

# Pédopsychiatrie et Epigénétique

D.U. Biologie Evolutive et Médecine  
Dr Bruno Harlé, psychiatre  
2 mars 2017

# Pédopsychiatrie

- Importance des modèles théoriques... ou « athéoriques »
- Tradition psychanalytique, psychologie du développement, psychologie (psychiatrie) sociale
- Théorie de l'attachement: John Bowlby; influences: **psychanalyse, évolution et éthologie**

# Attachement

- Théorie de l'évolution: « *Darwin vs Lamarck* » (Bowlby)
- Importance des expériences précoces
- Etudes longitudinales (Sroufe, Minnesota)
- Désorganisation et transmission du traumatisme

# Transmission

- Fonction adaptative
- Dimension génétique
- Dimension psychologique, sociale

# Epigénétique

- Conrad Hal Waddington (1942): « *changement de phénotype sans changement de génotype* »
- « *Processus moléculaires d'activation et d'inactivation des gènes qui ne sont pas dûs à un changement de la séquence d'ADN* » (Gonon, Moisan, 2013)
- Essor en cancérologie, immunologie... neurologie et psychiatrie!

# Marqueurs épigénétiques

- **Méthylation de l'ADN:** Cpg, Méthyl-Cytosine, Méthyltransférase, attire MECP2, diminue transcription (referme la chromatine)
- **Modifications des histones:** acétylation (augmente la transcription, ouvre la chromatine)
- **ARN-non codants**

# Epigenetic programming by maternal behavior (Weaver, Meaney et al., 2004, Nature Neuroscience)

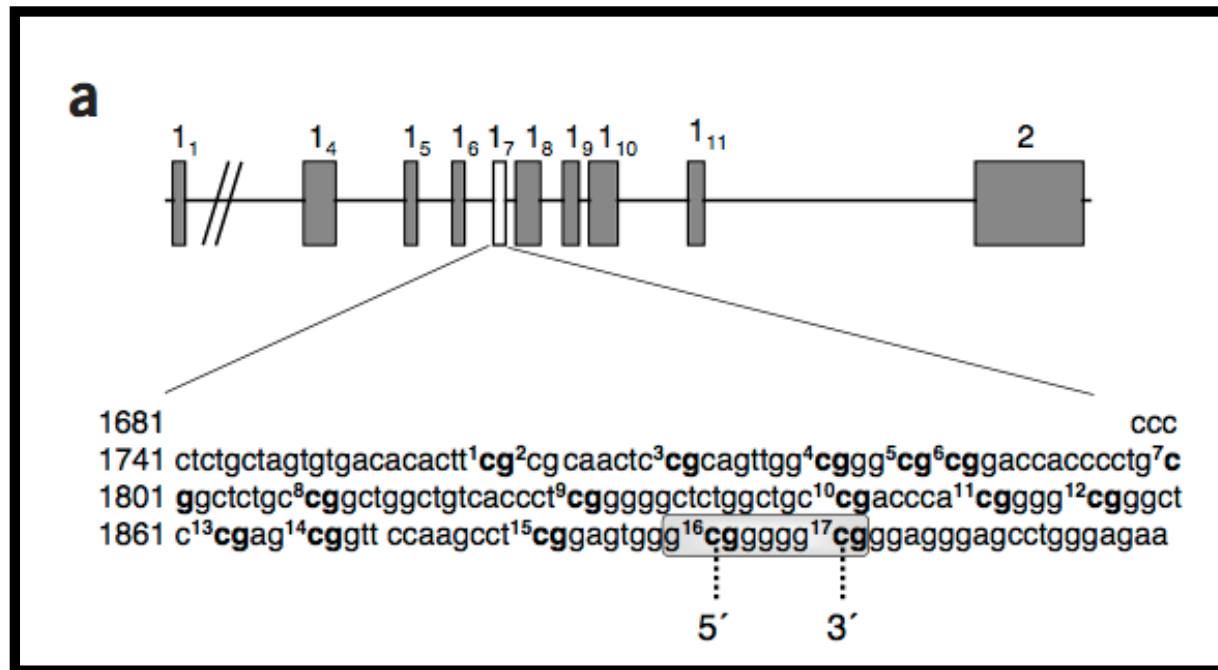
- Rats Long-Evans
- High vs Low LG-ABN behavior (Licking Grooming/ Arched Back Nursing)
- Association avec réponse Hypothalamo-hypophyso-surrénalienne au stress (CRF)
- Adoptions croisées; stabilité au cours de la vie
- **Question du mécanisme biologique de cet « effet maternel » stable**

# Epigenetic programming by maternal behavior (Weaver, Meaney et al., 2004, Nature Neuroscience)

- Augmentation expression du GR hippocampique
- Boucle de rétrocontrôle des glucocorticoïdes sur l'hippocampe
- 5HT-7, AMPc, Protéine kinase-AMPc dépendante
- GR: exon 1<sub>7</sub>: promoteur avec un site pour NGFI-A
- NGFI-A

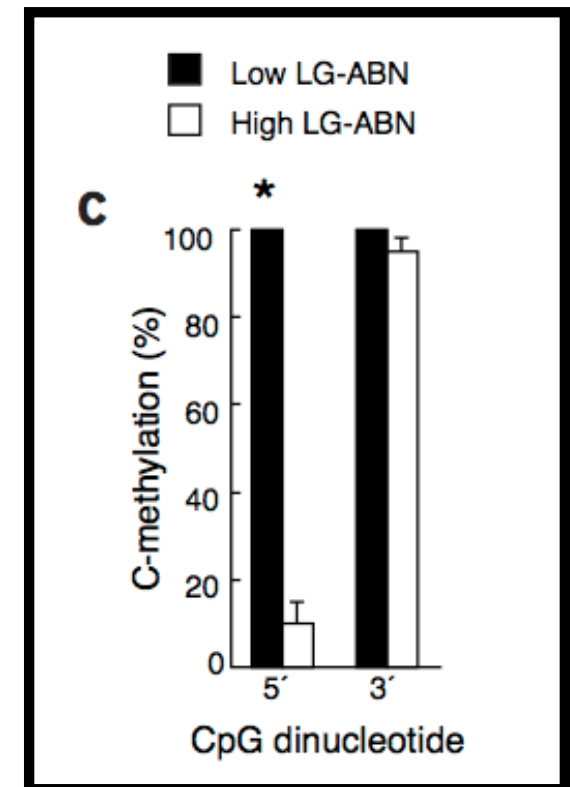
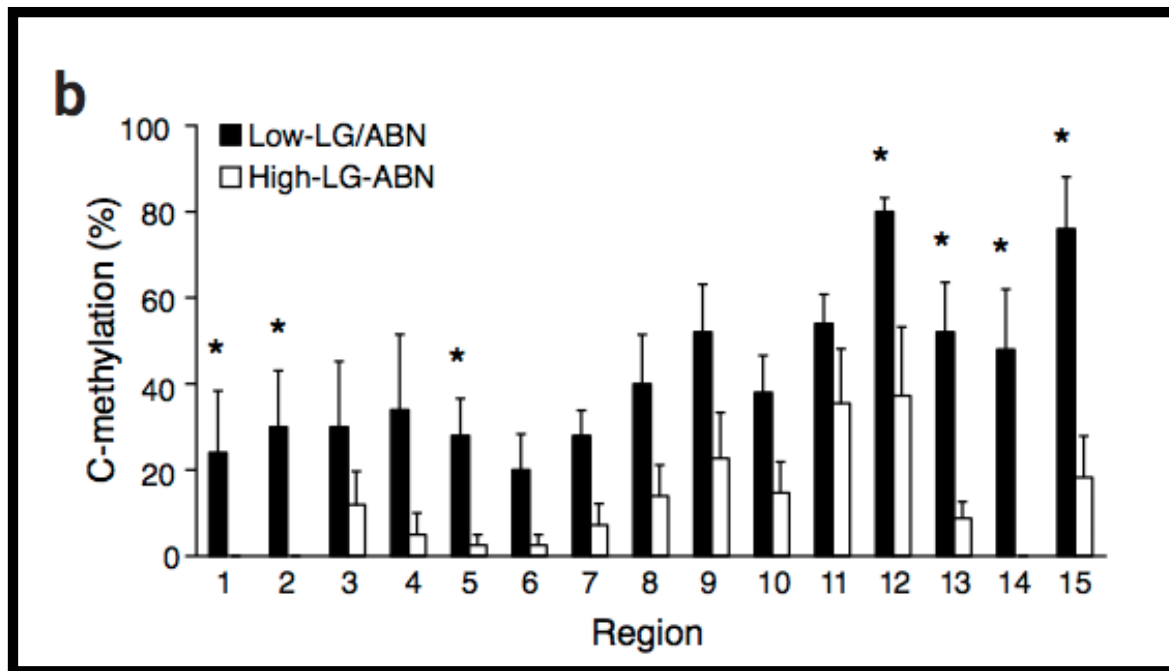


# Epigenetic programming by maternal behavior (Weaver, Meaney et al., 2004, Nature Neuroscience)

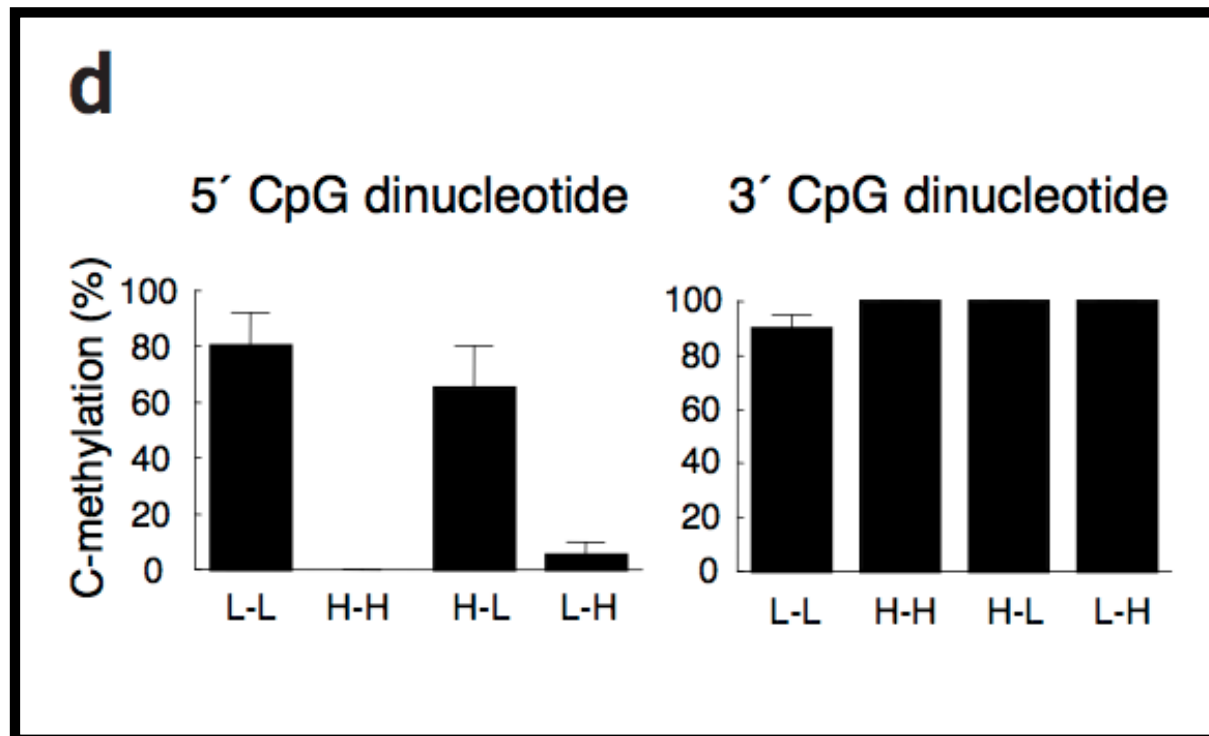


Exon 1<sub>7</sub> promoteur du gène du GR Hippocampe

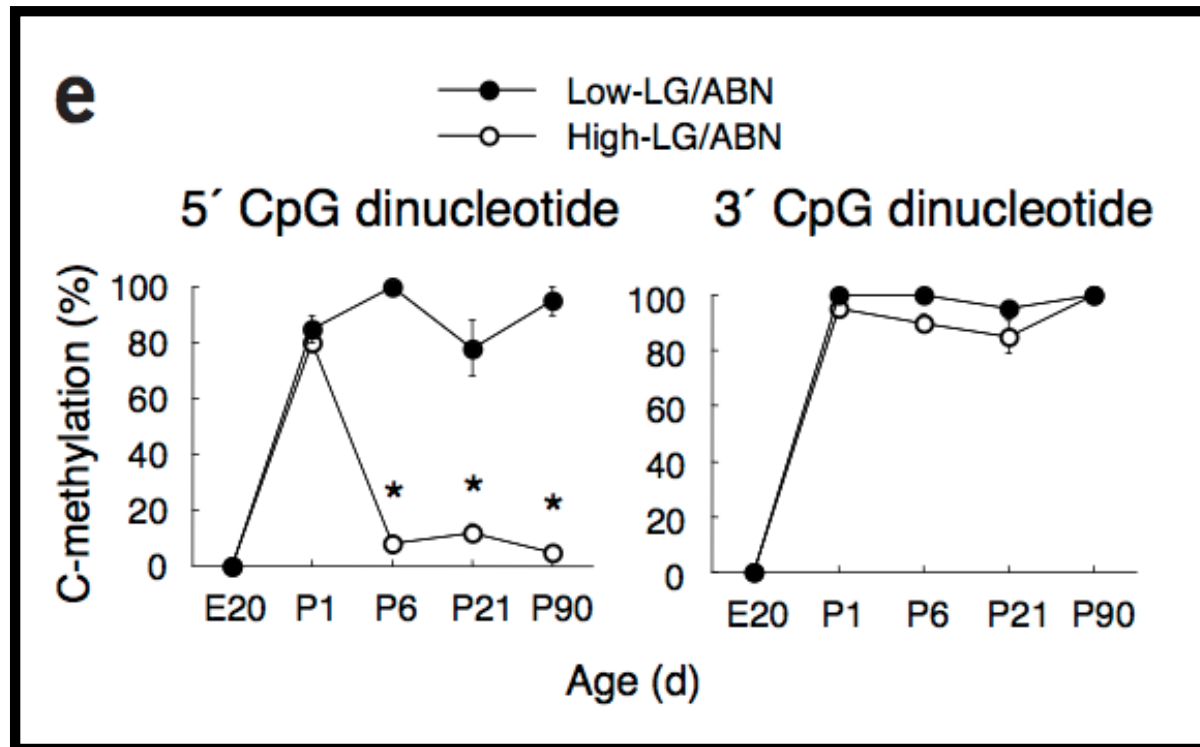
# Epigenetic programming by maternal behavior (Weaver, Meaney et al., 2004, Nature Neuroscience)



# Epigenetic programming by maternal behavior (Weaver, Meaney et al., 2004, Nature Neuroscience)



# Epigenetic programming by maternal behavior (Weaver, Meaney et al., 2004, Nature Neuroscience)



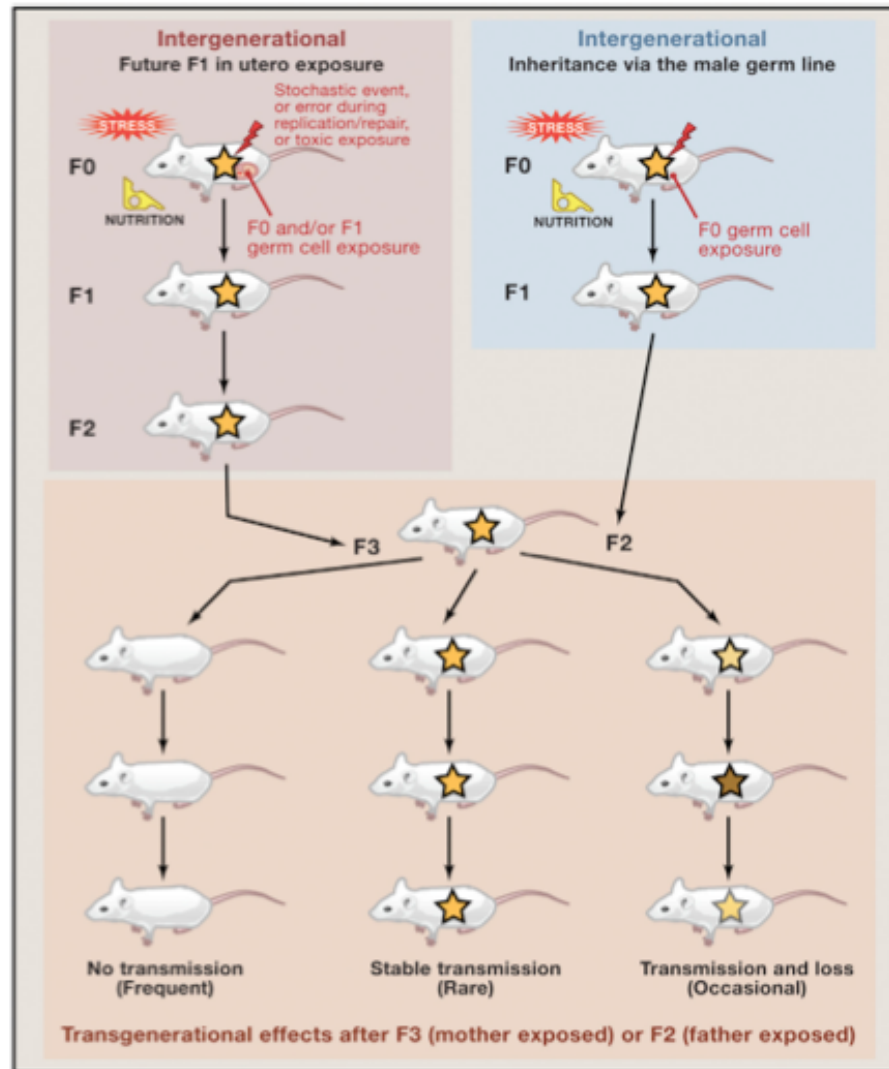
# Epigenetic programming by maternal behavior (Weaver, Meaney et al., 2004, Nature Neuroscience)

- Acétylation H3-K9 et NGFI-A
- Trichostatine A (TSA): inhibiteur HDAC: diminue méthylation exon 17 (moins spécifique que « effet maternel »: 16 et 17)
- TSA et augmentation expression GR (plus prononcé que « effet maternel »)
- Effet sur régulation axe HPA

# Epigenetic programming by maternal behavior (Weaver, Meaney et al., 2004, Nature Neuroscience)

- Critiques: « *In Their Nurture* » Lizzie Buchen (Nature): Existence d'une DNA-déméthylase (Adrian Bird)? (existence chez la plante)
- Conséquences sociales: « *Socioeconomic Status and the Brain* » (Hackman, Farah, Meaney, Nature Reviews 2010)

# Héritabilité épigénétique



# Héritabilité épigénétique

- Transmission nécessaire par les gamètes
- Différence inter/transgénérationnel
- Problème du « *reprogramming* »
- Stabilité: Fraga (2005) et jumeaux monozygotes
- Risque « d'explication » de tous les problèmes humains excessif



# Epigénétique et pharmacologie

- VPA et oreille absolue: Gervain et al. (2013)  
*Valproate reopens critical-period learning of absolute pitch*, *Frontiers in Systems Neuroscience*
- Clomipramine...

# Bibliographie

- Weaver, Meaney et al. (2004) *Epigenetic programming by maternal behavior*, Nature Neuroscience
- Hackman, Farah et Meaney (2010) *Socioeconomic status and the brain: mechanistic insights from human and animal research*, Nature Reviews
- Daxinger, Whitelaw (2012) *Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals*, Nature Reviews
- Heard et Martienssens (2014) *Transgenerational Epigenetic Inheritance: Myths and Mechanisms*, Cell
- Gonon et Moisan (2013) *L'épigénétique, la nouvelle biologie de l'histoire individuelle?* RFAS

## Remerciements

à **Paul Belhouchat**, ingénieur documentaliste au Centre Ressource Autisme de l'Hôpital du Vinatier pour son assistance dans les recherches bibliographiques

aux **Professeurs François Gueyffier et Behrouz Kassai**, du laboratoire EMET à la Faculté de Médecine Laënnec - Lyon 1, pour l'accueil hebdomadaire depuis 2011