'appartement (concerne l'évolution), mais aussi les surfaces relatives des différentes pièces de cet appartement (évolution et dans une

moindre mesure facteurs environnementaux).

La définition de la taille respective des territoires, et finalement de l'importance qui peut être donnée aux différentes fonctions à travers les espèces, est déterminée par un très petit nombre de gènes. Il ne s'agit pas ici de penser que ces gènes construisent de manière particulièrement fixiste le système nerveux. Ils déterminent les programmes de développement qui sont essentiels pour ce qui est de la forme de l'embryon et de son développement.

C'est grâce à ces gènes, qu'un œuf de pigeon donnera un pigeon et un œuf humain, un humain. Cette incroyable reproductibilité souligne l'existence dans l'œuf d'un plan, au sens de plan des architectes, qui se transmet de génération en génération et qui pour une part importante appartient à ce qu'on appelle le génome.

## SPI Société de Psychosomatique Intégrative **DIAPO 12**

### ***Mécanismes épigénétiques et embryogénèse.***

Ces gènes ont été appelés homéogènes car les mutations les affectant modifiaient la forme de l'organisme.

L'expression de ces gènes est induite par des molécules signales au cours de l'induction neurale qui sont des facteurs de transcription.

Ces gènes homéotiques codent, eux aussi, pour des facteurs de transcription c'est-à-dire, je me répète, des protéines qui restent dans le noyau des cellules et qui régulent l'expression d'autres gènes.

Ces gènes sont des gènes architectes qui contiennent le plan de l'individu et décident de la position des différents organes.

Ils régulent d'autres gènes qui, eux, fabriquent réellement les organes.

Ces gènes de développement sont au centre de réseaux génétiques.

Chez la mouche, ces gènes de développement sont disposés le long d'un chromosome.



Une chose tout à fait étonnante est que les gènes "en avant" du chromosome, en 3', sont exprimés dans les régions les plus antérieures de l'animal et que les gènes en 5', "en arrière" du chromosome, sont exprimés dans les régions les plus postérieures.

De tels gènes ont été retrouvés chez l'Homme. Chez les vertébrés, ces gènes sont disposés non pas sur un mais sur quatre chromosomes et les gènes de ces quatre complexes *HOM/Hox* ont à peu près les mêmes propriétés que ceux de la mouche. Ils sont exprimés à l'avant de l'embryon quand ils sont en 3' du chromosome et à l'arrière des axes embryonnaires quand ils sont en 5' du chromosome.

En analysant les gènes de mouche et de souris il a été observé que le remplacement d'un gène de mouche par un gène placé à la même position sur un des quatre chromosomes de la souris, permet de réparer la mouche. Cette complémentation marque une homologie à travers l'évolution ou encore une orthologie.

### DIAPO 13

SPI Société de Psychosomatique Intégrative

#### *Mécanismes épigénétiques et embryogénèse.*

N'importe quel évènement durant la grossesse (contrariété, grippe,...), va pouvoir avoir un impact, via des processus épigénétiques décrits précédemment, sur l'expression de ces molécules inductrices de l'expression d'autres gènes, ce qui aura pour conséquence de générer une fluctuation du positionnement des bords.

C'est une chance, car c'est un mécanisme adaptatif qui mène aux variations interindividuelles, mais c'est un risque également car à partir d'une certaine fluctuation limite constituant un dérapage, on arrive à une physiologie hors homéostasie et qui donc, tôt ou tard, risque d'amener des situations pathologiques au niveau du comportement.

Il faut cependant comprendre que le dérapage peut se produire à chacun des niveaux de régulation et que le dérapage catastrophique peut résulter de l'accumulation d'erreurs dans chacune de ces petites facettes de la physiologie de ces systèmes de signalisation. Ainsi, chaque modification peut être inoffensive, mais on peut arriver à un effet seuil qui va nous amener dans la zone catastrophique.

Je vais illustrer ceci immédiatement. Je prendrai pour exemple le positionnement du bord entre le mésencéphale et le métencéphale.

Pour simplifier, on peut dire que ces deux compartiments sont régulés par deux facteurs de transcription schématisés par des couleurs :

- le mésencéphale est régulé par le facteur vert ou *otx2*
- le métencéphale est régulé par le facteur rose ou *gbx2*.

Ce bord est important car de part et d'autre de ce bord, se trouve des niches qui sont présentes et qui permettent le développement de sous-type de neurones extrêmement importants pour ce qui est du développement des pathologies du système nerveux.

En particulier :

- côté vert, vous avez une niche dopaminergique
- côté rose, vous avez une niche sérotoninergique.

Ces neurones innervent toutes les parties du cortex et sont fortement impliqués dans la régulation de l'humeur.

Des expériences de délétions de gènes *otx2* ou *gbx2* ont été menées chez la souris. Les modifications d'expression de l'un ou l'autre de ces gènes entraîne un déplacement du bord, avec pour conséquence, une plus grande niche pour les neurones dopaminergiques ou pour les neurones sérotoninergiques et on obtient des effets très importants sur des animaux tout à fait viables.

Ainsi, si l'expression d'*otx2* est diminuée, on diminue le mésencéphale et la niche dopaminergique.

Chez l'animal adulte, on observe une diminution de la sécrétion de dopamine et une augmentation de la sécrétion de sérotonine. Tout ceci entraîne des effets comportementaux, notamment, ces animaux mutés ont une réponse à la drogue beaucoup plus violente que les contrôles.

L'effet inverse, où l'on diminue l'expression de *gbx2*, donc où l'on augmente la niche dopaminergique et une diminution de la niche sérotoninergique.

La souris adulte qui a trop de neurones dopaminergiques et pas assez de neurones

sérotoninergiques sera agitée, peu sécurisée.

Si l'on donne un anti-dépresseur à cette souris, tel qu'un inhibiteur de la recapture de sérotonine, elle retrouve un état dit normal.

Ces données issues de modèles animaux sont à considérer avec beaucoup de prudence et ne peuvent être extrapolées directement à l'humain. Cependant, il montre l'importance du positionnement du bord et l'impact des fluctuations.

Il me semble alors important d'évoquer, en lien avec ce qui précède, le fait que, chez des bébés nés de mères dépressives au cours de la grossesse, la biologie des neurotransmetteurs dopaminergiques et sérotoninergiques est celle que l'on observe dans la dépression.

SPI

Société de Psychosomatique Intégrative

## DIAPO 14

### *Mécanismes épigénétiques et embryogénèse.*

Un autre exemple de fluctuation de positionnement d'un bord qui peut avoir des conséquences importantes, est celui qui concerne la frontière entre le télencéphale ventral et le télencéphale dorsal.

Ainsi, un événement quelconque durant la grossesse qui va être susceptible de modifier l'expression des signaux moléculaires inducteurs de l'expression d'autres gènes (puisque ce sont le plus souvent des facteurs de transcription), va pouvoir générer une fluctuation de cette frontière entre le télencéphale ventral et le dorsal.

Cette frontière est importante car le télencéphale dorsal contient la niche de tous les neurones glutamatergiques excitateurs du cortex qui seront plus tard les voies de sorties de

cortex.

Le télencéphale ventral (ou sub palladium) quant à lui, va donner tous les neurones GABAergiques inhibiteurs des ganglions de la base, du striatum, du noyau accubens,... mais va aussi donner des interneurons GABAergiques au cortex, c'est-à-dire qu'il va envoyer par migration des neurones GABAergiques du côté dorsal.

Ceci est vrai pour tous les vertébrés.

Chez l'homme, on a une autre source de neurones GABAergiques inhibiteurs, puisqu'il y a également une niche au niveau du télencéphale dorsal.

Il faut savoir que les neurones glutamatergiques excitateurs (ou système accélérateur) et les neurones GABAergiques inhibiteurs (ou système de frein) participent pour 95% de tout ce qui est neurones dans le système nerveux. A ce schéma de base se rajoute les amines, les neuropeptides,...

Ceci est important car de nombreuses maladies du cortex, ou maladies de l'esprit, relèvent du problème de l'équilibre entre les excitations et les inhibitions au niveau du cortex. D'où l'importance du bon positionnement de la frontière entre le télencéphale dorsal et le télencéphale ventral.

Cela nous amène également à parler des périodes critiques du développement. En effet, une certaine catégorie de neurones GABAergiques inhibiteurs provenant à la fois du télencéphale dorsal et du télencéphale ventral sont décisifs dans la mise en place des périodes critiques (ce qui n'enlève en rien de leur importance aux autres neurones GABAergiques inhibiteurs).

Mais je vais tout de même définir ce qu'est une période critique dans le développement. Une période critique est une période pendant laquelle le cerveau peut apprendre au maximum de l'environnement extérieur : la capacité de modeler la forme cérébrale en fonction de l'environnement est en effet âge dépendant.

Chez l'animal jeune, les sorties sont gagnantes, et au cours de la maturation (la période critique correspond à la maturation des neurones GABAergiques), l'inhibition gagne et le rapport s'inverse, c'est-à-dire que l'on swift le rapport excitation/inhibition vers l'inhibition, et ce sont les neurones GABAergiques inhibiteurs qui prennent le dessus

fermant ainsi la fenêtre d'apprentissage maximum.

Ceci nous intéresse si l'on étudie la schizophrénie par exemple. En effet, l'âge auquel les premiers signes de la maladie sont visibles dans cette pathologie est relativement tardif (12-15 ans). Ceci pourrait correspondre à quelque chose de l'ordre d'une période critique. Ces âges sont en effet proches de la puberté qui correspond à un remaniement et le cerveau doit donc s'adapter.

On peut donc considérer que l'adolescence est une période critique, qui, si elle est ratée, pour des raisons génétiques, épigénétiques, développementale (mauvais positionnement de bords),..., entraîne une incapacité pour le cerveau à s'adapter à ce changement donnant alors des troubles des interactions sociales.

Pour appuyer cette hypothèse, des études ont montré que vers cet âge, on commence à avoir des synapses inhibitrices dans le cortex préfrontal. C'est en effet l'âge où le rapport s'inverse.

D'autres travaux de recherche ont mis en évidence que dans la schizophrénie, on a une baisse de l'inhibition (de l'activité des neurones inhibiteurs).

Dans ce type de maladie, on a donc une insuffisance de l'inhibition dans certaines parties du cerveau, et en particulier au niveau du cortex préfrontal. Ceci constitue donc une hypothèse d'étiologie de la schizophrénie

## DIAPO 15

### *Mécanismes épigénétiques et embryogénèse*

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

- ◆ Si on se base sur l'héritabilité cellulaire des profils génétique, on s'attend à ce qu'un événement lié à l'environnement soit le plus important en terme de

proportion de cellules concernées :

- si l'effet a lieu très tôt au cours du développement. En effet, plus on se place en amont, plus on a de chance d'avoir de cellules qui vont être altérées en aval.
- si l'effet épigénétique a lieu dans des cellules qui vont se diviser rapidement puisque là encore, le processus va s'amplifier.

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

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

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

Ici on a la fécondation ; ici, on a l'implantation, quand l'embryon s'implante dans la matrice maternelle.

Il y a donc deux périodes principales où le génome acquiert beaucoup de méthylation de l'ADN : c'est dans les gamètes (ovocytes et spermatozoïdes) et dans l'embryon qui vient juste de s'implanter dans l'utérus maternel. Ce sont des périodes où naturellement, il faut reméthyler massivement le génome, et toutes les

enzymes sont alors très actives. On peut imaginer que s'il y a des perturbations sur ces enzymes, elles vont être majoritairement effectives à des moments où elles sont normalement très actives.

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

Et en ce qui concerne la deuxième phase active de la méthylation, cela se passe très tôt, à environ douze jours. A ce moment, l'embryon reméthyle massivement son génome et s'il y a des perturbations ici, elles risquent d'être dramatiques parce que c'est une phase cruciale pour l'établissement du patrimoine épigénétique de l'embryon et de l'individu.

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

## DIAPO 16

### *Exemples : généralités*

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

On comprend maintenant en effet très bien, que des changements physiologiques entraînées par une émotion, une lésion, ou encore un état de stress chez la femme pendant

la grossesse, puissent être à la base de désordres physiologiques conséquents chez l'enfant à naître... Ainsi, la période pré-natale, est, par le biais de l'épigénétique, une période critique dans le développement du futur enfant. Il est important d'avoir cette idée en tête : la grossesse est un moment où la qualité de vie des femmes devrait être considérée, pour le bien de l'enfant à venir.

La littérature fournie pléthore d'études à ce niveau, il faut cependant garder un esprit critique en l'étudiant.

## DIAPO 17

### *Exemples : généralités et esprit critique.*

Quels sont les types d'études et comment sont-elles menées ?

- *Les sources susceptibles de modifier l'épigénome chez les mammifères sont :*
  - ✓ Le stress sous toutes les formes (douleur, manque affectif, maladie,...) ;
  - ✓ Certaines toxines et certains éléments polluants dans notre environnement ;
  - ✓ Le comportement dans sa globalité (large éventail de possibilités) ;
  - ✓ L'alimentation.

Il y a donc des exemples qui sont plutôt sporadiques des effets du stress, des toxines, des comportements, et de l'alimentation sur l'épigénétique.

De tous les exemples fournis par les études, seuls deux sont complètement compris au niveau moléculaire. Il s'agit d'exemples portant sur l'alimentation, et les polluants.

- *La mise en évidence de l'effet de l'environnement sur les phénotypes via l'épigénétique.*



- On voit que le phénotype résulte à la fois de :

- ✓ la génétique
- ✓ l'épigénétique

On se pose la question de savoir comment est-ce que l'environnement va pouvoir modifier certains profils épigénétiques et affecter du coup les phénotypes.

C'est une équation un peu réductrice puisque :

- ✓ On sait que l'environnement peut aussi influencer sur la génétique. Donc connaître la part de génétique et d'épigénétique lorsque l'on va estimer l'influence de l'environnement sur les phénotypes n'est pas aisé.
- ✓ On sait également que la génétique influence l'épigénétique puisque toute la machinerie de méthylation ne peut exister que de par l'activité des gènes qui sont présents qui peuvent être plus ou moins activés.
- ✓ On sait aussi que la génétique va pouvoir influencer la susceptibilité de l'épigénétique à l'environnement.
- ✓ Il y a aussi une composante stochastique : on ne peut pas exclure que les profils de méthylation peuvent parfois être variables de manière stochastique.

- Il faut savoir que toutes les études réalisées jusqu'alors chez l'homme où l'on essaie de comprendre si l'environnement va influencer les phénotypes via l'épigénétique, ne prennent en considération que les sous-parties de cette équation.

Ces études ne fournissent donc que des réponses très parcellaires, ni globales, ni réalistes.

- ✓ Ainsi, les études consistant à étudier transversalement des paires de jumeaux, en comparant les jumeaux monozygotes aux jumeaux hétérozygotes dans l'expression d'un phénotype donné. Ces études visent à mettre en évidence quelle est la part relative de l'environnement, par rapport à la génétique innée, sur les phénotypes.
- ✓ D'autres types d'études consistant à étudier longitudinalement des

paires de vrais jumeaux. On regarde leurs profils de méthylation précocement et à 50 ans, et on pose le postulat que les effets de l'environnement doivent être de plus en plus important avec l'âge puisque toutes les expériences environnementales doivent s'accumuler au cours de la vie. Ces études tentent de savoir si l'environnement peut influencer l'épigénétique, soit au niveau global, soit au niveau d'une portion de l'ADN. Sachant que la génétique influence l'épigénétique, est-ce que l'environnement peut aussi influencer l'épigénétique. Les résultats de ces études montrent qu'il y a d'une part, des changements épigénétiques associés à l'âge, et d'autre part, une dérive, une discordance épigénétique des jumeaux qui se fait au cours de la vie, donc qui n'est pas génétiquement déterminée. Ce type d'études ne permet pas de dire quelle est la composante de l'environnement qui crée cette dérive épigénétique puisque l'on considère toute l'expérience de l'individu juste par le vieillissement. On ne considère pas non plus la stochasticité (divergent parce que c'est juste des éléments aléatoires, pas forcément dus à des événements environnementaux particuliers). De plus quels sont les conséquences d'une telle divergence (altérations muettes, ou un des jumeaux sera plus malade que l'autre : on n'en sait rien du tout).

- ✓ Le dernier type d'études qui est réalisé, est d'essayer de dresser une corrélation entre un phénotype particulier, une composante environnementale particulière (stress, alimentation, ...), et l'altération épigénétique. Ces études sont réalisées en général sur des cohortes de patients, qui présentent un phénotype particulier, une maladie particulière. Une pléthore d'étude a ainsi été réalisée chez l'humain. Ces études ont montré qu'il y avait peut-être effectivement des associations entre trois composantes de cette équation. Par exemple, des études sur les fumeurs ont montré une hyperméthylation d'un gène

particulier dans le sang circulant. Il y a en fait plein de ce type d'association, et on ne sait pas trop quoi en faire, en raison de nombreux problèmes, mais j'y reviendrai plus tard dans le cadre d'un exemple.

Il est donc difficile de mettre en évidence des liens entre l'environnement et les phénotypes via l'épigénétique chez les humains.

Il est donc plus sage de se tourner vers des souris de laboratoire car :

- On peut contrôler l'homogénéité génétique, puisque l'on va prendre des souris qui ont exactement la même composition génétique (on peut abolir l'apparition de certaines maladies dues à des mutations).
- On peut aussi isoler les effets individuels de certains composants environnementaux, en testant par exemple l'alimentation et pas en regardant les effets de toute la vie, sur l'épigénome de ces souris.
- On peut également identifier très précisément quelle période du développement pourrait être plus sensible à l'environnement.
- Enfin, on peut également mettre en évidence la part stochastique, aléatoire, qui peut aussi, peut-être toucher l'épigénome.

## DIAPO 18

### ***Exemples : l'alimentation***

#### *Les folates*

Par exemple, au niveau de l'alimentation, les folates en sont une bonne illustration.

En effet, d'une part, les folates font office de substrats pour les enzymes méthyltransférases : ils apportent ainsi à la cellule ce qu'il lui faut de groupements méthyle, afin que le modèle de méthylation et de déméthylation se déroule correctement.

Les folates sont donc nécessaires à la division et au maintien cellulaire via les

processus de méthylation de l'ADN et des histones.

Les folates sont donc essentiels, notamment, comme nous allons le voir, au cours de la grossesse : en cas de carence, le développement embryonnaire peut être altéré et ce, également chez l'humain.

En effet, la supplémentation en folates durant le premier trimestre de la grossesse diminuerait significativement le risque de certaines malformations (touchant par exemple la fermeture du tube neural (spina bifida)).

D'autre part, les études réalisées sur la souris ont permis de bien comprendre ce qui se passait au niveau moléculaire.

En effet, on a identifié chez la souris des séquences qu'on appelle métastables (il y a peut-être des régions identiques chez l'humain, mais on a encore à l'heure actuelle, aucun élément le prouvant). Ces séquences sont donc dans un état instable, et leur statut de méthylation est complètement stochastique, variable.

Ces études de laboratoire sur des souris consanguines ont ainsi pu démontrer qu'un changement de régime alimentaire pouvait influencer leur progéniture.

Ces souris possèdent le même génotype responsable de la couleur du pelage. Malgré cela, certaines seront de couleur typiquement agouti (brun chiné), et d'autres jaunes. Particularité de ces dernières, elles sont plus susceptibles à l'obésité, au diabète et à l'apparition du cancer.

Le responsable ? Non pas une mutation génétique, mais l'état de méthylation d'une petite séquence, fameuse séquence métastable, présente à proximité du gène responsable de la couleur acquise au cours du développement embryonnaire : à l'état méthylé, le gène agouti est réprimé, la couleur sera brune, mais à l'état déméthylé, le gène sera actif et la couleur, jaune.

C'est donc l'état de méthylation de la séquence métastable qui va déterminer le profil d'expression du gène *Agouti*.

On peut donc relier l'état de méthylation de la séquence, à une couleur de pelage. Ainsi, juste en regardant la couleur de pelage d'une souris, on peut savoir si la séquence est méthylée ou déméthylée.

Chez une souris gestante qui a été en condition normale, quand on va regarder sa portée, il va y avoir à la fois des souris qui sont jaunes, qui sont plutôt pauvrement méthylées pour cette séquence, des souris qui sont intermédiaires (sel et poivre) qui présentent une méthylation intermédiaire, et des souris qui sont complètement brunes, qui ont une méthylation complète de cette séquence.

L'élément stochastique apparaît très nettement puisque l'existence de telle ou telle couleur de pelage dans la descendance de la souris se fait avec la même probabilité.

Les souris de la descendance ont en effet la même génétique, mais elles ont des épigénomes différents, au moins pour cette séquence.

Outre le côté pratique parce que l'on peut suivre l'état de méthylation par la couleur du pelage, ces régions peuvent également être utilisées comme des senseurs de l'effet de l'environnement sur l'épigénétique de manière assez facile.

Par exemple, est-ce qu'en changeant l'alimentation, on va changer le degré de méthylation et l'apparition de souris avec des pelages plus marrons, ou au contraire, est-ce que si on inhibe la méthylation, on va pouvoir voir plus de souris jaune parce que l'on va perdre la méthylation. On peut donc jouer sur ces régions comme des senseurs, comme des capteurs de l'environnement.

C'est donc ce type d'études qui ont été menées.

Ainsi, si en conditions normales, on retrouve dans les portées des probabilités égales les différentes couleurs de souris, suite à une exposition complétement de la mère par les donneurs de groupements méthyle comme les folates,

on va favoriser un état méthylé, donc on va avoir plus de souris avec un pelage marron parce que l'on va en fait changer la proportion de souris avec plus de méthylation. Donc on va influencer vers plus de méthylation.

Il faut savoir qu'il n'existe pas que ce modèle séquences métastables qui peuvent être utilisées comme des senseurs, comme des capteurs de l'environnement. Il en existe d'autres.

Ces séquences et ces expériences constituent au jour d'aujourd'hui, la preuve

formelle que l'environnement peut agir sur les phénotypes via l'épigénétique.

Ces expériences ont également permis de mettre en évidence que l'effet de l'alimentation devait se faire in utéro, car si on complémente après la naissance, il n'y a aucun effet, c'est trop tard.

Ces régions de sensibilité permettent donc de disséquer et de voir à quel moment, à quel type de perturbateurs, etc, l'épigénome peut être sensible.

Dans ce type d'étude, on comprend bien ce que l'on fait. En effet, on peut associer un type d'alimentation donnée, à un état épigénétique (état de méthylation de l'ADN), ainsi qu'à un phénotype (couleur du pelage). On peut également disséquer pour savoir à quel moment l'alimentation a l'impact de plus important. C'est tout l'intérêt des modèles murins.

SPI Société de Psychosomatique Intégrative **DIAPO 19**

### ***Exemples : l'alimentation***

#### *Les famines et leur impact transgénérationnel ?*

L'impact de la famine de l'hiver 44-45 en Hollande sur la santé des générations ultérieures est souvent montré comme un exemple irréfutable de transmission épigénétique transgénérationnelle suite à une exposition à un environnement adverse.

Ces études consistent en des reports de femmes qui ont été exposées, alors qu'elles étaient enceintes, à des conditions drastiques de restrictions alimentaires imposées par la guerre (deux tranches de pains, deux pommes de terre, et un bout de navet).

On imagine donc que ces mères ont été soumises à une déplétion très importante en nutriments essentiels, notamment en donneurs de groupements méthyles comme les folates.

Effectivement, on trouve que chez les enfants qui ont été exposés in utéro à cette famine, des phénotypes de maladies mentales et métaboliques particulières, et on trouve en association, des défauts ponctuels de méthylation.

Ainsi, l'exposition des femmes enceintes à une carence alimentaire, aurait donc des répercussions sur la santé des générations ultérieures.

Ces études soulèvent donc la question de l'héritabilité des caractères acquis chez l'humain.

On se souvient en effet qu'un des principes fondamentaux de l'épigénétique, est le caractère héritable, à l'échelle cellulaire.

Qu'en est-il à l'échelle de l'individu. A ce niveau, je vais solliciter votre esprit critique.

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

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

Si on a un effet transgénérationnel, on va toucher les cellules reproductrices puisque c'est elles, l'ovocyte et les spermatozoïdes qui vont transmettre aux générations suivantes.

◆ D'une part, chez les mammifères, les cellules reproductrices sont isolées du reste des cellules très tôt au cours du développement et elles sont spécifiquement déterminées pour la reproduction. Ceci va être un facteur limitant pour qu'il puisse y avoir un effet transgénérationnel, car ces cellules vont alors être difficilement accessibles aux signaux environnementaux.

◆ D'autre part, les profils épigénétiques sont remis à zéro entre chaque génération chez les mammifères. Il y a en effet, comme on a pu le noter précédemment, deux périodes où le génome perd toute information épigénétique (hormis les séquences soumises à l'empreinte parentale). C'est dans les gamètes et l'embryon très précoce, entre la fécondation et l'implantation.

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

Cependant, on a décrit chez la souris quelques exceptions de séquences qui n'étaient

pas complètement effacées, et ce sont ces séquences métastables dont je vous ai parlé. Pour ces séquences, il y a peut-être une possibilité de transmission épigénétique au cours des générations. A l'heure actuelle, on ne connaît pas de telles séquences chez l'humain, même si rien n'exclut qu'il n'en existe pas.

Ainsi, chez l'humain, si l'on veut prouver qu'il existe un effet transgénérationnel de l'épigénétique suite à l'environnement :

1. Il faut d'abord prouver que les effets d'exposition ne sont pas dus à des mutations génétiques responsables des altérations phénotypiques observées. Je m'explique : un environnement particulier, un agent polluant, par exemple, va induire des profils de méthylation aberrants, mais cela peut être aussi parce que cet agent induit une mutation génétique quelque part, qui secondairement, va induire des profils de méthylation. Donc comment faire pour savoir, si l'on a vraiment à faire avec une anomalie épigénétique autonome, ou si c'est dû à une anomalie génétique primaire. Et bien il faut d'abord séquencer complètement le génome et voir s'il n'y a pas eu des mutations qui sont apparues. Pour l'instant, de telles vérifications n'ont pas encore été réalisées.
2. Il faut ensuite démontrer que les altérations épigénétiques sont transmises en l'absence du signal initial d'exposition.

Or, si l'on prend l'exemple d'une exposition in utéro, on peut voir que la femme enceinte peut être exposée à ce facteur environnemental, son fœtus, donc la deuxième génération est également exposé à ce signal, mais également les cellules germinales du fœtus et donc la troisième génération qui va donc dériver de ces cellules reproductrices, est donc directement exposée au signal. Donc si on étudie par exemple une maladie qui est déclenchée suite à l'exposition à un facteur environnemental adverse, et que cette maladie s'exprime sur la première, la deuxième et la troisième génération, on peut dire que c'est parce que ces trois générations ont été directement exposées au signal environnemental (ce n'est pas une modification épigénétique qui est transmise en l'absence du signal). Ainsi,



pour être sûr de démontrer que l'on a vraiment une transmission transgénérationnelle, il faut regarder jusqu'à la quatrième génération qui n'a jamais connue le signal initial. Il faudrait en fait pouvoir regarder les arrières petits enfants de la mère exposée. On n'a donc pas de recul suffisant pour l'instant pour vraiment démontrer des cas de transmissions transgénérationnelles. On n'a donc pas de preuves formelles pour l'instant. Il y a eu certains reports de phénotypes qui sont reproduits sur plusieurs générations, de manière autonome, peut-être jusqu'à la quatrième génération, mais aucune recherche visant à savoir si c'était des anomalies épigénétiques qui en étaient la cause, n'a été réalisée. Donc cela peut juste correspondre à anomalies génétiques. Il y a eu certaines corrélations qui ont été faites entre certaines maladies particulières et un défaut épigénétique, mais cela a été fait de manière multigénérationnelle, mais sans qu'il y ait d'étude jusqu'à la quatrième génération. De plus et surtout, on n'a jamais regardé s'il n'y avait pas une mutation génétique qui pourrait causer primairement une anomalie génétique.

En gros, cet exemple qui est nommé de manière générale dans la littérature et chez les médias, ne démontre absolument pas qu'il y a des cas de transmissions épigénétiques transgénérationnelles chez l'humain. En effet :

- Il n'y a pas eu de recherche de facteurs génétiques impliqués. Donc peut-être que cette famine a induit également des défauts génétiques, des mutations qui pourraient expliquer ces phénotypes.
- Et on n'a pas étudié d'individus qui n'ont pas été directement exposés, donc on ne peut pas conclure qu'il s'agit d'effets transgénérationnels.

En revanche, ces études montrent en revanche certains faits intéressants :

- Ces effets ont été mis en évidence s'il y a eu une exposition à la famine au moment où l'embryon est vraiment très précoce, donc au moment de la période de conception. Si l'exposition se fait plus tard au cours de la gestation, ou après la naissance, il n'y a pas d'effets sur les phénotypes. Donc on voit ici une fenêtre d'exposition de susceptibilité à cette famine.

- On voit également que les défauts de méthylation sont vraiment très faiblement statistique, donc est-ce que cela a vraiment une signification ?

## DIAPO 20

### *Exemples : les polluants et toxines*

#### *Les perturbateurs endocriniens:*

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

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

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

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

## DIAPO 21

### ***Exemples : Impact d'une infection maternelle***

De nombreux chercheurs ont en effet mis en avant le lien très étroit entre une infection maternelle au cours de la grossesse ou encore une infection directe du fœtus en développement, et des désordres psychiatriques. En effet, un niveau élevé de cytokines et molécules inflammatoires généré par le système immunitaire de la mère ou du fœtus est souvent associé à un développement cérébral anormal et un risque accru de désordres neuro-développementaux.

Par exemple, de nombreux travaux ont décrit une augmentation du risque de schizophrénie en lien avec une infection maternelle au virus de l'influenza entraînant une augmentation de la synthèse des cytokines par l'activation de système immunitaire maternel, du fœtus, et du placenta.

À ce niveau, des observations sont faites, des associations sont établies, mais on ne connaît pas tous les mécanismes moléculaires qui les sous-tendent...

Ainsi, une étude de l'équipe de Paul Patterson a mis en évidence qu'une augmentation de l'IL6 maternelle entraînait une diminution de l'expression de certains facteurs de croissance comme GH et IGF1 au niveau fœtal.

Cette diminution de sécrétion doit avoir, d'une part, de nombreux impact sur la croissance fœtal, et d'autre part, de nombreuses incidences et répercussions, amenant à des cascades de déséquilibres moléculaires consécutifs.

Aussi, l'impact d'un défi immunitaire dans les étapes précoces du développement cérébral, est bien connu pour affecter, plus tard, les capacités cognitives.

Il y a deux voies possibles par lesquelles, l'activation du système immunitaire durant le développement cérébral est corrélée avec des modifications des capacités cognitives telles les capacités d'apprentissage ou encore la mémoire, ou encore des modifications des perceptions des émotions (alexithymie) (neurogénèse hippocampique).

Soit l'activation précoce du système immunitaire altère ou interrompt le

développement de voies neuronales importantes pour la mémorisation, l'apprentissage ou la perception et la conscientisation des émotions.

Soit cette activation précoce reprogramme le fonctionnement immunitaire adulte (mémoire du système immunitaire), qui répondra alors de façon exagérée, ce qui aura alors pour conséquence d'affecter en retour des processus neuraux important pour la cognition et les émotions.

Dans tous les cas, de nombreuses voies physiologies seront affectées par ce désordre immunitaire, par effets de cascades.

Ces accidents immunitaires au décours d'une grossesse, pourraient ainsi amener à un même phénotype de pathologie pour la progéniture qu'un éventuel stress physique, ou encore psychologique comme nous allons le voir...

SPI Société de Psychosomatique Intégrative **DIAPO 22**

### ***Exemples : le stress maternelle lors du maternage précoce, modèle animaux***

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

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

Des études menées ces dernières années avec des animaux tendent à montrer que le comportement parental, et surtout maternel, peut entraîner des modifications moléculaires, via une affection de l'expression des gènes, dans les circuits cérébraux du nouveau-né.

Ces modifications auraient par conséquent un impact durable sur le fonctionnement cérébral et le comportement à l'âge adulte, et notamment, sur la réponse au stress.

Une série d'expériences ont été menées avec des rats. A partir d'une souche

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

De façon intéressante, lorsque les chercheurs ont comparé ces différents groupes de mères rates, ils ont remarqué que des niveaux différents de soin maternel avaient la capacité de modifier le fonctionnement de gènes impliqués dans la réponse au stress chez leurs petits.

Ils ont en effet constaté que stress et traumatismes psychiques, chez ces rats, entraînent des modifications épigénétique, au niveau de certains gènes, notamment au niveau de ceux codant pour des récepteurs de glucocorticoïdes dans la zone cérébrale qui gère les émotions: *L'hippocampe*. Or, plus les récepteurs de glucocorticoïdes sont nombreux, mieux se fait la régulation des hormones glucocorticoïdes et du stress chez l'adulte (ces récepteurs contrôlent la réponse au stress en réduisant le taux sanguin du cortisol, l'hormone libérée en cas de stress).

Finalement, les petits ayant reçu beaucoup de soins maternels (léchage et toilettage fréquents) répondaient au stress en libérant de plus petites quantités d'hormones de stress (corticostérone) comparativement aux petits ayant reçu peu de soins maternels.

Ces animaux gèrent mieux le stress et se laissent manipuler sans difficulté. De plus, les petits ayant reçu beaucoup de soins maternels avaient une meilleure capacité d'apprentissage et une meilleure performance mnésique sur certains tests. Ces différences étaient encore présentes à l'âge adulte, démontrant ainsi les effets à long terme du soin maternel.

Ces petits qui ont été léchés abondamment par leur mère et ont reçu de bons soins de sa part après la naissance, ont perdu la méthylation du gène NR3C1, codant pour le récepteur des glucocorticoïdes, ce qui a pour effet de stimuler la formation de bons récepteurs dans l'hippocampe.

En revanche, les petits qui ont été délaissés Gèrent moins bien le stress.

Ils sont finalement perpétuellement angoissés, souffrent de troubles de la mémoire et

d'un comportement dépressif. Même à l'âge adulte, le moindre dérangement prend chez eux des proportions alarmantes.

Ces animaux comptent peu de récepteurs de glucocorticoïdes et sont facilement stressés.

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

Cependant, si l'on donne les petits rats nés de mères négligentes à des mères donnant beaucoup de soins maternels ou lorsqu'ils sont placés dans des environnements enrichis jusqu'au début de l'âge adulte, ces mêmes gènes s'activent.

De même, lorsque les chercheurs administrent un composé (trichostatine A), cela élimine l'effet épigénétique et normalise la réponse au stress chez le rat.

Ces résultats démontrent l'importance de l'environnement au jeune âge ainsi que des soins parentaux, qui peuvent tous deux servir d'agents protecteurs au niveau du développement, malgré la présence de facteurs de risque.

## DIAPO 23

### ***Exemples : le stress maternelle lors du maternage précoce, modèle animaux***

Dans le même ordre d'idée, une étude publiée dans la revue scientifique *Nature Neuroscience*, montre que le stress survenant tôt au cours de la vie provoquerait des modifications épigénétiques qui influenceraient les réactions et comportements futurs.

En effet, des chercheurs allemands ont stressé des souriceaux nouveau-nés en les séparant de leur mère trois heures par jour pendant 10 jours, ce qui représente un stress relativement léger.

Les souris ayant reçu le traitement stressant composaient plus difficilement avec les situations stressantes et avaient une moins bonne mémoire que les souris non traitées.

Les chercheurs ont découvert que le stress imposé aux nourrissons laissait une marque épigénétique permanente sur le gène codant une protéine de stress, la vasopressine.

Cette hormone active la réponse de stress et joue un rôle important dans les comportements sociaux. Le gène est programmé pour produire des niveaux élevés de cette hormone rendant ainsi les souris plus vulnérables au moindre stress de leur environnement. Cela veut donc dire que le stress, par le biais de l'épigénétique, peut modifier le comportement.

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

Ces expériences mettent en avant l'intrication complexe de tous les systèmes (nerveux, immunitaire, endocrinien,...), et les réactions en chaîne de bouleversement physiologique qui se mettent en place suite à une modification environnementale comme un stress physique ou psychique.

## DIAPO 24

### ***Exemples : le stress parental prénatal, modèles animaux***

Les variations de comportement maternel ne sont pas le seul phénomène où l'on observe des modifications épigénétiques.

De multiples travaux chez le rongeur montrent que si la mère subit des stress importants durant la grossesse, la descendance manifesterà, à l'âge adulte, toutes sortes de changements dans l'axe du stress et de l'anxiété, pouvant être mis en lien avec des modifications épigénétiques.

Toutefois, ces modifications ne sont probablement pas irrémédiables. Il semble, en effet, que si des petits issus de mères stressées durant la grossesse sont confiés, à la naissance, à des mères non stressées, une partie du phénotype anxieux peut être réversible.

Ces résultats indiquent donc qu'un bon niveau de maternage peut aussi avoir un puissant effet correcteur sur des stress précédant la naissance.

## DIAPO 25

### *Exemples : le stress parental prénatal, modèles animaux*

À ce niveau, je vais citer, de manière à être très extrémiste, une étude publiée ce mois-ci dans *nature neurosciences*, qui montre que l'exposition d'une souris mâle à une odeur angoissante influence les comportements, l'anatomie et la fonction du système nerveux des deux générations suivantes. Cette transmission se fait donc par l'intermédiaire des spermatozoïdes. De tels phénomènes pourraient contribuer à l'étiologie et à la transmission sur plusieurs générations de risques de maladies neuropsychiatriques : phobies, syndrome de stress post-traumatique...

Dans cette étude, les chercheurs ont conditionné des souris mâles (génération F0) à craindre :

- une odeur (l'acétophénone, à l'arôme plutôt fruité)
- en la couplant à un petit choc électrique à la patte.

A la génération suivante (F1), les auteurs observent trois impacts de ce stress paternel :

1. les souris réagissent davantage à un choc électrique en présence de cette odeur, même sans conditionnement préalable.
2. Dans leur nez, on trouve davantage de neurones spécialisés dans la reconnaissance de cette seule odeur.
3. Dans leur cerveau, les glomérules olfactifs où aboutissent les fibres de ces neurones sont plus gros.



Ces trois effets se retrouvent à la génération suivante (F2), obtenue par fécondation in vitro, prouvant qu'ils sont bien transmis par le sperme.

En effet, grâce à la FIV, les auteurs ont écarté la possibilité d'une transmission par du comportement paternel.

Dans le sperme des souris F0 et F1, les auteurs ont mesuré une légère hypométhylation du gène du récepteur de cette odeur. Mais à l'heure actuelle, on ne peut encore conclure sur le mode de transmission de ces modifications suite au stress paternel.

## DIAPO 26

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

Qu'en est-il chez l'humain ?

Le génome humain peut-il lui aussi être modifié par l'environnement par un défaut de maternage ?

Comme je l'ai pointé du doigt précédemment, chez l'humain, l'accès aux organes comme le cerveau n'est pas aussi simple que chez les animaux de laboratoire.

Pour cela, on garde le bout de tissu que l'on a de disponible, même s'il n'a rien à voir avec la maladie en elle-même.

Si l'on veut voir ce qui se passe au niveau cérébral, il est seulement possible d'utiliser les cerveaux de personnes décédées qui ont été conservés à des fins de recherche.

En général, ces études sont réalisées sur des cohortes de patients, qui présentent un phénotype particulier, une maladie particulière.

Il faut donc garder un esprit critique sur les résultats de ces études qui présentent un défaut de design. En effet :

- ◆ Elles sont, d'une part, réalisées sur des échantillons de petite taille, qui ne sont donc pas très valables statistiquement.
- ◆ D'autre part, ce sont des études à postériori, donc rétrospectives. On ne sait donc

pas à quoi sont réellement dues les modifications épigénétiques observées. En effet, on ne connaît pas tous les paramètres et toutes les sources de stress potentiels (alimentation, stress, effets cumulatifs,...) auxquels ont été soumises les personnes sur lesquels on a prélevé les cerveaux.

- ◆ On ne connaît pas non plus les prédispositions génétiques des patients : en effet, il n'est pas exclu qu'une anomalie de méthylation observée associée à un phénotype particulier pourrait être liée à une mutation génétique ou que des effets génétiques rendent ces patients plus sensibles à des modifications environnementales.
- ◆ D'autre part, on ne sait pas bien quelle signification donner, si on observe une anomalie. En effet, quelle signification donne-t-on à des anomalies épigénétiques observées sur des types cellulaires sans rapport avec la maladie.

En gardant, ces éléments de recul en tête, je vais présenter les résultats d'une étude assez récente.

Cette étude a mis en évidence au niveau des neurones de l'hippocampe de personnes victimes de suicide ayant été abusées au cours de leur enfance, comme c'était le cas chez les rats négligés par leur mère, qu'une marque épigénétique, une méthylation de l'ADN, est mise en place sur le gène NR3C1, gène du récepteur aux corticoïdes, ce qui bloque son activité.

Ces personnes ont donc naturellement un taux de cortisol élevé, ce qui est souvent associé à un état dépressif majeur.

Ainsi en affectant les gènes qui permettent de lutter contre les tensions, les traumatismes précoces altèreraient durablement la capacité à surmonter les difficultés, favorisant le risque suicidaire.

## DIAPO 27

*Exemples : le stress maternel prénatal chez l'humain*

Il est également possible d'étudier, chez des personnes vivantes, les effets de l'environnement sur les gènes, en utilisant des marqueurs épigénétiques sanguins.

En effet, une étude récente démontre que l'environnement prénatal peut altérer notre épigénome.

Ces chercheurs ont analysé l'ADN sanguin d'adolescents nés d'une mère qui fumait la cigarette durant la grossesse.

De façon intéressante, les adolescents dont les mères fumaient pendant la grossesse présentaient des marques épigénétiques dans leurs cellules sanguines, au niveau d'un gène impliqué dans le développement du cerveau, le gène BDNF.

Ces résultats suggèrent que l'exposition prénatale à la cigarette pourrait avoir un impact sur le développement du cerveau par le biais de mécanismes épigénétiques. À ce jour, nous ne comprenons pas l'impact réel de ces modifications épigénétiques, mais plusieurs osent croire qu'elles contribuent peut-être à augmenter la vulnérabilité à certaines maladies mentales.

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

## DIAPO 28

### *Conclusion*

C'est au cours des premières années du développement humain que l'architecture et les fonctions de base du cerveau prennent forme. La période de développement au début de

l'enfance (de la conception à l'âge de 6 à 8 ans) a une incidence sur le stade suivant du développement humain ainsi que sur les étapes ultérieures (information positionnelle notamment).

Grâce à la neurobiologie du développement, nous comprenons maintenant mieux la façon dont l'expérience des premières années de vie influe sur les différents stades du développement. Les retards développementaux au cours des premières années ont des conséquences sur la santé (physique et mentale), le comportement et l'apprentissage à long terme.

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

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