

ancienne, de la façon dont les drogues perturbent le circuit cérébral de la récompense. De nombreuses études ont permis d'identifier des changements notables d'activation des gènes en présence de cocaïne, d'opiacés et autres drogues. On a montré que certains de ces changements dans l'expression des gènes persistent même après plusieurs mois d'abstinence, bien que les chercheurs ne sachent pas pourquoi.

Des gènes activés, d'autres éteints

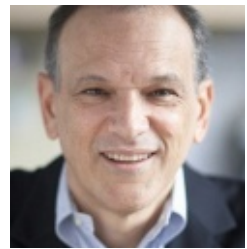
Étant donné les effets à long terme que peuvent avoir les modifications épigénétiques, nous avons entrepris, il y a une dizaine d'années, d'examiner si la cocaïne pouvait modifier le marquage épigénétique des gènes dans le système de la récompense. Cette drogue puissante crée une dépendance aussi bien chez l'homme que chez l'animal, ce qui permet l'étude en laboratoire de ses effets à long terme.

Une dose unique de cocaïne provoque des changements importants dans l'expression de nombreux gènes. Ces modifications sont mesurées par les

concentrations d'ARN messager, témoin direct de l'expression des gènes. Une heure après la première injection de cocaïne à des souris, près de 100 gènes sont activés. Ce qui se passe lorsque les animaux sont exposés de façon chronique à cette drogue est encore plus intéressant. Quelques-uns des gènes activés par une première injection deviennent silencieux si cette drogue est administrée tous les jours. Ces gènes sont « désensibilisés ».

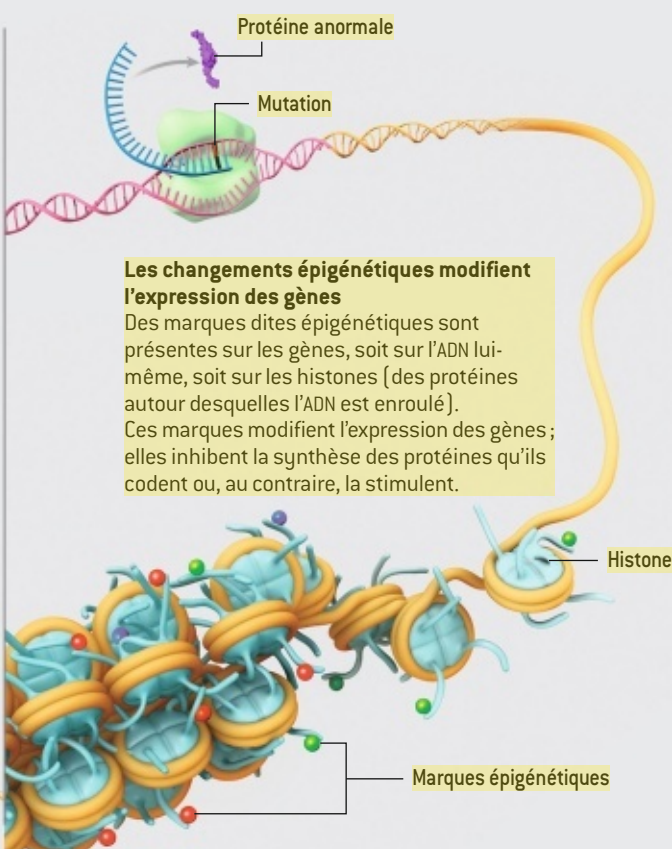
Cependant, d'autres gènes – en plus grand nombre – font exactement l'inverse : ils sont temporairement activés par une première exposition à la cocaïne, mais une exposition chronique, loin de diminuer leur activité, l'augmente bien davantage – dans certains cas, pendant des semaines après la dernière injection. Qui plus est, ces gènes restent très sensibles à la cocaïne même après une longue période où l'animal n'a plus été exposé à la drogue. Ainsi, l'usage chronique de la cocaïne prépare ces gènes à une future activation, en leur permettant de se « souvenir » des effets de la drogue. Cette réceptivité favorise aussi la rechute, et ouvre la voie à la dépendance. Or cette

L'AUTEUR



Eric NESTLER, professeur de neurosciences, dirige l'Institut Friedman de recherche sur le cerveau de l'Hôpital Mount Sinai à New York.

GÉNÉTIQUE ET ÉPIGÉNÉTIQUE

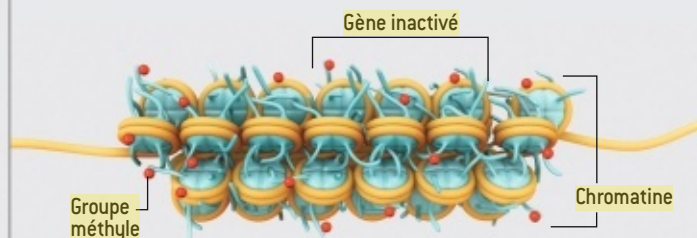


Les changements épigénétiques modifient l'expression des gènes

Des marques dites épigénétiques sont présentes sur les gènes, soit sur l'ADN lui-même, soit sur les histones (des protéines autour desquelles l'ADN est enroulé). Ces marques modifient l'expression des gènes ; elles inhibent la synthèse des protéines qu'ils codent ou, au contraire, la stimulent.

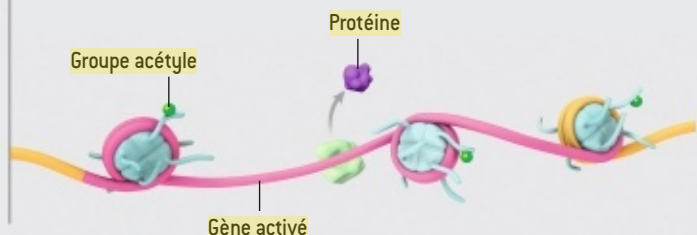
Inactivation

Certaines marques épigénétiques inhibent les gènes, car, en leur présence, la chromatine (de l'ADN complexé avec des histones et diverses protéines) est compactée, ce qui empêche que les gènes s'expriment. Les groupes méthyle jouent parfois ce rôle.



Activation

D'autres marques, tels les groupes acétyle, stimulent l'expression des gènes en déroulant la chromatine.



sensibilité exacerbée résulte de modifications épigénétiques des gènes.

Nous avons répertorié les marques épigénétiques sur la totalité du génome de la souris, et nous avons montré que l'administration chronique de cocaïne reconfigure les marques acétyle et méthyle sur des centaines de gènes dans le système de la récompense. Ces changements tendent à décompacter la chromatine, ce qui rend ces gènes plus facilement activables lors d'une nouvelle exposition à la cocaïne. Beaucoup de ces changements sont temporaires – ne durent que quelques jours après la prise de la drogue. Toutefois, certains durent beaucoup plus longtemps :

un mois, voire davantage. Nous commençons à comprendre le mécanisme responsable de ces changements de longue durée. Nous avons découvert que l'administration chronique de cocaïne freine l'activité de certains effaceurs (qui retirent les groupes acétyle), ainsi que de certains scripteurs (qui ajoutent des groupes méthyle inhibiteurs). La chromatine qui est très acétylée – ou peu méthylée – reste dans un état plus lâche, rendant ses gènes plus faciles à activer.

L'exposition chronique à la cocaïne modifie aussi l'activité d'autres scripteurs et effaceurs dans le circuit de la récompense, en y laissant un ensemble de marques

épigénétiques qui favorisent l'expression des gènes. Pour le confirmer, nous avons modifié l'activité de ces scripteurs et effaceurs afin d'imiter les effets de l'usage chronique de la drogue. Nous avons constaté que, même en l'absence de drogue, les animaux deviennent plus sensibles aux effets agréables de la cocaïne – l'un des signes de la dépendance.

Les changements d'activité des scripteurs et des effaceurs, à la suite de l'usage chronique de cocaïne, durent longtemps, ce qui pourrait expliquer les changements à long terme de l'expression des gènes marqués. Comme le circuit cérébral de la récompense réagit à une large gamme de

L'ÉPIGÉNÉTIQUE DE LA DÉPENDANCE

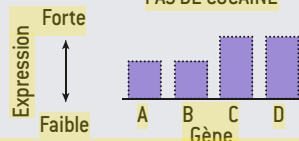
Des études chez la souris ont montré qu'une exposition chronique à la cocaïne modifie la répartition des marques épigénétiques sur les gènes situés dans le circuit cérébral de la récompense. Les animaux deviennent plus sensibles aux effets de la drogue et plus enclins à la dépendance.

Les modifications

Même une dose unique de cocaïne peut modifier le « paysage » épigénétique des gènes dans le noyau accumbens, un élément essentiel du circuit de la récompense. En l'absence de drogue (a), les groupes méthyle prédominent, maintenant la chromatine compactée de sorte que les gènes ne s'expriment pas. En présence de cocaïne, les groupes acétyle prédominent et la chromatine se déroule (b). De nombreux gènes codant des protéines impliquées dans la sensation de plaisir déclenchée par la drogue s'expriment.

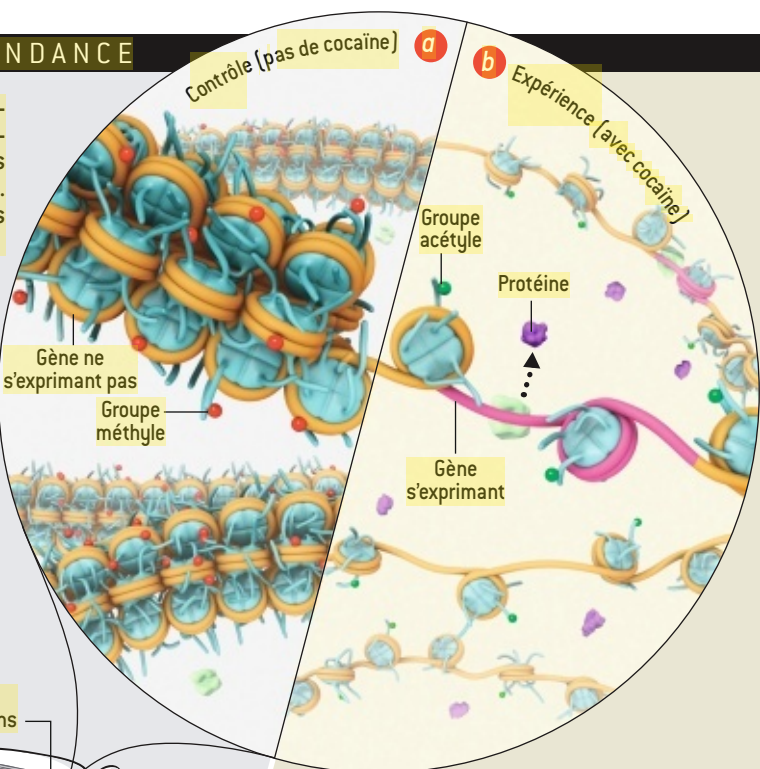
Noyau accumbens

PAS DE COCAÏNE

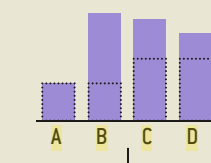


Des effets durables

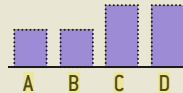
Une première exposition à la cocaïne augmente temporairement l'expression de nombreux gènes (B, C et D, à droite), mais cette expression se normalise rapidement. L'exposition chronique à la cocaïne a des effets plus complexes : elle rend certains gènes moins sensibles à la drogue (A et B, à l'extrême droite), alors qu'elle stimule l'expression d'autres gènes, la rendant plus forte qu'avant (C et D). L'expression de certains de ces gènes reste excessive pendant un temps anormalement long.



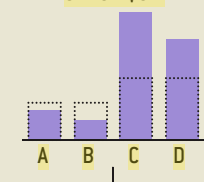
PREMIÈRE EXPOSITION À LA COCAÏNE



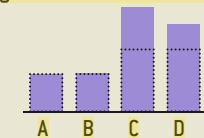
Après une semaine sans drogue : l'expression des gènes redevient normale.



EXPOSITION CHRONIQUE



Après une semaine sans drogue : l'expression de certains gènes reste excessive.



stimulus – par exemple, la nourriture et le sexe –, la manipulation de l'activité des neurones de ce centre peut modifier notablement le comportement d'un animal.

Les adaptations neuronales qui modifient le comportement à long terme sont aussi responsables d'une maladie mentale fréquente, chronique et handicapante : la dépression. Comme pour la dépendance, on peut étudier cette maladie chez l'animal.

Stress et dépression

Nous travaillons sur des souris – des mâles placides – qui ont été mises en présence de souris agressives. Après dix jours de « persécutions » de la part de leurs congénères, les souris non agressives présentent de nombreux signes de dépression : elles ne pratiquent plus les activités qu'elles apprécient normalement (copuler, manger des friandises), elles deviennent anxieuses, se replient sur elles-mêmes ; elles sont moins aventureuses et, parfois même, mangent trop et deviennent obèses. Certains de ces changements perdurent pendant des mois et peuvent être inversés par administration régulière des antidépresseurs utilisés chez l'homme.

En étudiant de plus près l'ADN de ces souris, nous avons observé des changements épigénétiques sur 2000 gènes environ du système de la récompense. Pour 1200 de ces gènes, nous avons mesuré une augmentation d'une marque épigénétique, une forme de méthylation de l'histone qui inhibe l'expression du gène. Il semble donc que la dépression inactiverait des gènes importants pour les aires cérébrales qui permettent à un animal de se sentir bien, créant une sorte de « cicatrice moléculaire ». Nous avons découvert que beaucoup de ces changements déclenchés par le stress pouvaient être gommés en traitant les souris pendant un mois avec de l'imipramine, un antidépresseur couramment prescrit. On a observé, *post mortem*, des changements épigénétiques similaires sur le cerveau de personnes déprimées au moment de leur décès.

Bien que la dépression soit fréquente, tous les individus n'y sont pas sensibles de la même façon. Nous avons découvert qu'il en est de même chez les souris. Un tiers environ des mâles, confrontés à un stress social quotidien, résistent à la dépression : bien qu'ils soient sujets au même stress incessant, ils ne montrent aucun des signes de repli sur soi ou d'apa-

thie présentés par leurs congénères déprimés. Les gènes jouent un rôle important dans cette résilience. De nombreux changements épigénétiques induits par le stress que nous observons chez les souris sensibles n'apparaissent pas chez les souris résilientes. En revanche, ces dernières présentent des modifications épigénétiques sur d'autres gènes du système de récompense. Cela suggère que ces modifications protègent l'animal, et que la résilience est plus qu'une simple absence de vulnérabilité ; cette réponse épigénétique active contrecarre les effets du stress chronique.

Nous avons également découvert que les gènes protecteurs qui sont épigénétiquement modifiés chez les souris résilientes incluent bon nombre des gènes dont l'activité est restaurée chez les souris déprimées traitées par l'imipramine. Un sous-ensemble de ces gènes est connu pour augmenter l'activité du circuit de la récompense et éviter la dépression. Ces observations laissent supposer que les antidépresseurs activent certains programmes épigénétiques protecteurs, à l'œuvre chez les personnes résistantes à la dépression. Si tel est le cas, on pourrait chercher des substances qui inhibent les effets néfastes du stress chronique, mais qui stimulent également les mécanismes naturels de résilience du cerveau.

Nous avons évoqué des effets qui perdurent un mois – les périodes les plus longues que nous ayons étudiées. Toutefois,

passives. En outre, les femelles élevées par des mères attentionnées deviennent elles-mêmes des mères actives.

L'équipe de M. Meaney a montré que les effets du comportement maternel sont transmis, au moins en partie, par des mécanismes épigénétiques. Par rapport aux petits choyés, les petits élevés par des mères passives présentent plus de méthylation de l'ADN dans les séquences de régulation d'un gène codant le récepteur des glucocorticoïdes – des protéines présentes dans la plupart des cellules, essentielles dans les réactions d'un animal à l'hormone de stress, le cortisol. Une méthylation excessive – détectée dans l'hippocampe, une région cérébrale intervenant dans l'apprentissage et la mémoire – diminue la quantité de ces récepteurs produits par les neurones.

Un héritage maternel

Les récepteurs, en nombre insuffisant à cause de modifications épigénétiques, ne parviennent plus à ralentir la production de cortisol. La réaction au stress de ces animaux est exacerbée, ce qui les rend plus anxieux et craintifs – des traits de caractère qui persistent durant toute leur vie. D'autres gènes pourraient subir des influences épigénétiques similaires. Frances Champagne, de l'Université Columbia, et ses collègues ont trouvé des différences épigénétiques dans le gène codant le récepteur des estrogènes chez

CERTAINES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES provoquent des changements de comportement qui durent toute la vie de l'individu et se transmettent à sa progéniture.

certaines modifications épigénétiques provoquent des changements de comportement qui durent toute la vie, comme l'ont montré Michael Meaney, de l'Université McGill, et ses collègues. M. Meaney a étudié les effets des soins maternels sur les modifications épigénétiques et le comportement ultérieur de la progéniture.

Ils ont observé que certaines ratte ont un comportement maternel très développé, léchant et s'occupant beaucoup de leurs petits. Les autres mères sont plus passives. Les petits des mères actives sont moins anxieux et produisent moins d'hormones de stress lorsqu'ils sont perturbés que les petits élevés par des mères

les petits élevés par des mères actives et par des mères passives. Il est probable que de nombreux gènes subissent des modifications épigénétiques résultant du comportement maternel.

Ainsi, les changements épigénétiques seraient transférés d'une génération à la suivante, apparemment sans être transmis par les ovules ou les spermatozoïdes. Quand le comportement d'une mère modifie la régulation épigénétique dans le cerveau d'un de ses petits, ce dernier présente le même comportement que sa mère, lequel modifie les marques épigénétiques et, par conséquent, le comportement de ses petits, et ainsi de suite.