

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

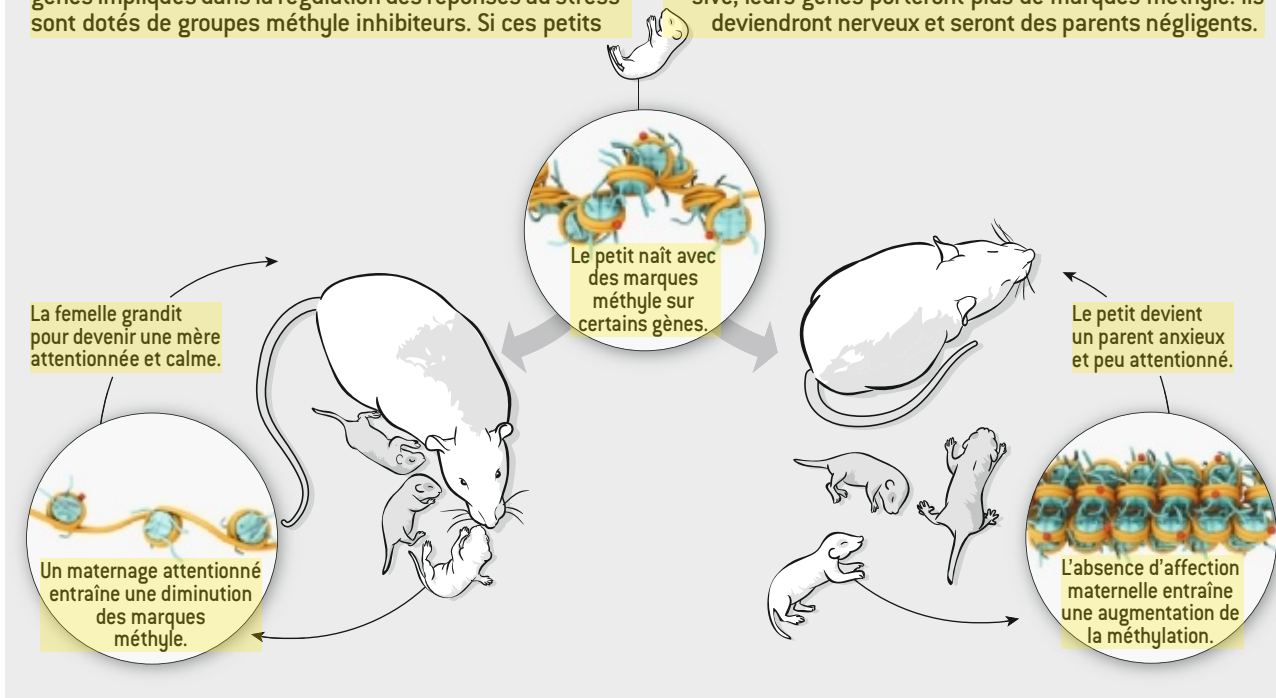
les petits élevés par des mères actives et par des mères passives. Il est probable que de nombreux gènes subissent des modifications épigénétiques résultant du comportement maternel.

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.

DE LA MÈRE AUX PETITS

Des études sur les rats ont montré que l'épigenèse influe sur le comportement maternel et que cet effet peut être transmis d'une génération à la suivante sans modifier les cellules germinales, mais en agissant uniquement sur le cerveau des petits. Ces derniers naissent sensibles au stress, car les gènes impliqués dans la régulation des réponses au stress sont dotés de groupes méthyle inhibiteurs. Si ces petits

sont élevés par une mère détendue et attentionnée, leurs gènes seront moins méthylés, ce qui rend ces animaux plus calmes. Lorsque ces petits deviendront adultes, ils seront, eux aussi, des parents détendus et attentionnés. En revanche, si les petits sont élevés par une mère craintive et passive, leurs gènes porteront plus de marques méthyle. Ils deviendront nerveux et seront des parents négligents.



AXS Biomedical Animation Studio

Pourrait-on utiliser ce que nous découvrons sur les modifications épigénétiques et le comportement pour traiter les maladies mentales ? De nombreuses équipes ont observé que des molécules qui maintiennent les histones riches en groupes acétyle – en inhibant les enzymes qui effacent ces marques – ont des effets antidépresseurs puissants. En outre, bien que le maternage passif soit associé à des changements de méthylation de l'ADN, M. Meaney a découvert que ces mêmes substances stimulent le comportement attentionné (car une acétylation importante des histones peut contrecarrer les effets inhibiteurs d'une méthylation excessive de l'ADN).

Après la thérapie génique, la thérapie épigénétique ?

Ces résultats sont prometteurs, mais les inhibiteurs actuellement disponibles ne sont probablement pas utiles pour combattre les maladies mentales. Les effaceurs de l'acétyle – les histones désacé-

tylases – régulent les marques épigénétiques dans les cellules du cerveau et de l'organisme, et donc les molécules qui les inhibent sans distinction peuvent avoir des effets secondaires graves, voire être toxiques. Une solution consisterait à fabriquer des médicaments capables d'inhiber sélectivement les histones désacétylases concentrées dans les zones du cerveau les plus perturbées dans les troubles psychiatriques, tel le circuit de la récompense. Une autre option serait d'identifier les nouvelles protéines mises en jeu par les modifications épigénétiques dans le cerveau. Toutefois, l'approche la plus intéressante pourrait être de déterminer les gènes ayant subi des modifications épigénétiques dans la dépression ou la dépendance : par exemple, des gènes codant des récepteurs de neurotransmetteurs spécifiques ou des protéines impliqués dans l'activation neuronale. Nous pourrions alors concentrer nos efforts sur la conception de médicaments qui ciblent ces gènes particuliers.

Nous devons également nous demander dans quelle mesure les changements

épigénétiques accompagnant les maladies neuropsychiatriques sont héréditaires. Dans les expériences de M. Meaney, les rats « héritent » de certains schémas comportementaux de leur mère – et des profils épigénétiques associés. Mais ces changements, influencés par le comportement, se produisent dans le cerveau. Peuvent-ils être transmis par les cellules germinales qui forment un nouvel embryon ?

Des modifications épigénétiques transmises

Il est probable que le stress chronique ou une drogue modifient l'activité des gènes dans les spermatozoïdes ou les ovules ; après tout, les hormones du stress et les drogues ne restent pas confinées dans le cerveau, mais circulent dans tout l'organisme, y compris les testicules et les ovaires. Cependant, nous comprenons mal comment un tel changement dans les cellules sexuelles pourrait être transmis de génération en génération. Les modifi-