

Séance du 9 mars 2015

Épigénétique : une ère nouvelle pour la médecine ?

par Michel VOISIN

MOTS-CLÉS

Épigénétique - Génétique - Environnement - PMA - Vieillesse - Cancer.

RÉSUMÉ

L'épigénétique est l'étude de l'influence des facteurs d'environnement sur l'expression des gènes. Elle intervient normalement dans la différenciation des cellules embryonnaires. Pour ses effets pathologiques, la période critique est le début de la vie, de la conception à la période néonatale, les modifications épigénétiques survenant à ce stade pouvant impacter la vie adulte, et être transmis à la descendance sur plusieurs générations. L'épigénétique intervient aussi dans la cancérogénèse, le processus de vieillissement, la mémoire. Ce concept amène à porter un regard nouveau sur un certain nombre de pathologies, et a fait parler de nouvelle ère pour la médecine.

Le terme d'épigénétique a été proposé en 1942 par Waddington pour décrire les interactions des gènes avec leur environnement qui conditionne le phénotype de l'organisme, soit l'ensemble de ses caractères.

Il recouvre donc la problématique des interactions entre l'inné et l'acquis, entre "nature" et "nurture" pour les anglo-saxons.

Ce terme avait déjà été utilisé au XVIII^e siècle avec un tout autre sens : les théories épigénétiques avaient alors été élaborées pour s'opposer aux théories préformationnistes ; elles visaient à démontrer que le fœtus se construit progressivement. On peut citer notamment le nom de Maupertuis, qui reprit les constatations faites un siècle auparavant par William Harvey. Celui-ci, après sa description de la circulation sanguine, alors qu'il était en exil politique dans sa campagne de Lambeth, dans le sud de l'Angleterre, occupait ses loisirs à disséquer tout ce qui lui passait sous la main, notamment des biches qu'il étudiait à des temps variables après l'accouplement.

Tout n'est pas génétique. Avec l'achèvement du séquençage du génome humain en 2003, on croyait que les gènes conditionnaient tout et que les variations d'expression des gènes étaient liées uniquement à des mutations modifiant la séquence de l'ADN. On pouvait donc avoir l'illusion qu'en manipulant les gènes, on pourrait maîtriser le processus de vie, voire même créer une vie totalement synthétique. En fait, la compréhension des processus génétiques humains s'est avérée être beaucoup plus complexe.

Et l'un des éléments de cette complexité est l'épigénétique, qui joue donc un rôle majeur dans l'expression des gènes humains, et s'avère impliquée dans des situations multiples: toutes en lien avec l'interaction entre les gènes et l'environnement.

La plupart des progrès de l'épigénétique sont tout récents, ils datent de la dernière décade. Au Collège de France, une chaire d'épigénétique et mémoire cellulaire a été créée en 2012 et confiée au chercheur britannique Edith Heard. L'Institut du Cancer de Montpellier s'est dotée d'une équipe de jeunes chercheurs sur le thème "Epigénétique, différenciation cellulaire et cancer".

Observations épigénétiques

Un certain nombre d'observations simples permettent d'avoir une première approche de ce qu'est l'épigénétique.

1 – Les différences entre les jumeaux monozygotes

Ils ont le même patrimoine génétique car ils sont issus de la division du même œuf. Pourtant, ils ont des phénotypes différents, par exemple au niveau des empreintes digitales et de la couleur de l'iris. Et les différences se majorent avec le vieillissement.

2 – Le croisement de l'âne et du cheval

Ce sont deux espèces différentes mais suffisamment proches pour être interfécondes. Et il y a deux sortes d'hybrides selon le sens du croisement :

- le mulet est le fruit du croisement d'un âne et d'une jument,
- le bardot du croisement d'un cheval et d'une ânesse.

Les hybrides ont chacun pour moitié le génome du cheval et de l'âne, mais ils ont un phénotype différent. Le mulet est plus proche de l'âne, le bardot du cheval. Ce sont des phénomènes épigénétiques qui conditionnent ces différences.

Mécanismes épigénétiques (Fig. 1)

Ce n'est pas le lieu de rentrer dans le détail des mécanismes biochimiques de l'épigénétique, nos confrères scientifiques voudront donc bien me pardonner cette présentation très simplifiée.

Nos connaissons tous la double hélice d'ADN décrite par Watson et Crick en 1953. L'ADN, contenu dans le chromosome, est le support de l'hérédité par le biais de la séquence des gènes dont il est le support.

1 – La méthylation des régions promotrices des gènes

En amont de nombreux gènes se trouve une zone dite promotrice, qui est soumise à un phénomène biochimique de méthylation : des radicaux méthyl viennent ou non se fixer sur cette zone. Si la région promotrice est méthylée, le gène ne s'exprime pas, si elle ne l'est pas, le gène s'exprime.

C'est un phénomène essentiel, car dans le génome humain, il y a 28 millions de régions promotrices des gènes qui sont soumises à la méthylation. 70% d'entre elles sont normalement méthylées, avec comme conséquence la suppression de l'expression de nombreux gènes.

2 – L'acétylation des histones

Pour que les gènes situés sur le chromosome puissent s'exprimer, il faut que la molécule d'ADN soit dépliée, étirée, et non recroquevillée sur elle-même. Ce sont des protéines constitutives des chromosomes, les histones, qui sont responsables de ce phénomène. Les histones sont soumises elles aussi à un phénomène biochimique : l'acétylation. Si les histones sont acétylées, le chromosome est déplié et les gènes qu'il porte s'expriment, s'il n'y a pas de radicaux acétylés, le chromosome se replie sur lui-même et les gènes ne s'expriment pas.

3 – L'ARN non codant

Une zone de l'ADN peut être neutralisée par l'application à son niveau d'une molécule d'ARN que l'on qualifie d'ARN non codant. La conséquence en est l'extinction des gènes situés sur cette zone.

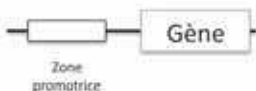
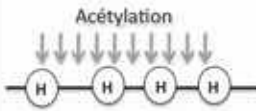

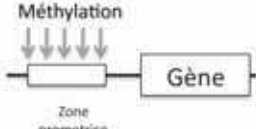
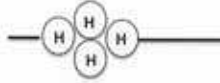

Expression du gène	Méthylation de la zone promotrice du gène	Acétylation des histones (H)	ARN non codant
OUI	 Zone promotrice	 Acétylation	 Gène
NON	 Méthylation Zone promotrice		 ARN non codant Gène

Figure 1: Mécanismes épigénétiques

Tels sont les trois mécanismes qui régulent l'épigénétique, qui agissent comme par le biais d'un interrupteur qui a la capacité d'allumer ou d'éteindre les gènes.

Un gène sera éteint :

- si sa zone promotrice est méthylée
- si les protéines histones du chromosome qui le portent sont dé-acétylées,
- ou si un ARN non codant est appliqué en regard de lui.

Particularités de l'épigénétique

Tout d'abord, les modifications épigénétiques sont beaucoup plus fréquentes que les mutations génétiques. Par exemple, un agent toxique ne va entraîner une mutation génétique que chez moins de 0,01% des descendants, à l'inverse, un processus épigénétique affectera la majorité des descendants.

Les effets épigénétiques sont dépendants de la dose des agents environnementaux qui les provoquent.

Les changements épigénétiques sont durables et peuvent être transmis d'une génération à l'autre, d'une cellule de l'organisme (somatique) à ses cellules filles lors de division cellulaire (la mitose) et aussi à la génération suivante par le biais de la

méiose, division des cellules germinales qui assurent la reproduction sexuée. Comme les mutations génétiques, les modifications épigénétiques de l'expression des gènes sont donc héréditaires.

Mais, alors que les mutations génétiques sont irréversibles, les changements épigénétiques sont réversibles, ce qui crée une opportunité pour des interventions épigénétiques par des médicaments ou des régimes.

Enfin, les effets épigénétiques sont sensibles aux stades de développement, la gestation et la période néonatale étant les plus vulnérables. Au delà, l'organisme a un cycle épigénétique tout au long de la vie alors que le génotype reste invariant.

Programmation épigénétique normale

L'épigénétique joue plusieurs rôles importants dans les cellules normales.

1 – Différenciation cellulaire

La première fonction de la programmation épigénétique est de contrôler la différenciation cellulaire. Toutes les cellules du corps humain ont le même matériel génétique. Et pourtant, elles expriment des propriétés très différentes : peau, muscle, os, neurones...

C'est par les mécanismes épigénétiques qui éteignent les gènes inutiles qu'un tissu acquiert son expression spécifique, à partir de la cellule embryonnaire.

Waddington a représenté ce mécanisme par l'image d'un paysage fait de montagnes et de vallées, la cellule étant comme une bille qui bifurque à chaque division vers telle ou telle vallée en fonction de ses marques épigénétiques.

2 – Phénomène d'empreinte

Selon les principes de l'hérédité mendélienne, les deux copies d'un gène s'expriment, une moitié du patrimoine génétique d'un enfant provenant de son père, l'autre moitié de sa mère.

Mais un certain nombre de gènes sont sujets à un phénomène qualifié d'*empreinte*, qui éteint sélectivement soit la copie du gène reçue du père soit la copie du gène reçue de la mère. On pense que plusieurs centaines de gènes humains (approximativement 1% du génome) sont soumis à l'empreinte.

L'exemple le plus classique est l'inactivation du chromosome X. L'homme est porteur d'un seul chromosome X et d'un chromosome Y, Chez la femme, qui a deux chromosomes X, l'un des deux est inactivé, et le reste pendant toute la vie de la cellule et des cellules descendantes dans l'organisme.

L'inactivation se fait par l'intermédiaire d'un grand ARN non codant qui va recouvrir la totalité de l'un des deux chromosomes X. Celui-ci se rétracte et apparaît en bordure du noyau sous la forme d'un amas de chromatine que l'on dénomme corpuscule de Barr.

Le phénomène d'empreinte peut aussi expliquer pourquoi certaines conditions telles l'autisme, l'Alzheimer, les troubles bipolaires, la schizophrénie... ont plus de risques d'être transmis à la génération suivante selon que c'est la mère ou le père qui a la condition.

3 – L'épigénétique permet à l'organisme, avant et après la naissance, de s'adapter à son environnement

Il y a un mécanisme de *feed-back* rapide par lequel l'environnement d'un individu peut influencer son développement génétiquement programmé.

Si cet ajustement du phénotype de l'organisme à son environnement lui permet d'optimiser son adaptation, encore faut-il, lorsque les scénarios épigénétiques sont fixés, que l'environnement ne change pas significativement. Si c'est le cas, il y aura des conséquences dont nous analyserons quelques exemples.

L'adaptation du phénotype aux conditions environnementales est donc possible sans qu'il y ait de modification du génome, ce qui permet une flexibilité, une souplesse dans l'adaptation des générations qui se succèdent à des conditions qui peuvent être très différentes.

Epigénétique et évolution

Un commentaire sur la transmission de caractères acquis à la descendance. Serait-ce une confirmation de l'hypothèse de Lamarck, pour qui les modifications induites par le milieu sur les individus pourraient se transmettre à leurs descendants, l'exemple célèbre étant l'allongement progressif du cou de la girafe ?

En fait, nous l'avons vu, les mutations épigénétiques ne sont transmissibles que sur quelques générations, il y a ensuite un retour à l'état antérieur.

Reste la question de savoir si l'on peut passer d'une mutation épigénétique à une mutation génétique. Certains pensent que oui, car la méthylation de régions promotrices de l'ADN pourrait créer des points de fragilité propices aux mutations géniques.

Effets épigénétiques pathologiques

Si les effets épigénétiques peuvent intervenir tout au long de la vie, la période la plus sensible est le tout début de vie, de la fécondation – et même avant – à la période néo-natale, d'où, naturellement, l'intérêt du pédiatre pour ces mécanismes.

L'exposition à ce stade à des facteurs d'environnement délétères peut déterminer des pathologies qui pour certaines n'apparaîtront qu'à l'âge adulte.

1 – Pathologies épigénétiques en début de vie

Elles vont intéresser :

- la maturation des gamètes,
- la vie fœtale
- et la période néonatale.

1.1 – FORMATION DES GAMÈTES, FÉCONDATION

Lors de leur développement, les cellules précurseurs des gamètes, spermatozoïdes et ovocytes, sont soumises à des modifications épigénétiques majeures.

Dans un premier temps, il y a effacement de toutes leurs marques épigénétiques, dont je vous rappelle qu'elles freinent l'expression des gènes. Puis, ces marques se remettent en place progressivement avec la maturation, précocement pour le spermatozoïde, très tardivement, juste avant l'ovulation pour l'ovocyte.

Il est aujourd'hui démontré que les techniques d'assistance médicale à la procréation peuvent avoir un impact important sur ces processus.

Il faut rappeler qu'*in vivo*, lorsque l'embryon, après la fécondation, chemine dans les trompes puis pénètre dans le corps utérin, son milieu biologique est très finement régulé, en terme de composition chimique (glucose, acide lactique), de pH ou de concentration en oxygène, avec des gradients croissants ou décroissants entre les trompes et la cavité utérine, et avec des variations drastiques dans le temps, par exemple une forte chute de la concentration en oxygène au moment de l'implantation de l'embryon dans la paroi utérine. Ces conditions, ne peuvent être reproduites *in vitro* (Chason, 2011).

Lors de la fécondation *in vitro*, l'environnement est très perturbé à deux périodes critiques pour le processus d'empreinte:

- lors de l'hyperstimulation hormonale de la mère qui vise à induire des ovulations multiples,
- et dans le milieu de culture de l'embryon *in vitro* avant sa réimplantation.

Il est très probable qu'à ces moments, les phénomènes épigénétiques sont très perturbés, avec un processus de méthylation qui ne se finalise pas. L'une des conséquences est, après grossesse induite par FIV (fécondation *in vitro*), la fréquence majorée de pathologies liées à l'empreinte (la fréquence est multipliée par six). Un exemple est une maladie bien connue des pédiatres, le syndrome de Wiedeman Beckwith qui se caractérise par une macrosomie, c'est-à-dire un poids et une taille excessifs et une tendance à développer des pathologies malignes, comme par dérépression de l'expression de gènes, et on voit bien le lien avec le processus de méthylation.

Les fausses couches précoces et les troubles de la croissance fœtale, plus fréquents après grossesse induite par FIV, pourraient être liés à ce même mécanisme.

L'expérience chez l'animal est plus ancienne, et montre que d'autres problèmes peuvent se faire jour plus tardivement, notamment des troubles du comportement et de l'attention observés chez la souris (El Haj 2013).

1.2 – VIE FŒTALE

1.2.1 – *Le stress*

L'exposition du fœtus au stress maternel a des effets à la fois sur l'axe endocrinien hypothalamus –hypophyse - surrénale et sur les systèmes de neurotransmetteurs cérébraux. L'empreinte sur les gènes du fœtus peut affecter le développement fœtal avec des conséquences possibles sur les défenses immunitaires et la réponse au stress de l'enfant à naître (Merlot, 2008).

1.2.2 – *La nutrition*

Aspect quantitatif

L'étude d'une cohorte de jeunes hommes nés en Hollande pendant la Seconde Guerre Mondiale lors d'une période de famine extrême a montré une incidence significativement plus élevée d'obésité chez les individus qui étaient aux premier et deuxième trimestres de gestation pendant cette période (Ravelli, 1976).

Quelle peut en être l'explication ?

Par le biais de l'épigénétique, la carence nutritionnelle dans la phase précoce du développement a programmé des individus ayant un phénotype de type "économe" qui leur a permis d'optimiser l'énergie et de croître à partir de ressources en nourriture limitées. Or, une fois établi, ce comportement, ce phénotype est fixé pour la vie.

Ultérieurement, ces individus ont rencontré des conditions différentes avec une nourriture plus abondante, tout simplement normale ; il y a alors eu discordance entre la programmation épigénétique et l'environnement avec comme conséquence la prédisposition à l'obésité et au diabète de type 2.

Un certain nombre d'études ont rapporté des effets trans-générationnels de ce comportement nutritionnel.

Aspect qualitatif

Il a été démontré que des facteurs diététiques affectant le processus de méthylation font courir le risque de maladies par le biais de mécanismes épigénétiques.

Dans le développement fœtal de la souris, s'il y a supplémentation avec des nutriments apportant du méthyl comme l'acide folique, la méthionine, la vit. B12, la choline ou la bétaine, on observe une augmentation de la méthylation de l'ADN.

A l'inverse, en cas de régimes pauvres en ces mêmes nutriments, il y a réduction de la méthylation sur le génome entier avec comme conséquence, chez le rat plus de tumeurs, et chez la brebis plus de surcharge graisseuse, d'HTA et de diabète.

L'ingestion excessive d'alcool agit de même par réduction globale de la méthylation.

1.2.3 – Les nuisances

Pollution aérienne par le tabac

Un travail récent de Barrett (2014) a mis en évidence en cas de tabagisme la diminution de méthylation d'un gène (F2RL3), agissant sur l'activation plaquettaire et sur la fonction cardiovasculaire. Elle est proportionnelle à la durée et à l'intensité de l'exposition. C'est une nouvelle approche de la toxicité cardiovasculaire du tabac.

D'autres études ont démontré que l'exposition aux contaminants toxiques de la fumée de tabac influençait le développement et la santé des générations suivantes.

Anway (2005) a rapporté que les pères qui commençaient à fumer avant l'âge de 11 ans avaient des garçons dont le poids moyen était plus élevé à l'âge de 9 ans par rapport aux garçons dont les pères ne fumaient pas ou avaient commencé à fumer plus tard dans la vie. Cette même étude a montré que le tabagisme paternel n'affectait pas le poids des filles mais avait un impact sur leur descendance mâle.

Ly (2005) a observé que les petits-enfants de grand-mères qui avaient fumé pendant la période fœtale avaient un risque augmenté de développer de l'asthme dans les cinq premières années de vie.

Liu (2005) a montré que l'exposition de souris aux particules de gaz d'échappement de diesel et aux allergènes induisait des changements de méthylation, avec plus de maladies asthmatiques.

Exposition aux perturbateurs endocriniens

L'exposition maternelle aux perturbateurs endocriniens dérivés des oestrogènes, et aux produits chimiques simulant ces hormones entraîne des effets délétères sur plusieurs générations.

L'exemple le mieux connu est le distilbène, agent médicamenteux qui a été donné aux femmes enceintes des années 1940 à la fin des années 1970 pour prévenir les fausses couches. La prise de distilbène augmentait le risque de problèmes reproductifs et de cancers génitaux chez les filles et les petites-filles.

La Vinclozoline est un fongicide qui a été utilisé dans la culture du raisin et de la fraise. Les études animales ont montré qu'il peut induire des anomalies de la spermatogenèse, une infertilité masculine, des cancers du sein et des maladies rénales. Quatre générations peuvent être touchées avec des fréquences de 30 à 90%, cette fréquence étant compatible avec un mécanisme épigénétique.

Les produits industriels comme les bisphénols ou les phtalates font aujourd'hui la une de l'actualité, mais pour l'instant, rien n'est démontré en ce qui les concerne.

1.3 – PÉRIODE NÉONATALE

Le comportement maternel en période post-natale pourrait induire des modifications épigénétiques dans la descendance affectant la santé plus tard dans la vie.

Le comportement de rats femelles dans la première semaine d'élevage de leur portée affecte les types de comportement ultérieur des ratons, une augmentation du léchage et des soins donnés aux petits ayant comme résultat une moindre crainte et une meilleure réponse au stress. Ces effets durent toute la vie de l'animal et peuvent être réversibles par une supplémentation en méthyl. (Weather, 2005).

Il en est de même chez l'homme : une étude récente a constaté que le stress maternel à la naissance augmentait le risque d'asthme chez les enfants. (Kozyrskyi, 2008).

Le comportement maternel semble donc pouvoir agir sur la santé de l'enfant par le biais de l'épigénétique (Bock, 2014).

Les effets du stress dépendent de l'âge, et touchent principalement les structures qui sont les plus en croissance au moment de l'épisode ; en période néonatale, il s'agit de l'hippocampe et des amygdales cérébrales. La croissance amygdalienne reste importante jusqu'à l'âge adulte, les lobes frontaux se développent plus intensément à partir de l'adolescence (Lupien, 2009).

2 – Maladies survenant à l'âge adulte

2.1 – LE CANCER

L'épigénétique joue un rôle clé dans de nombreux cancers, et la méthylation de l'ADN a même été considérée comme un marqueur de cette maladie. Deux types de scénarios de méthylation anormale de l'ADN sont observés pratiquement dans tous les cancers humains.

2.2.1 – Méthylation

Il y a dans la plupart des cancers une diminution globale de la méthylation de l'ensemble du génome, qui favorise l'expression des gènes promoteurs du cancer, les oncogènes. Et le degré d'hypométhylation de beaucoup de tumeurs est proportionnel à leur agressivité.

À l'inverse, il y a une méthylation excessive de régions promotrices de gènes de suppression tumorale.

Ces faits sont bien démontrés expérimentalement chez la souris: l'hypométhylation globale s'accompagnant d'hyperméthylation localisée peut provoquer le cancer.

2.2.2 – Perte d’empreinte

- C’est un autre mécanisme épigénétique en cause dans le cancer. Ce peut être :
- l’activation aberrante de la copie normalement silencieuse d’un gène soumis à empreinte qui a un effet oncogène,
 - ou à l’inverse l’extinction aberrante d’un gène suppresseur tumoral.

2.2 – AUTRES MALADIES SURVENANT À L’ÂGE ADULTE

Il est très probable que la prédisposition à divers types de maladies chroniques qui se manifestent tard dans la vie peut être encodée par l’épigénétique aux stades précoces du développement. Là encore, c’est lorsqu’il y a discordance entre l’environnement à l’âge adulte et la programmation initiale.

Ceci est à la base du nouveau concept d’“origine développementale de la santé et de la maladie”, DOHaD pour les anglo-saxons.

De très nombreuses pathologies de survenue tardive ont un lien probable avec la méthylation de l’ADN : HTA, diabète, obésité, schizophrénie, désordres bipolaires, syndrome d’Alzheimer, asthme, allergie alimentaire, maladie coronaire (Charles, 2012).

3 – Epigénétique et vieillissement

Il a été bien documenté que les niveaux de méthylation globale diminuent dans les tissus humains avec le vieillissement, et il a été suggéré que la réduction de méthylation pourrait être aussi une des causes du déclin fonctionnel de l’apprentissage et de la mémoire, et de la plus grande fréquence de cancer (Graff, 2008).

Ce phénomène est sensible à l’environnement puisque, nous l’avons vu, les jumeaux identiques divergent de plus en plus dans leur phénotype en vieillissant, et ce, d’autant plus qu’ils ont des styles de vie différents.

4 – Un certain nombre de domaines fait l’objet d’investigations particulièrement prometteuses

- l’apprentissage et la mémorisation,
- et l’interface avec le tube digestif.

4.1 – L’ÉPIGÉNÉTIQUE A UN RÔLE TRÈS PROBABLE DANS L’APPRENTISSAGE ET LA MÉMORISATION chez l’homme, dans la formation de la mémoire immédiate, et dans la consolidation à long terme de la mémoire à court terme.

Et effectivement, l’extrême plasticité cérébrale facilite l’influence des stimuli de l’environnement. Des modifications épigénétiques ont été constatées dans diverses structures neurologiques, qui influencent l’expression des gènes liés à la mémoire immédiate (Puckett, 2011). Des développements thérapeutiques sont mêmes envisageables (Guan, 2014).

4.2 – PLUS ÉTONNANTES ENCORE SONT LES HYPOTHÈSES CONCERNANT L’EFFET DE LA FLORE MICROBIENNE DIGESTIVE SUR LE CERVEAU.

Chaque individu possède une flore intestinale, le microbiote, qui lui est propre, influencée par les événements de la vie. Cette flore intestinale peut affecter le fonctionnement du cerveau pouvant générer des altérations comportementales.

Le microbiote, qui fait l’objet aujourd’hui de multiples investigations, apparaît comme étant un médiateur probablement majeur de l’interaction gènes-environnement, et est considéré comme une vraie entité épigénétique. (Stilling, 2014).

Perspectives

1 – Diagnostic

La méthylation de l'ADN corrélative de certains cancers et certaines maladies est actuellement investiguée pour l'utilisation potentielle de bio-marqueurs pour le diagnostic moléculaire et le pronostic par la prédiction de l'agressivité biologique et de la réponse au traitement.

La liste des gènes méthylés comme candidats bio-marqueurs augmente continuellement. Mais peu sont cliniquement utilisables. Il en existe un pour le cancer colo-rectal dont la sensibilité est de 60%.

2 – Thérapeutique

Les thérapies épigénétiques sont en plein développement pour inverser la désactivation des gènes due à une méthylation anormale de l'ADN. Un premier agent hypométhylant, La 5-azacytidine, est utilisé dans le traitement du syndrome myélo-dysplasique, une maladie qui implique un gène aberrant promoteur d'évènements d'hyperméthylation.

3 – Recherche

Un travail récent publié dans *Nature* découle directement de l'épigénétique: il s'agit de l'inactivation *in vitro* par un ARN non codant du chromosome 21 excédentaire dans la trisomie 21 (Lawrence, 2014).

Quel impact sur nos pratiques ?

La découverte des mécanismes épigénétiques nous a fait prendre conscience de ce que les habitudes de vie des parents, et pas seulement de la mère en cours de gestation, mais aussi du père et pour les deux, bien avant la gestation, ont un impact sur la santé de leurs enfants à venir, et même de leurs petits-enfants et des générations suivantes. Certes, il n'y a pas lieu de se culpabiliser à outrance, ce qui pourrait générer un stress... avec ses conséquences épigénétiques, mais il convient d'être prudent.

1 – Début de vie

1.1 – ATTENTION PARTICULIÈRE AUX ENFANTS ISSUS DE FIV

Nous avons vu que, si les pathologies épigénétiques graves sont documentées mais rares, il y a une incertitude sur la santé de ces enfants tout au long de leur vie. La surveillance doit porter essentiellement sur l'évolution psychomotrice, l'appareil cardiovasculaire, la tolérance aux sucres.

1.2 – RECONSTITUER UN ENVIRONNEMENT LE MOINS STRESSANT POSSIBLE AU NOUVEAU-NÉ, NOTAMMENT LORSQU'IL NAÎT PRÉMATURÉ

C'est ce que proposent les unités de soins de développement individualisés : nous avons dans notre CHU, un programme NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assesment program) pour les grands prématurés, qui consiste à leur proposer un environnement qui soit le plus proche possible du milieu intra-utérin en terme de positionnement, de bruit, de lumière, de rythme de soins.

1.3 – ENFIN, L'IMPORTANCE DE LA SÉRÉNITÉ DES PÉRIODES PRÉNATALE ET NÉONATALE REND TOTALEMENT DÉRAISONNABLES LES PRATIQUES ENVISAGÉES DE GESTATION POUR AUTRUI.

2 – Tout au long de la vie

2.1 – IL SERAIT PERTINENT DANS LE PARCOURS SCOLAIRE D'INFORMER LES ADOLESCENTS du risque potentiel des pratiques addictives très répandues aujourd'hui – alcool, tabac, toxicomanie – sur leur future descendance.

2.2 – PAR RAPPORT AUX RÉGIMES ALIMENTAIRES

La meilleure prévention est tout simplement une alimentation non excessive, saine et équilibrée.

Une surveillance plus attentive est nécessaire chez les nouveau-nés de petit poids de naissance: on parle de retard de croissance intra-utérin : la plupart ont été insuffisamment nourris avant la naissance en raison d'un défaut de perfusion placentaire, ils sont particulièrement exposés au risque de surpoids, même pour des apports caloriques physiologiques.

2.3 – PRÉCAUTIONS PAR RAPPORT AUX PRODUITS ENVIRONNEMENTAUX

Il ne faut pas cependant se tromper de cible: les deux ennemis publics sont l'alcool et le tabac. Les autres produits interviennent à un niveau infinitésimal, et si l'on se base sur les expérimentations animales, les doses toxiques utilisées sont le plus souvent plus de 100 fois supérieures à l'exposition humaine.

D'ailleurs, les sociétés savantes ne s'y trompent pas, que ce soit l'Inserm ou l'Académie de Médecine qui émettent des recommandations très nuancées.

Conclusion

Pour conclure, je reprendrai le rapport de l'académie de médecine publié en 2011 sur les déterminants périnataux de la santé. Paul Vert, le rapporteur, est pédiatre néo-natologue à Nancy. Je le cite: *“Les problématiques soulevées par la découverte des conséquences de la programmation précoce de la santé n'échappent pas à des considérations éthiques, partagés que sont les spécialistes entre le désir de prévenir et les excès de la médecine prédictive. Sans doute sommes-nous rentrés dans une ère nouvelle de renouvellement des concepts, évoquant celle qu'ont connu les médecins au début de l'ère pastorienne”*.

Références principales

Alegria-Torres AT, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics* 2011 ; 3 : 267-277.

Baccarelli A, Bollati V : Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr.* 2009 ; 21 : 243-251.

Charles MA, Junien C. Les origines développementales de la Santé (DOHaD) et l'épigénétique. *Questions de Santé Publique*, 2011; 18 : 1-4.

Feil R. Epigenetics, an emerging discipline with broad implications. *C R Biologies* 2008 ; 331 : 837-843.

Joint SOGC – CFAS guideline : Pregnancy outcomes after Assisted Reproductive Technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006 ; 28 : 220-233.

Junien C. Les déterminants précoces de la santé et des maladies : épigénétique et environnement. *Bull Acad Nat. Med* 2011 ; 195 : 511-527.

Owen CM, Segars JH Jr. Imprinting disorders and Assisted reproductive Technology. *Semin Reprod Med* 2009 ; 27 : 417-428.

Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics and disease. *Reprod Toxicol* 2011 ; 31 : 363-373.

Pichot A. Histoire de la notion de vie. Gallimard Ed 1993.

Rothstein MA, Cai Y, Marchant E. The ghost in our genes : légal and ethical implications of epigenetics. *Health Matrix Clevel* 2009 ; 19 : 1-62.

Tammen SA, Friso S, Choi SW. Epigenetics : the link between nature and nurture. *Molecular Aspects of Medicine* 2013 ;34 : 753-764.

Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease. Brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms.