

## COMMENT L'ENVIRONNEMENT REMODÈLE NOTRE ÉPIGÉNOME AU LONG DE NOTRE VIE (ET AU-DELÀ...)?

*CLAUDINE JUNIEN*

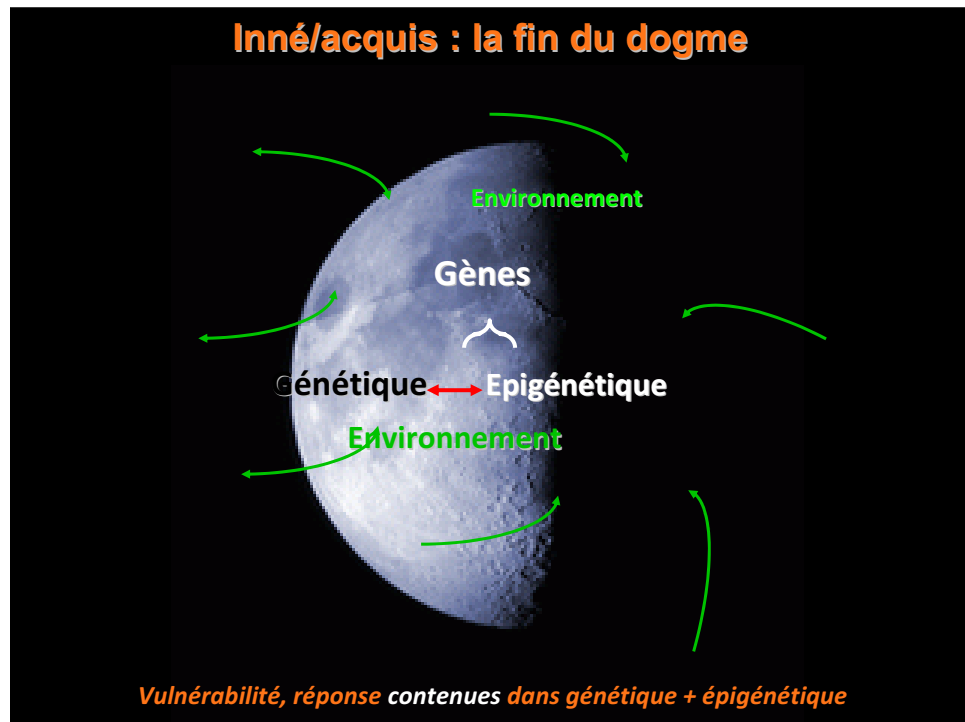
Professeur de génétique, Co-directeur de l'unité de recherche  
(INSERM 781) à l'hôpital Necker

### (DOHaD) Origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte



Pr. Claudine Junien  
- Inserm U781, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris France

Office Parlementaire d'Evaluation des Choix scientifiques et technologiques  
Prévention et traitement de l'obésité  
Sénat 4 Mars 2009



## Le lien, l'interface entre Gènes et Environnement : l'épigénétique

Comment le génome des organes adultes

**Retient la mémoire**

longtemps après l'impact de l'exposition?

### Les marques épigénétiques

Sont de bons candidats : elles portent la mémoire des expositions précoces de la vie à des environnements sub-optimaux

Chimiques (nutrition toxiques) ou non chimiques (social affectifs)

En altérant l'expression des gènes  
de manière réversible ou irréversible

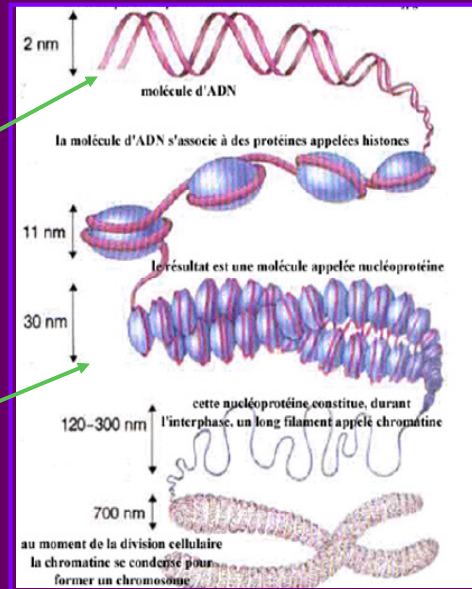
## La génétique propose l'épigénétique dispose Origines de la variabilité interindividuelle

### L'inné : Fond génétique Mutations classiques

- Millions de polymorphismes génétiques
- Irréversible mais « flexible » au gré de l'environnement

### L'acquis : Marques épigénétiques Epimutations

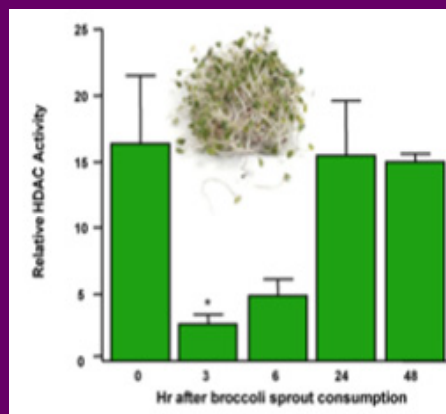
- Une multitude de paysages épigénétiques transitoires/permanents dépendants du tissu, stade, genre, âge
- Réversible sauf si « non retour » ou « verrouillé »



## Changements épigénétiques nutritionnels circadiens


### 68 g brocoli Leukocytes

**Chimiques :**  
Métabolisme  
Affections maternelles  
Obésité  
Diabète  
Cholestérol



(Dashwood and Ho S C B 2007)

### (DOHaD) Origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte



**Chimiques :**  
Métabolisme  
Affections maternelles  
Obésité  
Diabète  
Cholestérol

**BMI**

To Maternal diabetes?

Not exposed (blue), Exposed (orange)

Age	Not exposed	Exposed
6-9	1.8	1.0
9-12	1.5	1.8
12-15	2.0	2.5
15-18	2.0	3.0
18-21	1.8	3.2
21-24	3.8	4.5

(Dabelea et al, Diabetes 2000)

### (DOHaD) Origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte



**Chimiques**  
Tabac  
Alcool  
Polluants  
Toxiques  
Nutrition

**Développement fœtal :**  
Fenêtres critiques  
Imprégnation nicotinique ->  
Neurogénèse hippocampe  
•Perturbe l'organisation architecturale  
•Altère les processus de neurotransmission  
•Modifie la plasticité synaptique  
•Effets endocriniens : pancréas, tissu adipeux etc...

**Développement du nourrisson**  
Troubles cognitifs  
Hyperactivité  
Difficultés scolaires  
Risque de dépendance future (10%?)  
Risque diabète adulte X 4,5  
Fenêtres critiques ?

**Fond génétique de la mère, de l'enfant ?**  
Métabolisme / tabagisme maternel ?  
Durée gestation  
IUGR, LBW :  
Asthme

**(DOHaD) Origines développementale de la santé et des maladies de l'adulte**

**Non chimiques**  
**Nourritures affectives**  
 Stress  
 Dépression  
 Maltraitance



**Adulte :**  
**Adversité**  
 et réponses défensives

(Weaver et al, Nature Neuroscience 2004)

**Non chimiques**  
**Nourritures affectives**  
 Social  
 Stress  
 Dépression  
 Maltraitance

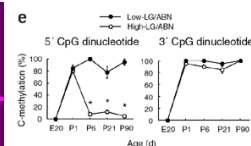
**(DOHaD) Origines développementale de la santé et des maladies de l'adulte**



**Adulte**  
 Phénotype

**Nouveau né**  
 GR & ER  
 Marques épigénétiques  
 Expression génique

**Hippocampe:**  
**GR : récepteur aux glucocorticoïdes**

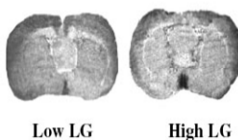


+/- Réponses au stress

**Médicaments et nutriments épigénétiques**  
 Réversion du phénotype +/-

**Mère**  
 Comportement maternel +/-  
 Léchage, soins L LG/HLG  
 Dos arqué ABN

**Aire médiane préoptique :**  
**ER : récepteur aux estrogènes**



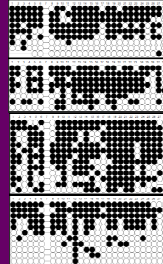
Cercle vicieux de la transmission mère-fille : **effets transgénérationnels**

(Weaver et al, Nature Neuroscience 2004;  
 J neuroscience 2005 Sapolsky, Nature Neuroscience 2004, Champagne et al Endocrinology 2006)

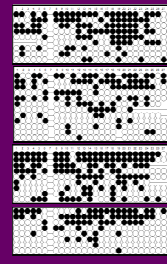
(DOHaD) Origines développementale  
de la santé  
et des maladies de l'adulte

Signatures épigénétiques dans  
l'hippocampe

**Non chimiques**  
**Nourritures**  
**affectives**  
Stress  
Dépression  
Maltraitance

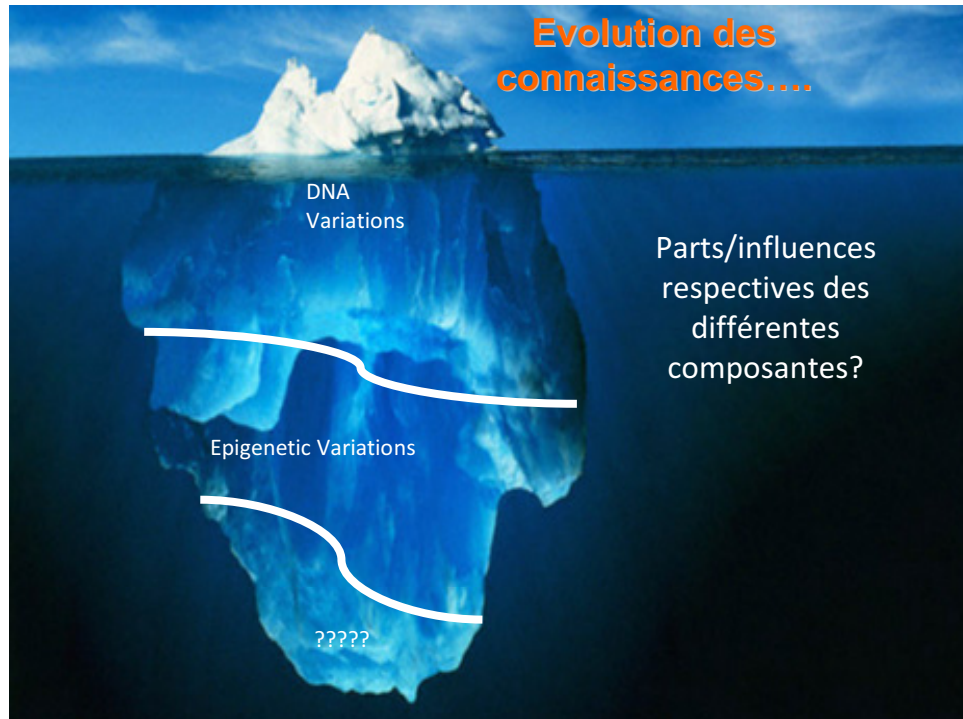


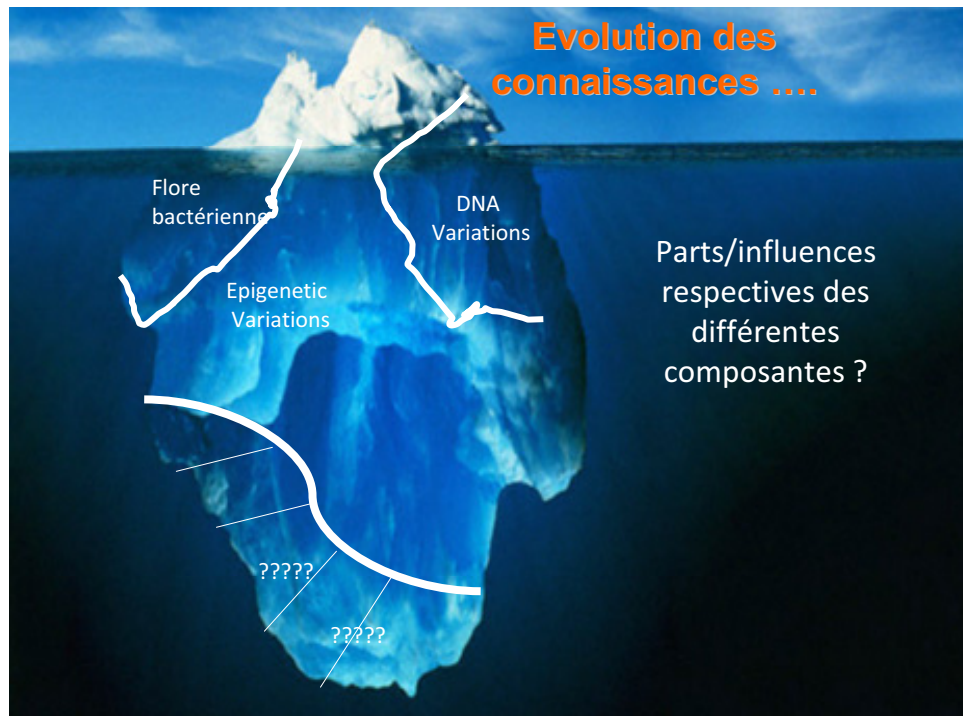
Suicide +  
**maltraitance**



Suicide

(MacGowan et al PlosOne 2008)






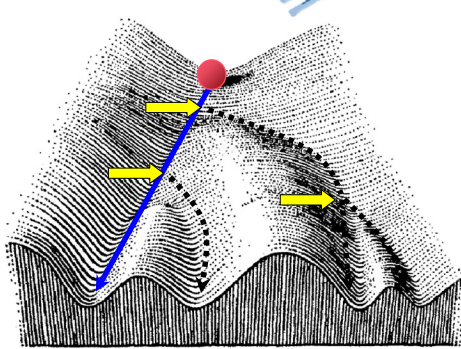
### Epigénétique

Héritière de l'épigénèse (XVIII) selon laquelle l'organisme n'est pas déjà formé ds l'œuf mais se construit progressivement au cours de l'embryogénèse

«... processus par lesquels le génotype engendre le phénotype»  
« The epigenotype » 1942



CH Waddington  
1905-1975  
*The Strategy of the Genes*  
1957



...profils d'expression génique maintenus de façon stable au cours de la mitose (voire de la méiose) se transmettant sans changement de séquence de l'ADN.