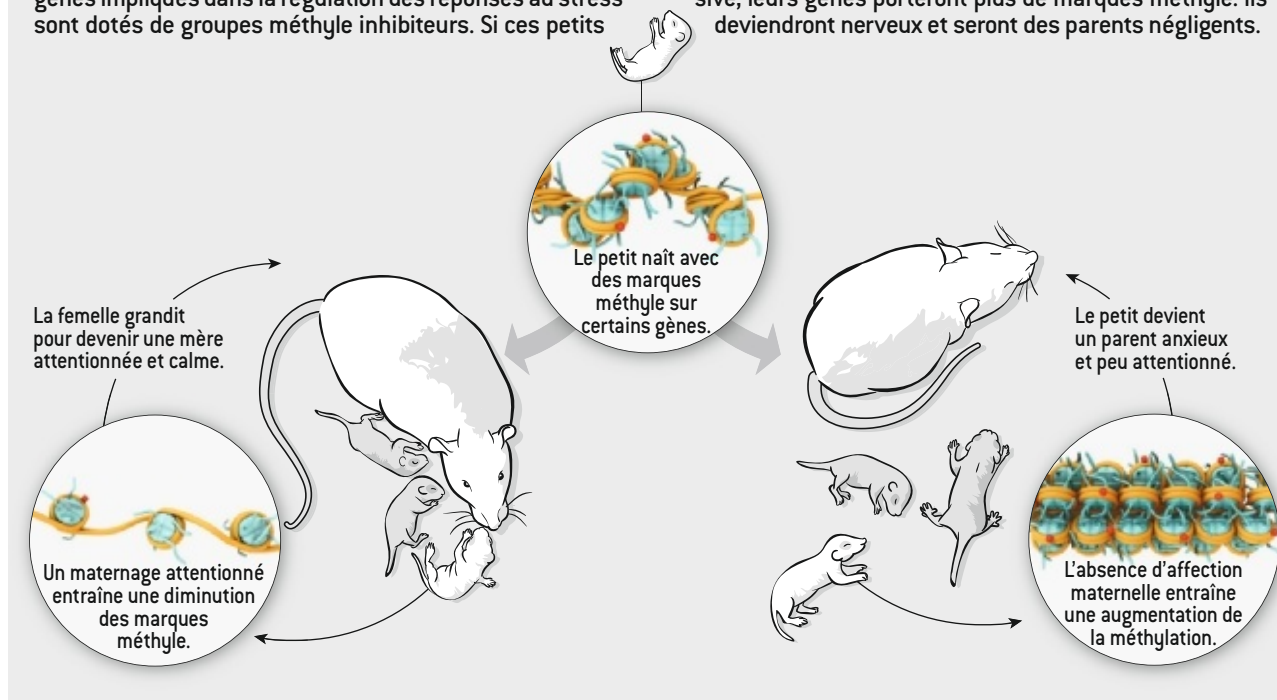


Des études sur les rats ont montré que l'épigenèse influe sur le comportement maternel et que cet effet peut être transmis d'une génération à la suivante sans modifier les cellules germinales, mais en agissant uniquement sur le cerveau des petits. Ces derniers naissent sensibles au stress, car les gènes 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 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-

cations épigénétiques acquises sont effacées au cours des divisions cellulaires qui créent les cellules germinales. Par ailleurs, comment ces modifications, si elles sont présentes dans un embryon, pourraient-elles modifier l'activité des gènes uniquement dans certaines régions du cerveau ou dans des organes particuliers ?

Et pourtant, certaines études laissent penser que les modifications épigénétiques pourraient être en partie héréditaires. Plusieurs équipes ont découvert que des rongeurs stressés de façon chronique donnent naissance à une progéniture très sensible au stress. Par exemple, Isabelle Mansuy, de l'Université de Zurich, et ses collègues ont séparé des souriceaux de leur mère alors qu'ils n'avaient pas 15 jours, et ont découvert qu'à l'âge adulte la progéniture mâle montrait des signes de dépression. Quand ces mâles sont croisés avec des souris femelles « normales », leurs descendants, non soumis au stress durant leur jeunesse, présentent aussi des signes de dépression quand ils atteignent l'âge adulte. Cette transmission de la sensibilité au stress est reliée à une modification des taux de méthylation de l'ADN sur plusieurs gènes spécifiques, à la fois dans le sperme et dans le cerveau.

Nous avons réalisé une expérience similaire en utilisant notre modèle de souris stressées : nous avons soumis des mâles à un stress chronique. Puis nous avons attendu un mois, laissant ces mâles s'accoupler, et nous avons découvert que leur progéniture présentait une augmentation très importante de la sensibilité à la dépression. Si les modifications épigénétiques étaient vraiment héréditaires, ces changements devraient être inscrits dans les cellules sexuelles de ces animaux. Nous avons prélevé du sperme de ces mâles « persécutés » et nous l'avons utilisé pour féconder les ovules d'une femelle non stressée. Les jeunes issus de cette union artificielle étaient quasi normaux : ils ne montraient que de légers signes de comportement de repli sur soi et d'anxiété, alors que ces caractéristiques étaient très présentes chez les pères.

Cette expérience ne suffit pas pour conclure : nous ignorons si les marques épigénétiques sont préservées dans le sperme lors du processus de fécondation *in vitro*. Cependant, elle suggère que les femelles ont un comportement différent avec leurs petits selon qu'elles se sont accouplées avec des mâles stressés, des

mâles normaux ou qu'elles ont été fécondées artificiellement. Par conséquent, la dépression de la progéniture proviendrait du comportement maternel et non d'un « héritage » épigénétique transmis par les cellules germinales.

Cela ne veut pas dire qu'une telle transmission de génération en génération est impossible. Mais aujourd'hui, nous

COMMENT LES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES

se transmettent-elles à la descendance ?

Nous l'ignorons, et devons mettre au point les outils permettant de les repérer dans les cellules sexuelles.

n'avons aucune preuve qu'elle se produit réellement. Pour conclure que les modifications épigénétiques sont héréditaires, nous devons mettre au point des outils permettant d'identifier les modifications épigénétiques pertinentes dans les cellules germinales – et d'établir que ces modifications sont à la fois nécessaires et suffisantes pour transmettre le caractère étudié.

Lamarck, le père de l'épigénèse ?

Le biologiste français Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) est connu pour sa théorie de l'hérédité des caractères acquis. Selon cette hypothèse, des caractéristiques que des organismes acquièrent durant leur vie – une forte musculature, par exemple – peuvent être transmises aux descendants. Bien sûr, nous savons aujourd'hui qu'une musculature développée acquise par un individu ne devient pas héréditaire. Et pourtant, les scientifiques en viennent de plus en plus à considérer que l'exposition à l'environnement et à différentes expériences durant le développement, mais aussi à l'âge adulte, peut modifier l'activité des gènes et, en conséquence, la façon dont ces caractères se manifestent. Or les mécanismes épigénétiques sont les médiateurs de cette interaction. Il nous reste encore à comprendre jusqu'à quel point l'épigénèse influe sur nos caractéristiques comportementales et notre sensibilité aux maladies mentales, et dans quelle mesure ce type de sensibilité peut être transmis à notre descendance. Lamarck et ses détracteurs auraient certainement été ravis de participer à ce débat ! ■

✓ BIBLIOGRAPHIE

I. Maze et E. J. Nestler, The epigenetic landscape of addiction, *Nature Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1216, pp. 99-113, 2011.

T. B. Franklin et al., Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations, *Biological Psychiatry*, vol. 68, n° 5, pp. 408-415, 2010.

N. M. Cameron et al., Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care, *Journal of Neuroendocrinology*, vol. 20, n° 6, pp. 795-801, 2008.

N. Tsankova et al., Epigenetic regulation in psychiatric disorders, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 8, pp. 355-367, 2007.