

Syndrome d'alcoolisation foétale, épigénétique, et troubles du neurodéveloppement

Valérie Mezger

<http://parisepigenetics.com/ei-en/>

25 Janvier 2019



55^{èmes}
JOURNÉES
MÉDICALES
HAVRAISES



UMR 7216 **Epigénétique**
& **Destin Cellulaire**

Retraite du l'Unité, Janvier 2017, Bussang Vosges



université
PARIS
DIDEROT
PARIS 7



DHU PROTECT



Équipe « Interface Développement & Environnement »

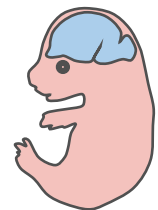
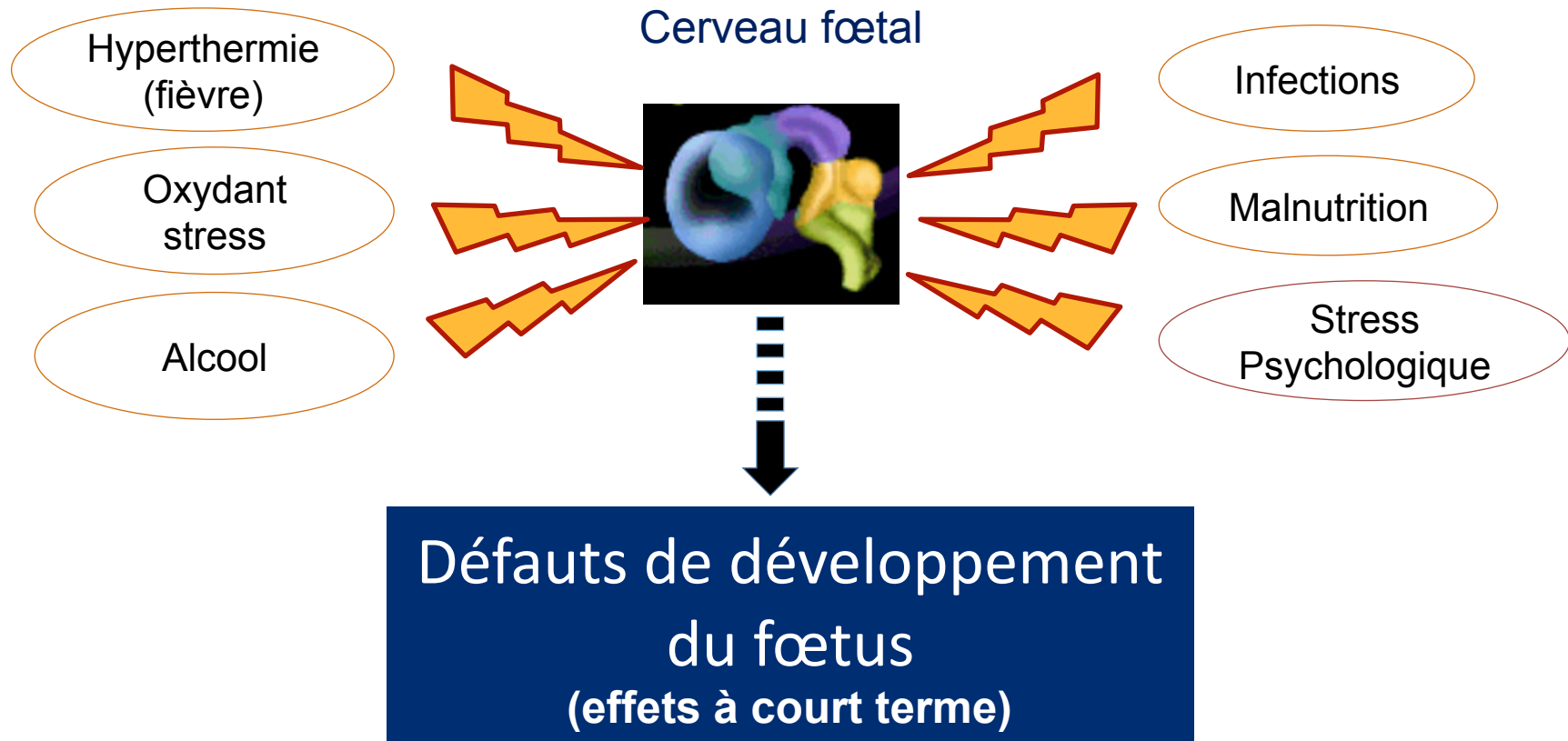


Bussang, Vosges, 2017

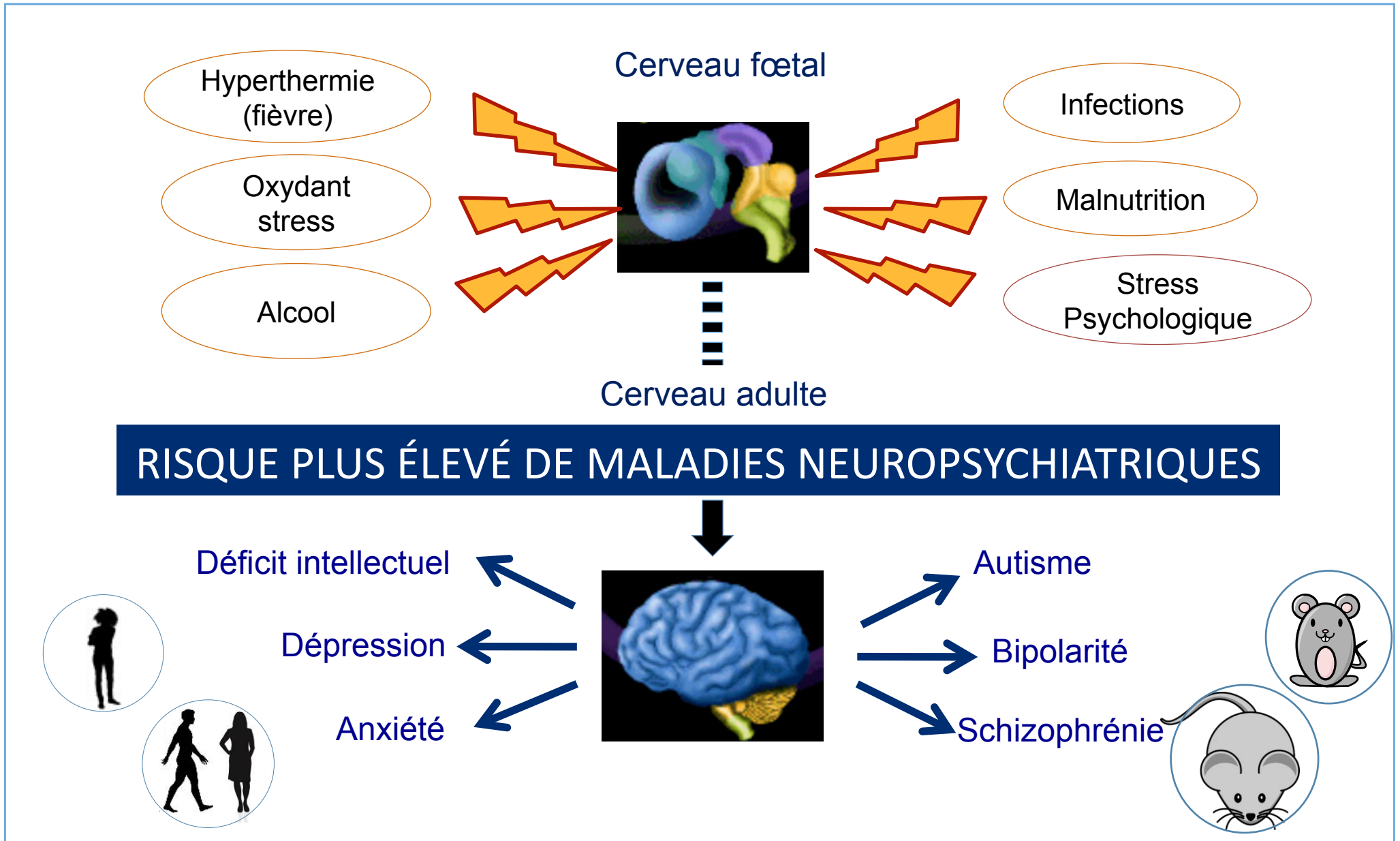
Stress prénatal



Le développement du cerveau est très sensible au stress



Le développement du cerveau est très sensible au stress



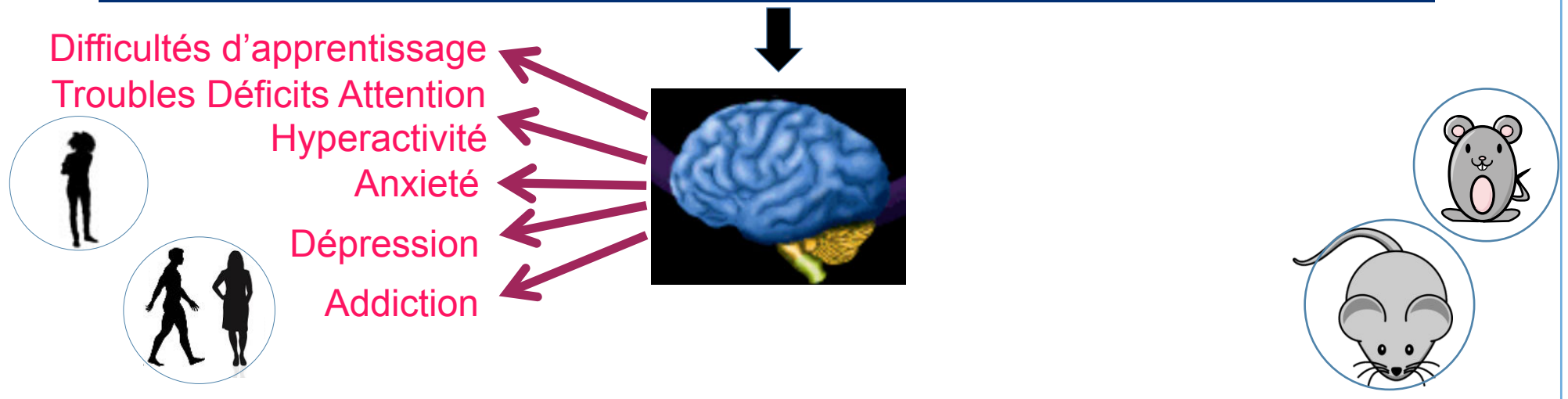
Le développement du cerveau est très sensible au stress

Cerveau foetal



Cerveau adulte

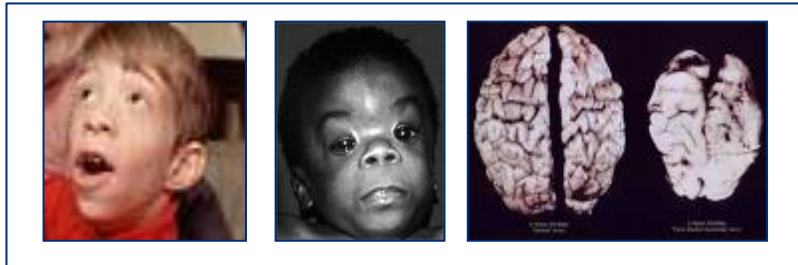
RISQUE PLUS ÉLEVÉ DE MALADIES NEUROPSYCHIATRIQUES



SAF ou TCAF



Syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF)



Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale (TCAF)

Absence de signes morphologiques
Pas d'anomalies structurales apparentes
du cerveau

« **ALARM** »

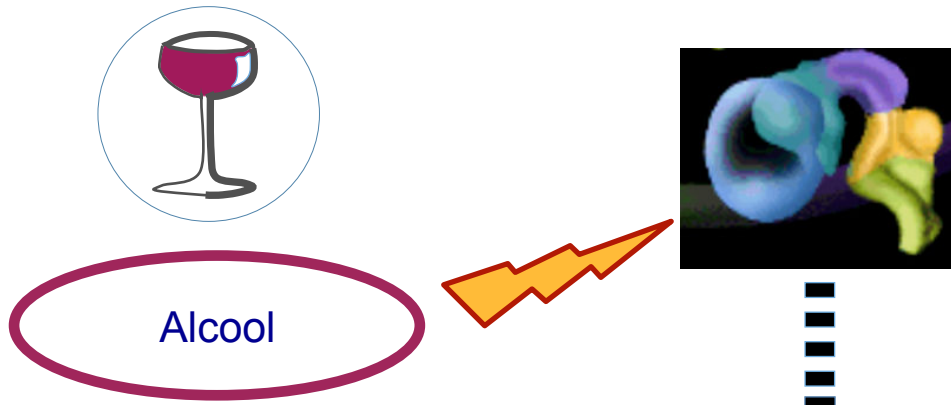
Outils de diagnostique
précoce

Diagnostique tardif

1% des naissances

Les enjeux

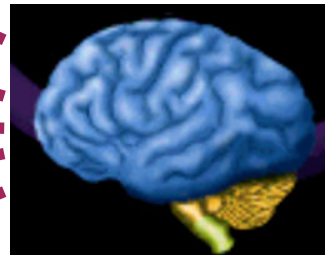
Cerveau foetal



Cerveau adulte

RISQUE PLUS ÉLEVÉ DE MALADIES NEUROPSYCHIATRIQUES

Difficultés d'apprentissage
Troubles Déficits Attention
Hyperactivité
Anxiété
Dépression
Addiction



Les enjeux

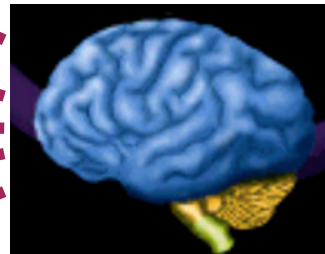
Cerveau foetal



Cerveau adulte

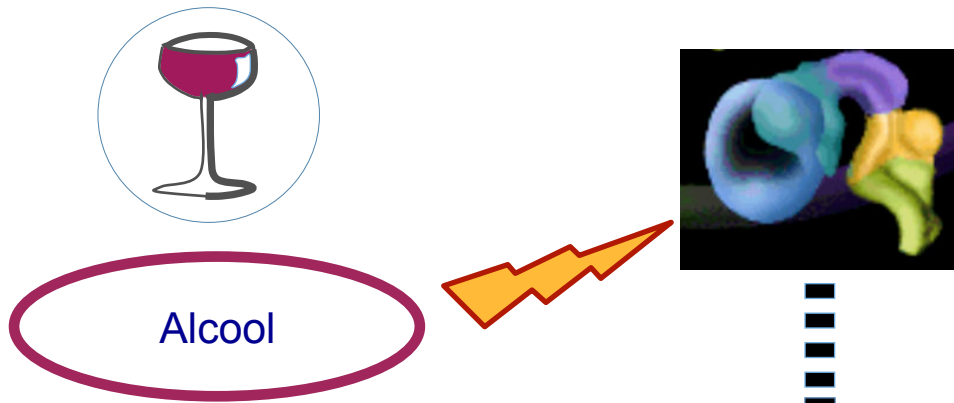
« EMPREINTE » PERSISTANTE DU STRESS

Difficultés d'apprentissage
Troubles Déficits Attention
Hyperactivité
Anxiété
Dépression
Addiction



Les enjeux

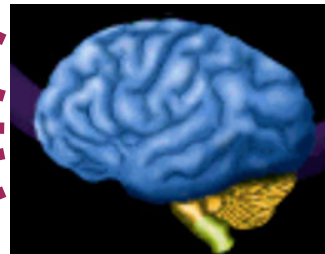
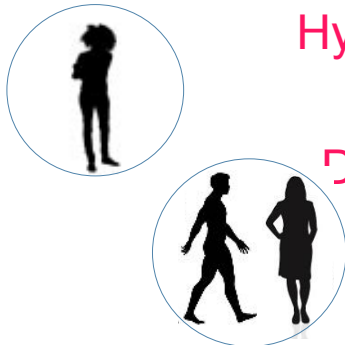
Cerveau foetal



Cerveau adulte

« MÉMOIRE » MOLÉCULAIRE DU STRESS

Difficultés d'apprentissage
Troubles Déficits Attention
Hyperactivité
Anxiété
Dépression
Addiction



Les enjeux

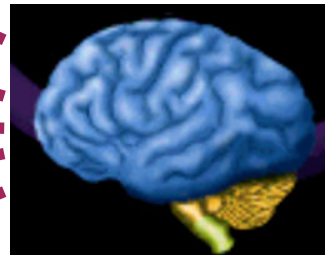
Cerveau foetal



Cerveau adulte

MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES ABERRANTES

Difficultés d'apprentissage
Troubles Déficits Attention
Hyperactivité
Anxiété
Dépression
Addiction



Les enjeux

Cerveau foetal



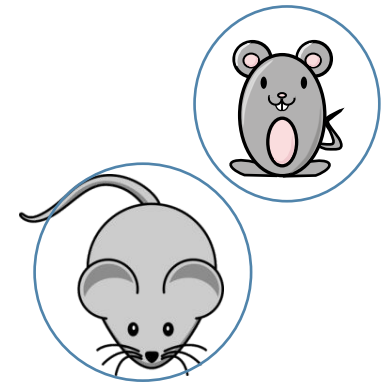
Alcool



« CICATRICES »
ÉPIGÉNÉTIQUES

MARQUES ÉPI

ABERRANTES



Les enjeux

Cerveau foetal



Alcool

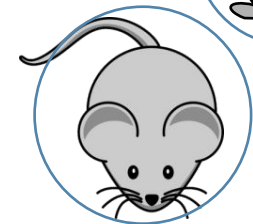


« CICATRICES »
ÉPIGÉNÉTIQUES

MARQUES ÉPI

ABERRANTES

BIO-
MARQUEURS
D'EXPOSITION?



Les enjeux

Cerveau foetal



Alcool



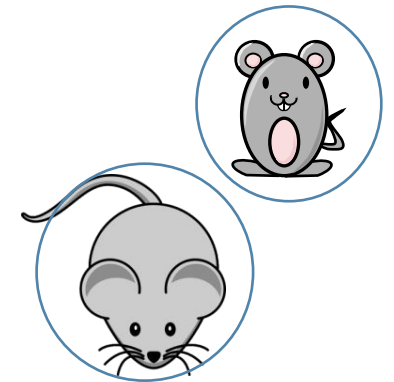
Historique
d'exposition pas
toujours connue

MARQUES ÉPI

« CICATRICES »
ÉPIGÉNÉTIQUES

ABERRANTES

BIO-
MARQUEURS
D'EXPOSITION?



Les enjeux

Cerveau foetal



Alcool



Historique
d'exposition pas
toujours connue

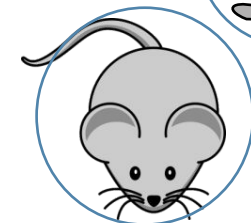
MARQUES ÉPI

« CICATRICES »
ÉPIGÉNÉTIQUES

ABERRANTES

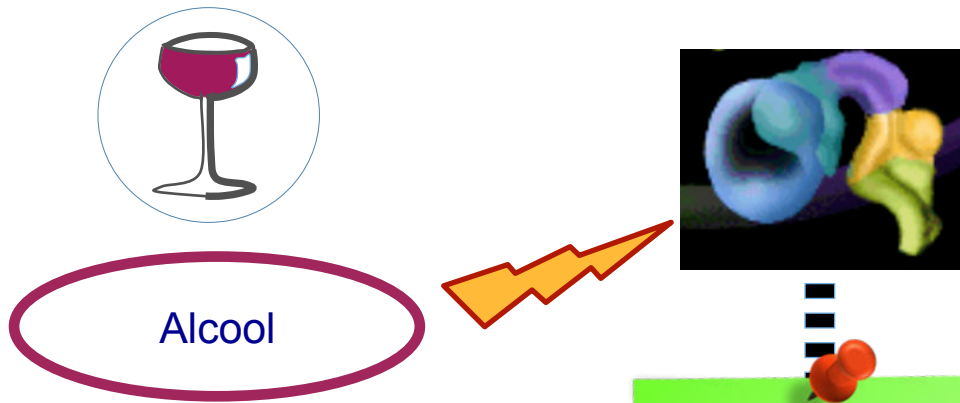
BIO-
MARQUEURS
D'EXPOSITION?

DIAGNOSTIC
PRÉCOCE



Les enjeux

Cerveau foetal

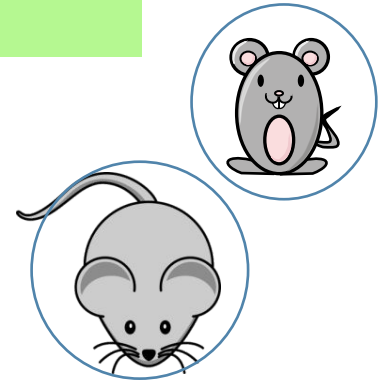


MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES ABERRANTES

« CICATRICES »
ÉPIGÉNÉTIQUES
BIO-MARQUEURS D'EXPOSITION?

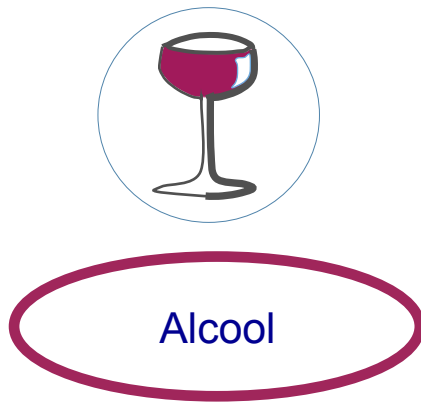
INTERVENTION PRÉCOCE

- Difficultés d'apprentissage
 - Troubles Déficits Attention
 - Hyperactivité
 - Anxiété
 - Dépression
 - Addiction
-
- Accompanying the list are three circular icons: a silhouette of a child, and silhouettes of two adults (a man and a woman).



Les enjeux

Cerveau foetal



« CICATRICES »
ÉPIGÉNÉTIQUES

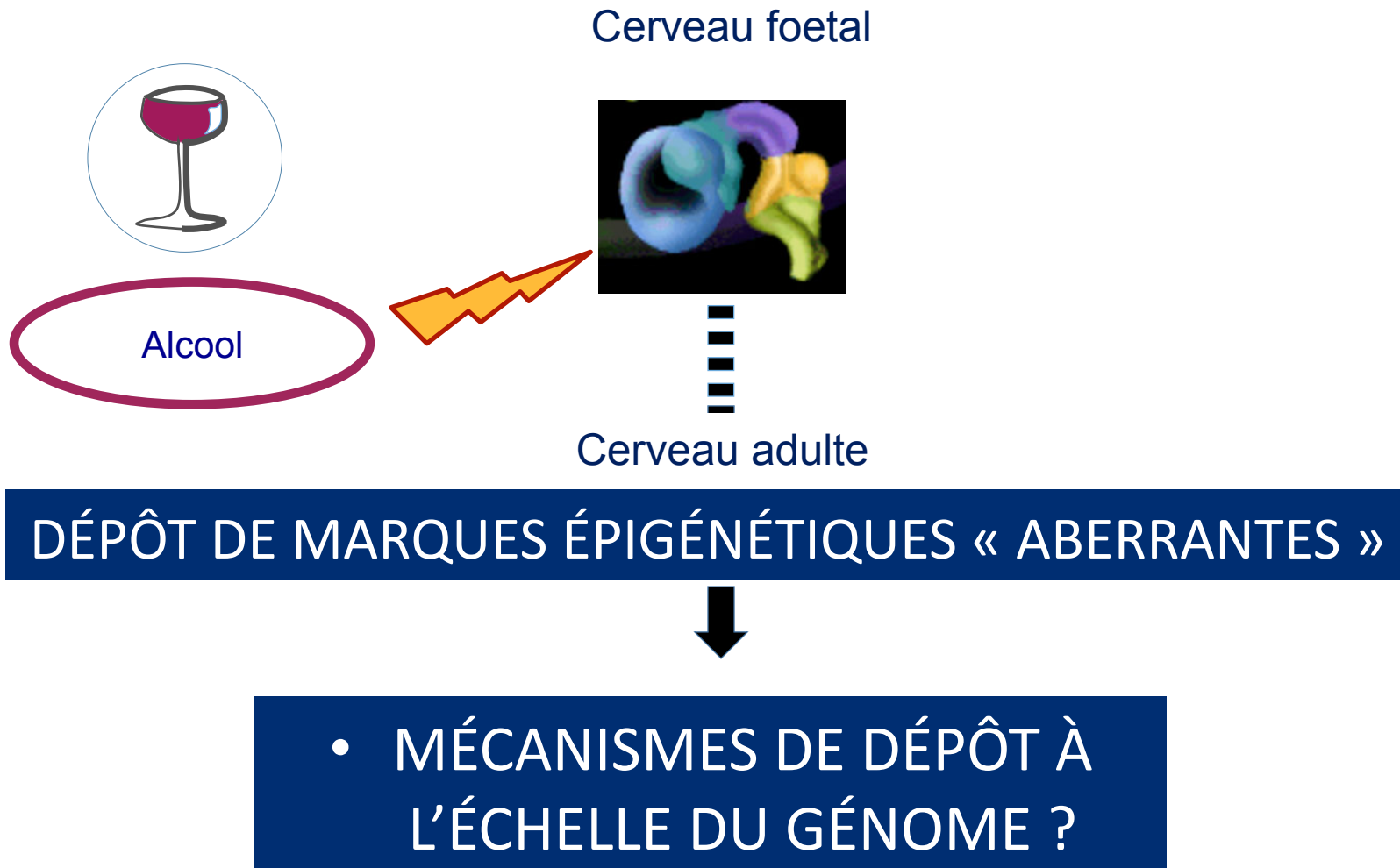
MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES ABERRANTES

THÉRAPIES ??

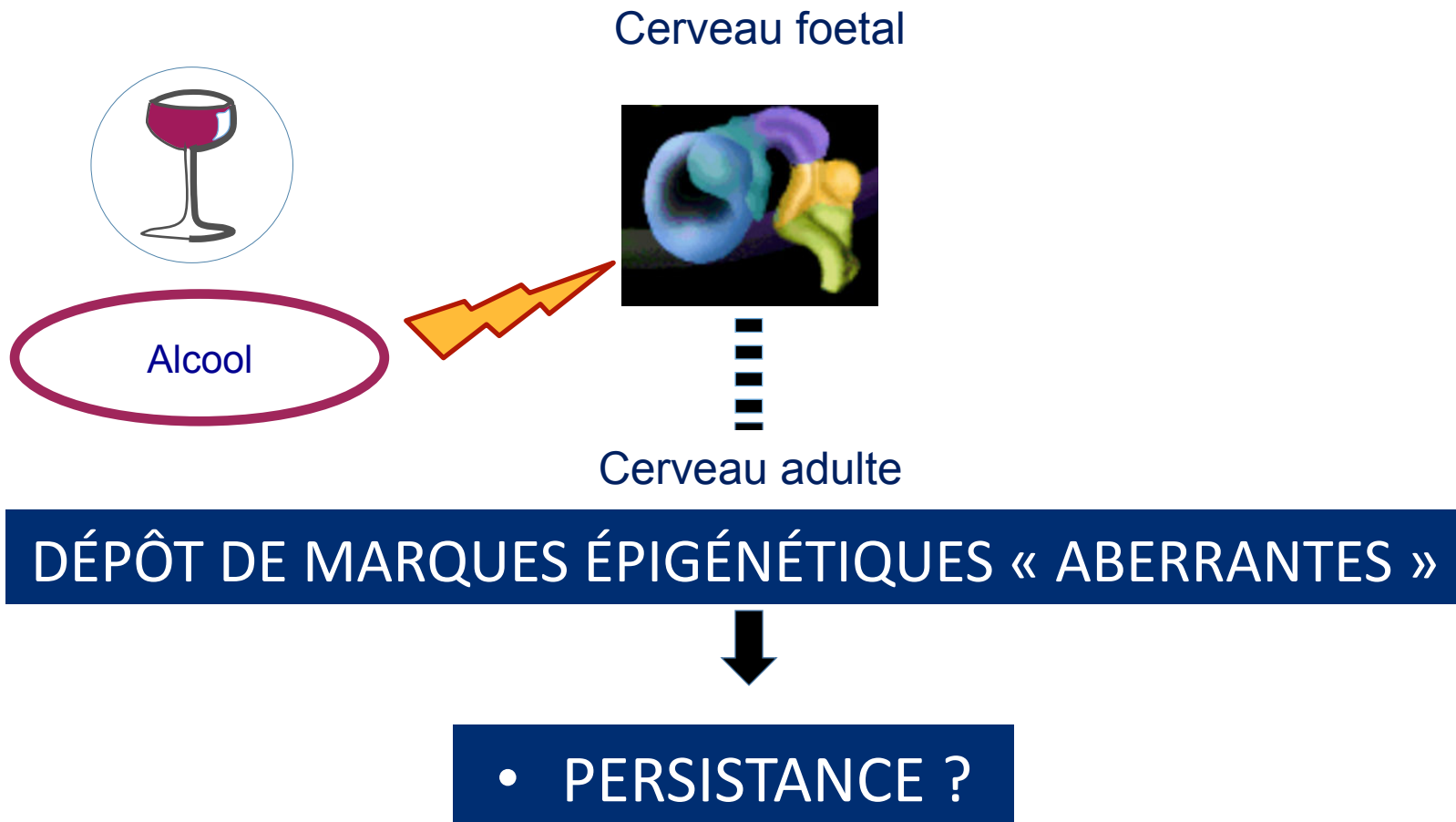
Difficultés d'apprentissage
Troubles Déficits Attention
Hyperactivité
Anxiété
Dépression
Addiction



Les enjeux



Les enjeux



Qu'est-ce que l'épigénétique?



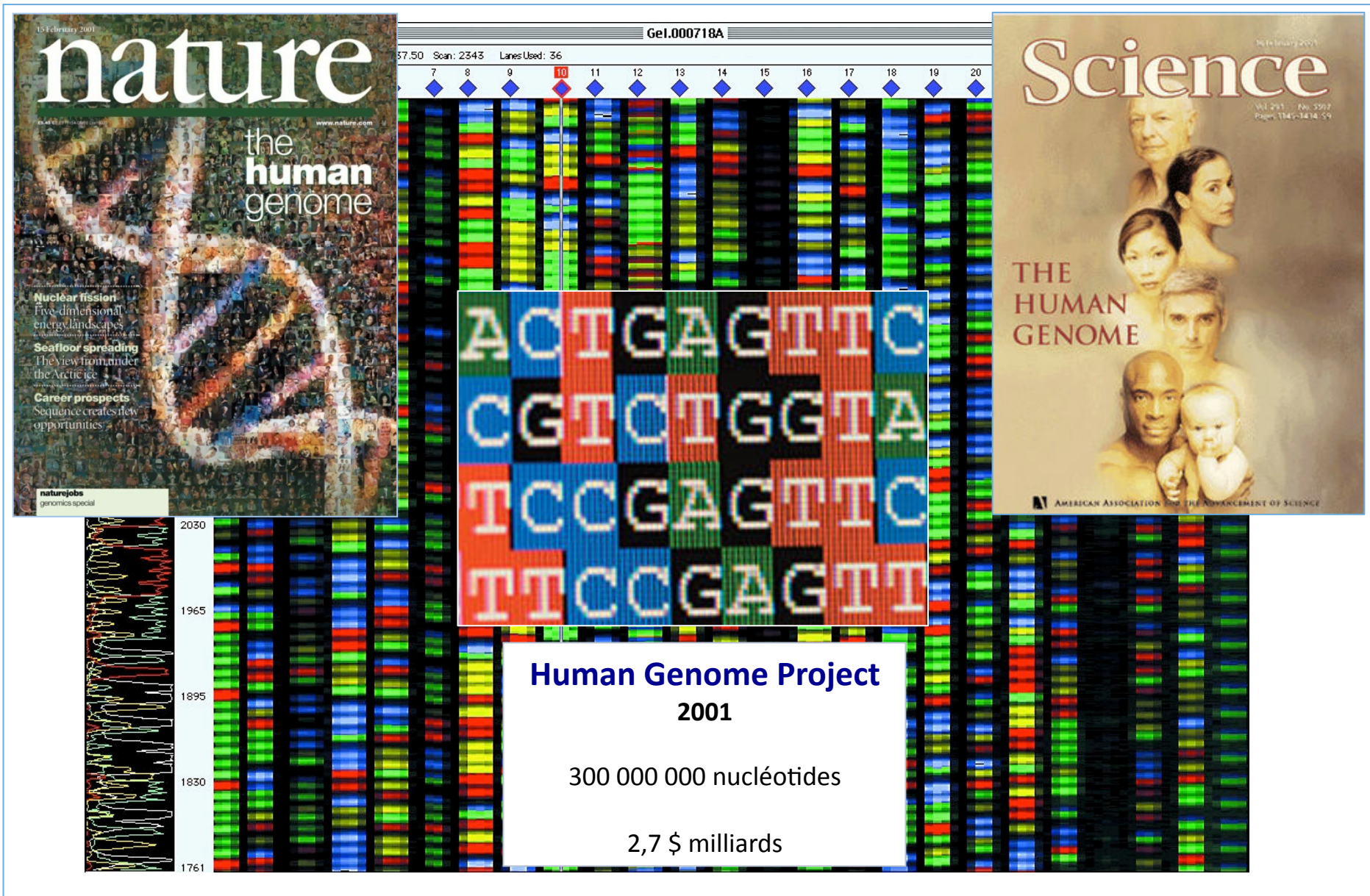
Une définition de l'épigénétique

L'étude des changements héritables qui modifient la fonction du génome **SANS** changement de la séquence de l'ADN



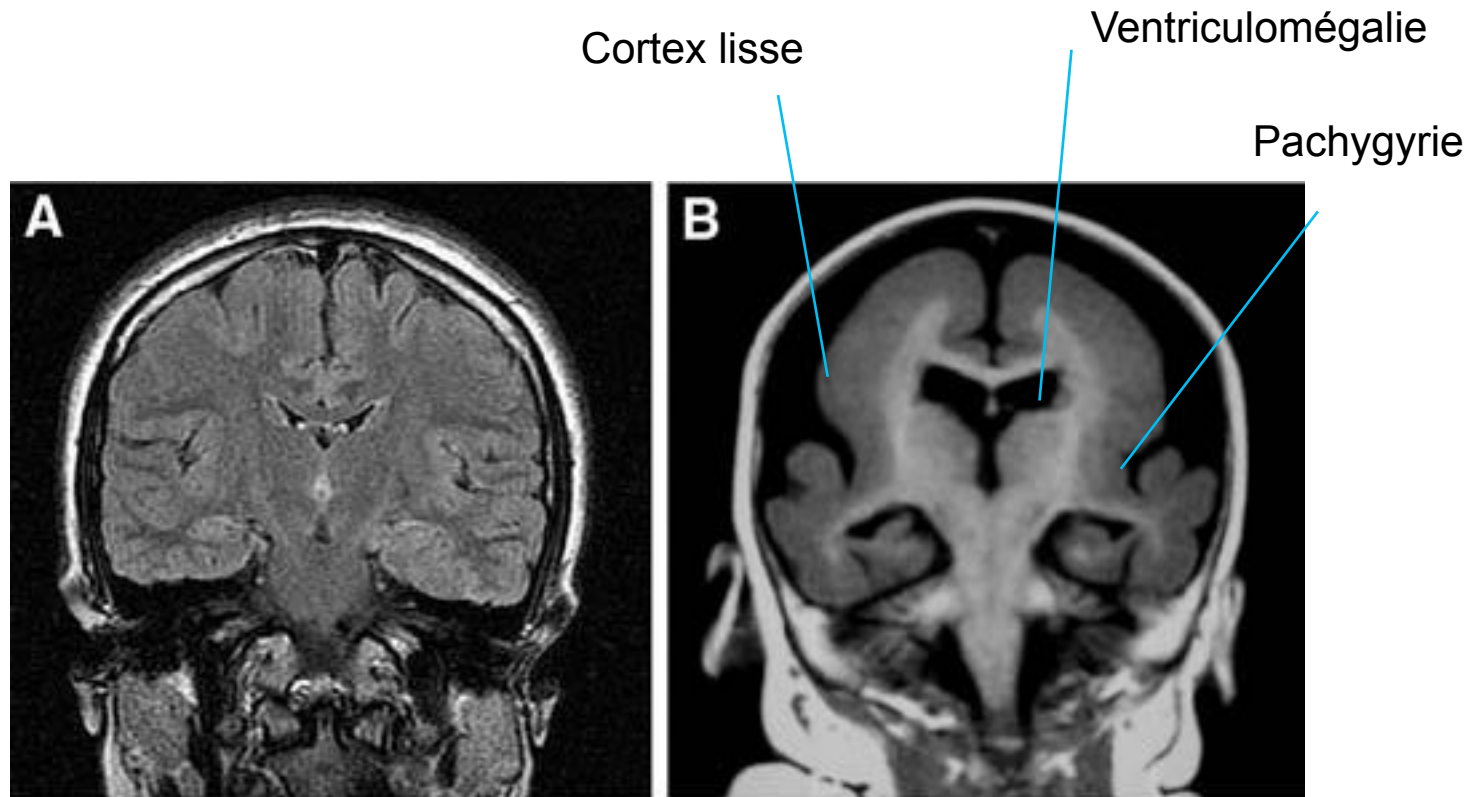
Contrôle de l'accessibilité à l'information génétique contenue dans le génome

La génétique est la première « couche »



La génétique est la première « couche »

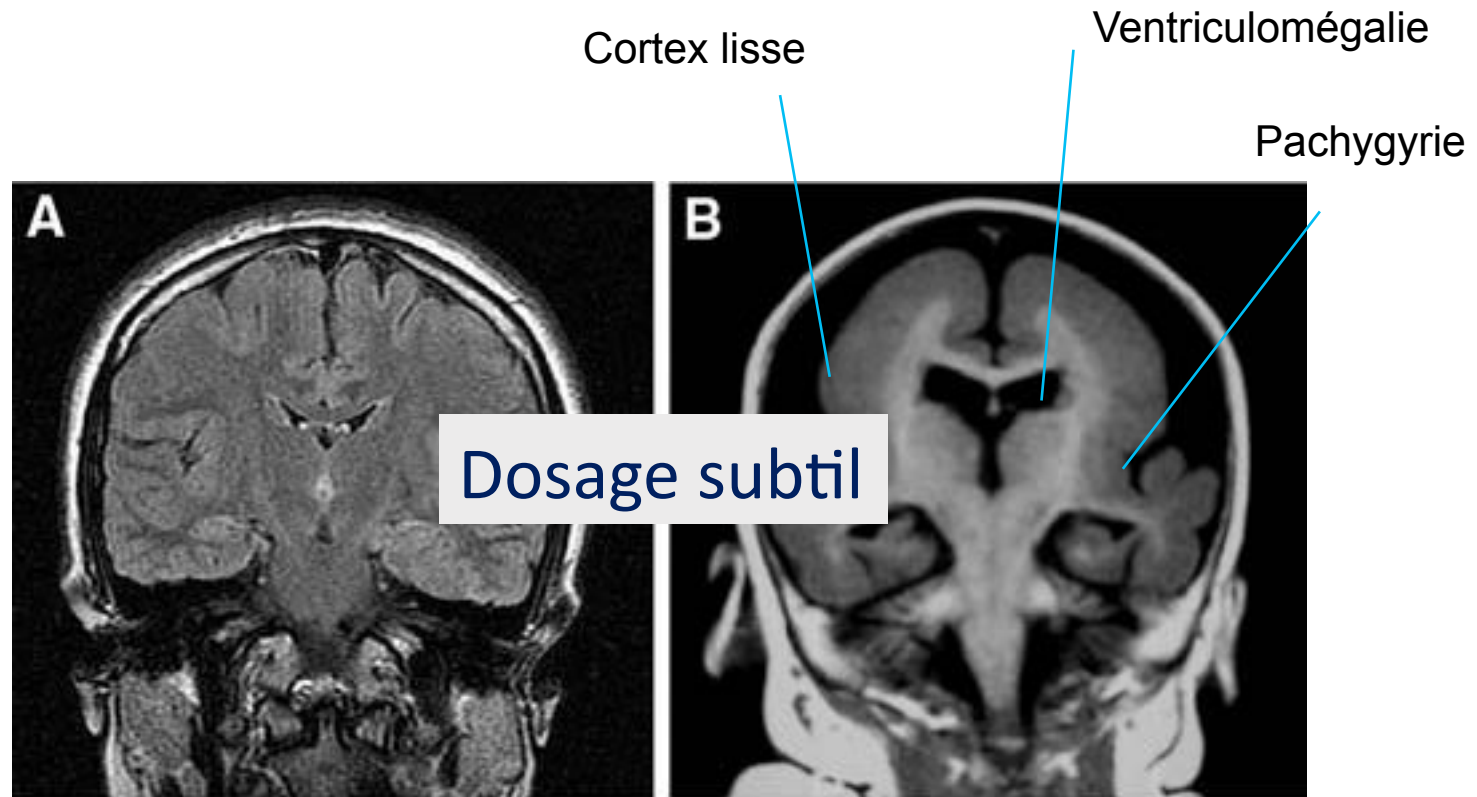
Lisencéphalies: « cerveaux lisses »



*Mutation à l'état hétérozygote
du gène
Lis1 (PAFAH1B1)*

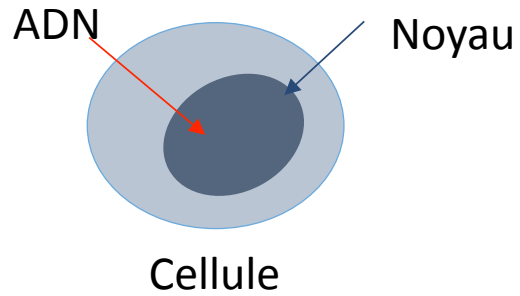
La génétique est la première « couche »

Lisencéphalies: « cerveaux lisses »



*Mutation à l'état hétérozygote
du gène
Lis1 (PAFAH1B1)*

Problème d'accès à l'information contenue dans la séquence d'ADN



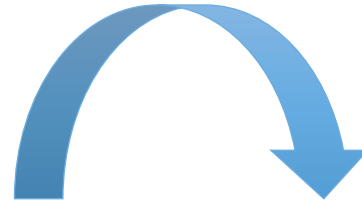
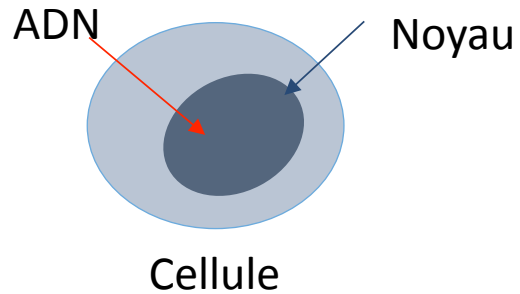
2 m of DNA dans un noyau de 4-7 μM



Version
« Bobo »



Problème d'accès à l'information contenue dans la séquence d'ADN



2 m of DNA dans un noyau de 4-7 μM



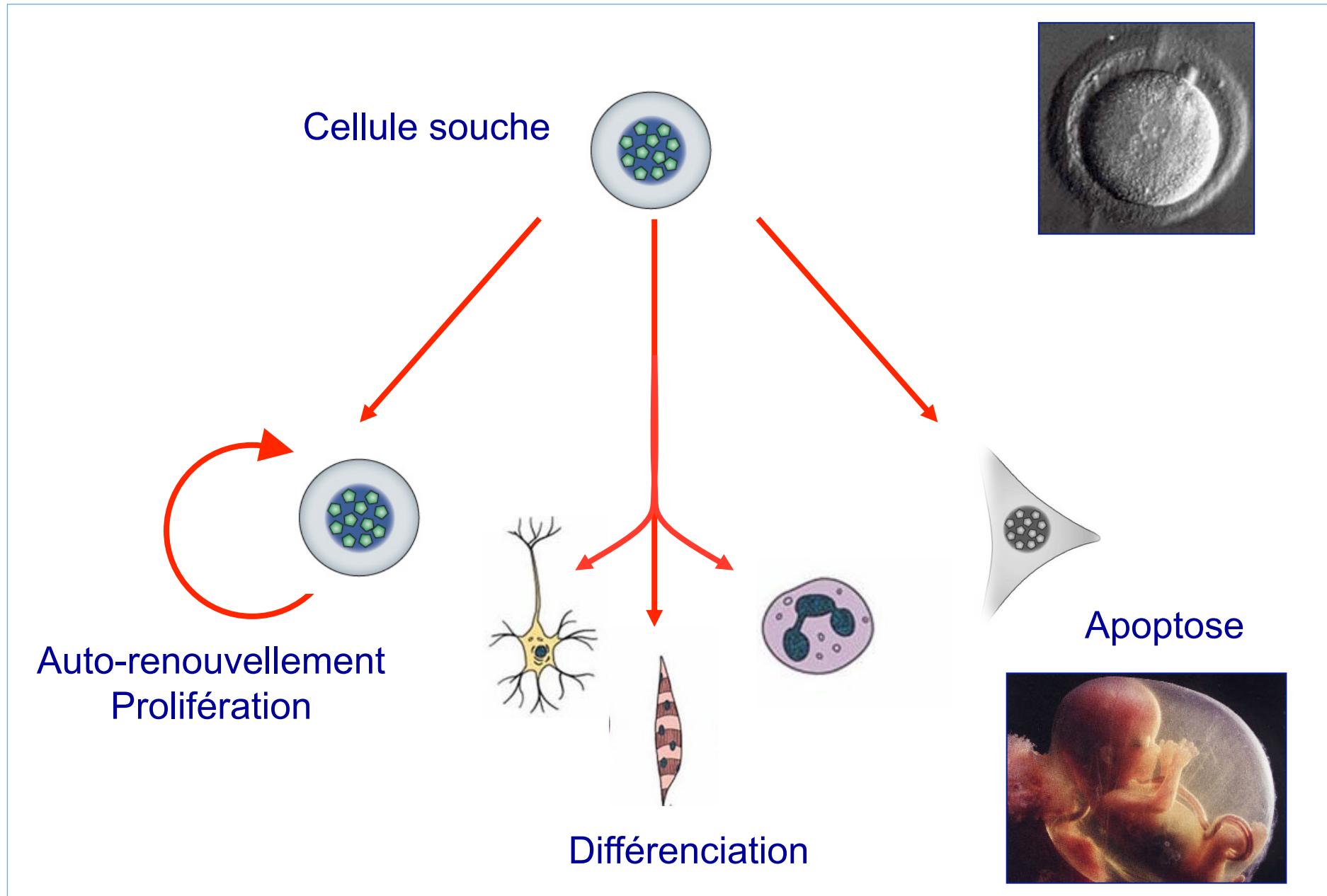
Basket ball

« Sport » version

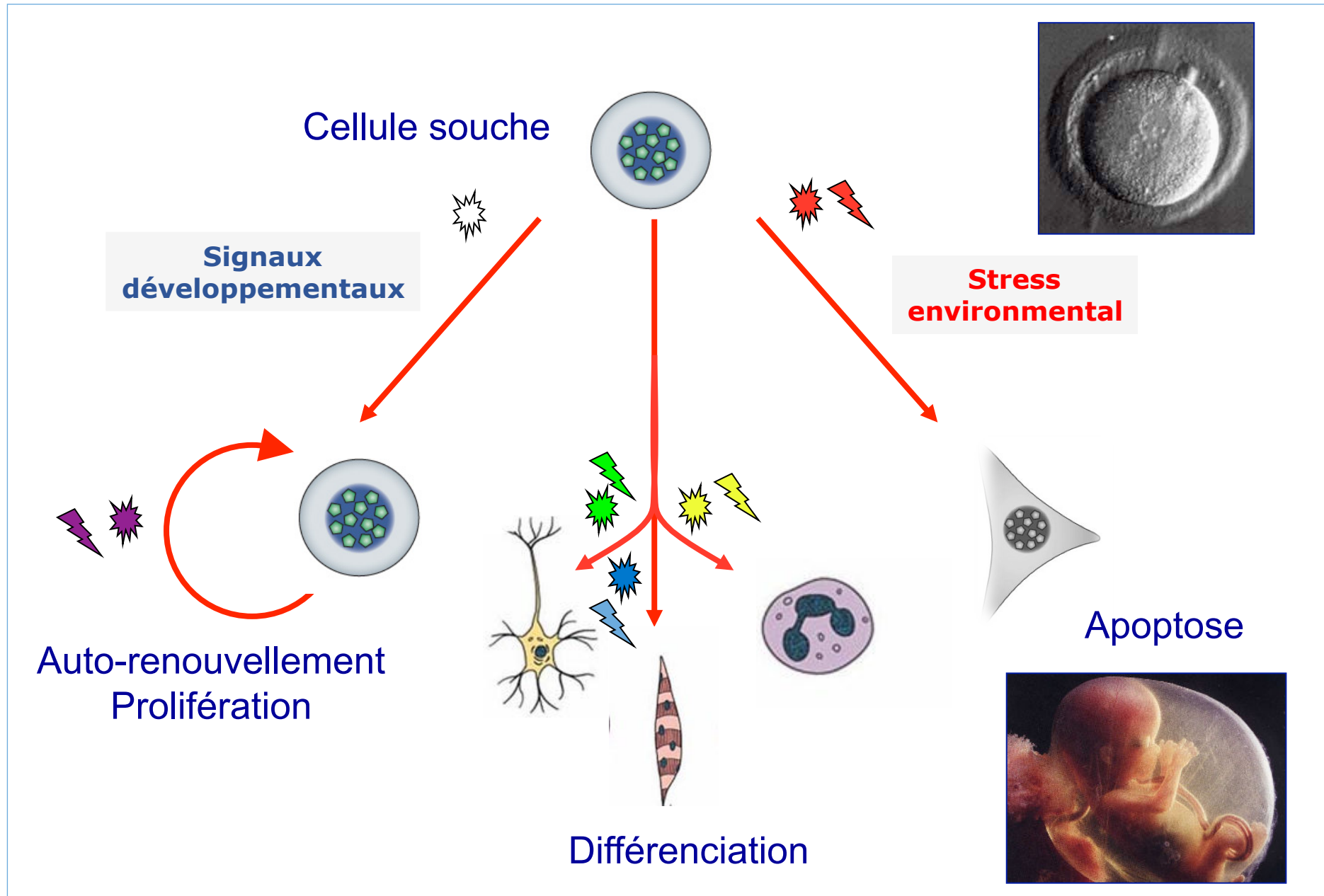




Ouverture ou fermeture de certains programmes de développement

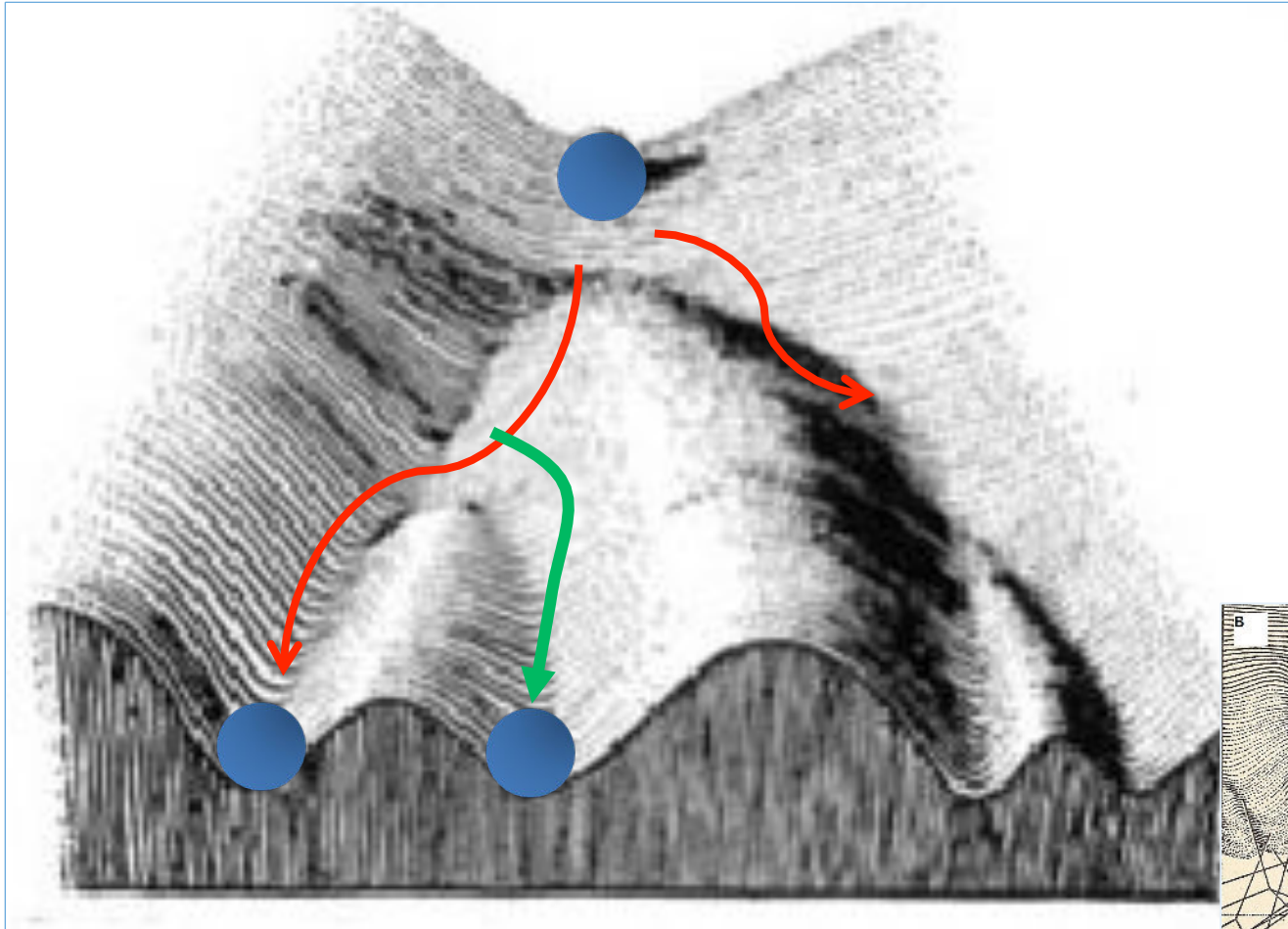


Ouverture ou fermeture de certains programmes de développement

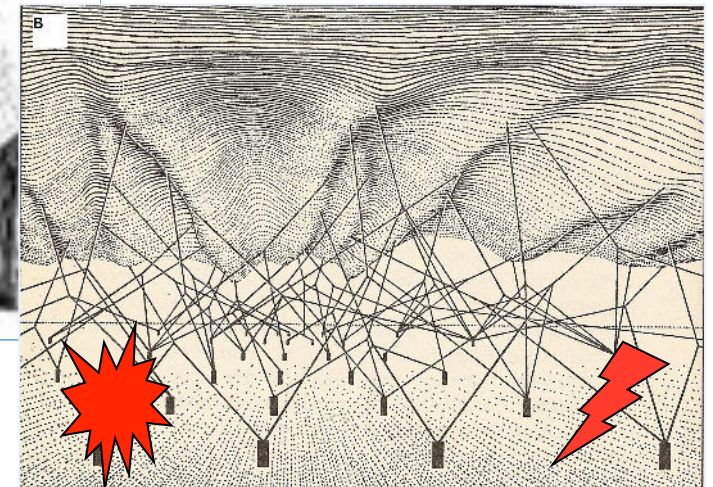


Paysage épigénétique et destin cellulaire

Différents destins cellulaires, sans changement du contenu de l'ADN



Conrad
Waddington



Paysage épigénétique et destin cellulaire

Découverte que les cellules « matures » peuvent être « reprogrammées » pour redevenir cellules « souches » (pluripotentes)

John B. Gurdon

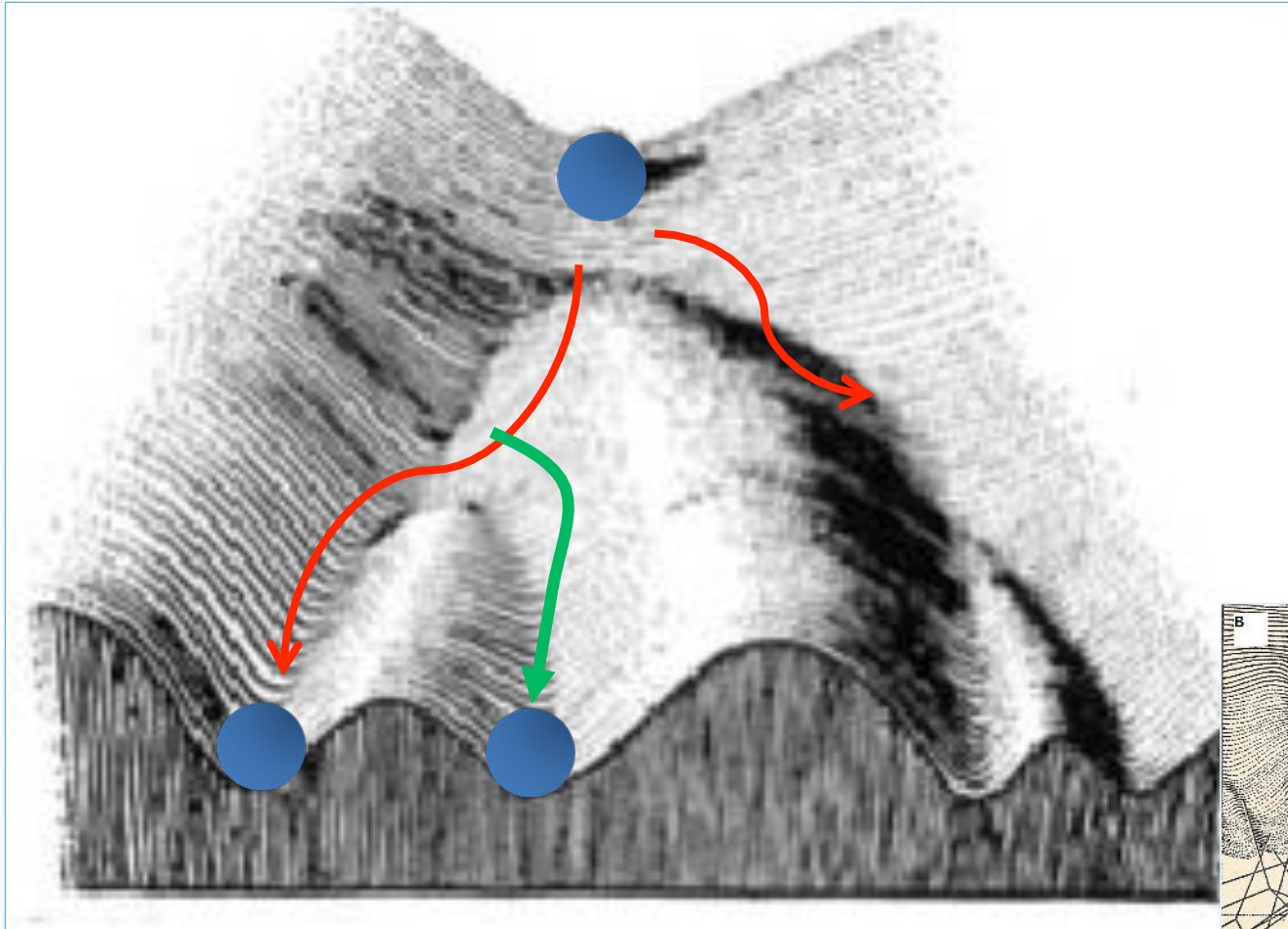


Shinya Yamanaka

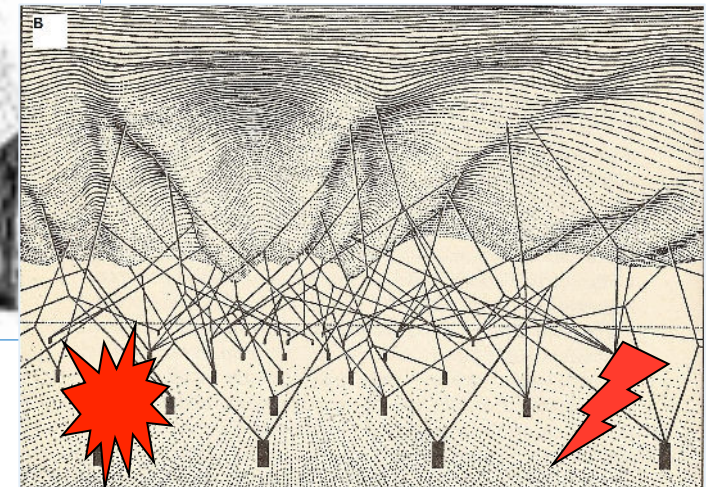


Paysage épigénétique et destin cellulaire

Différents destins cellulaires, sans changement du contenu de l'ADN

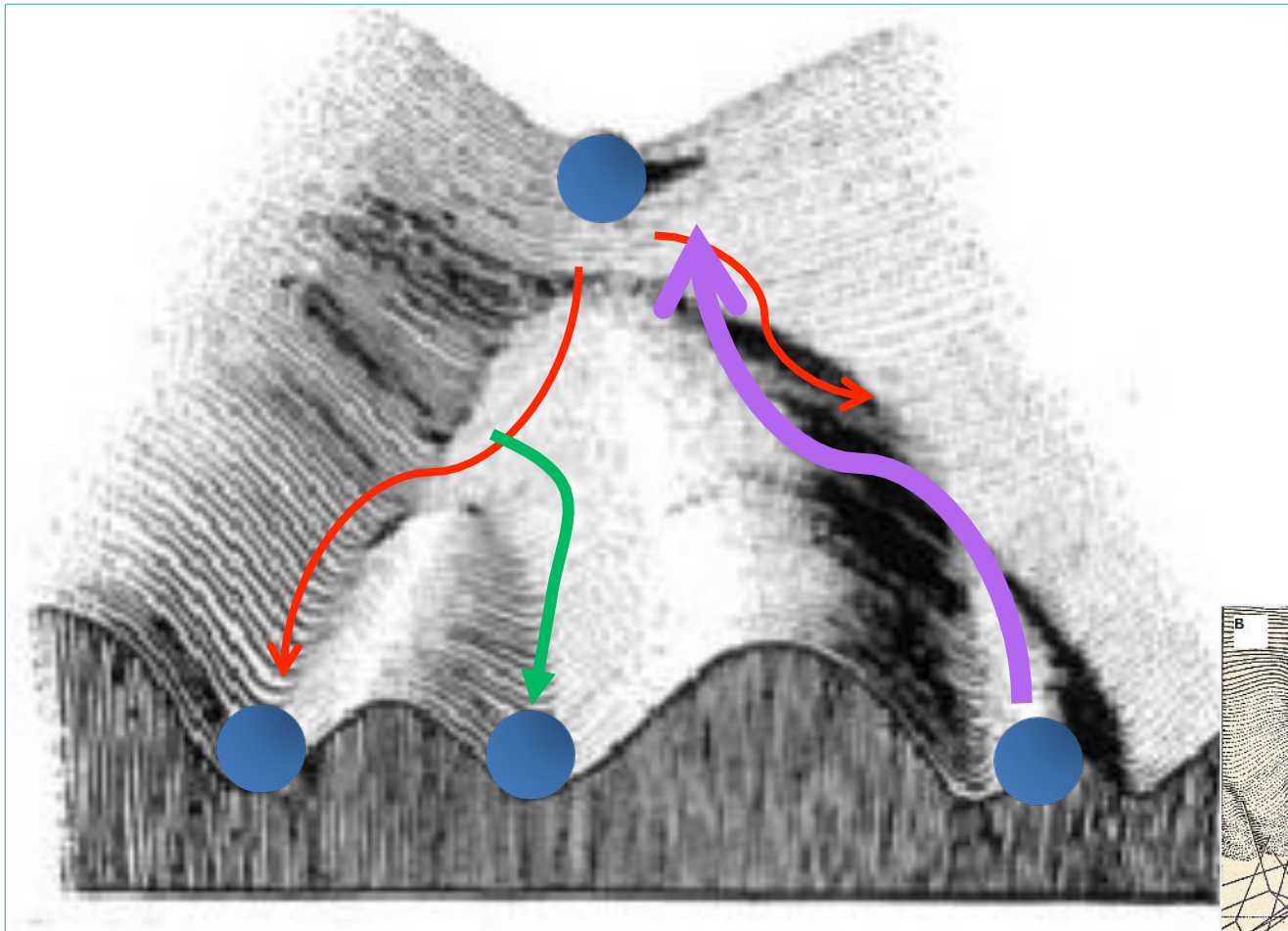


Conrad
Waddington

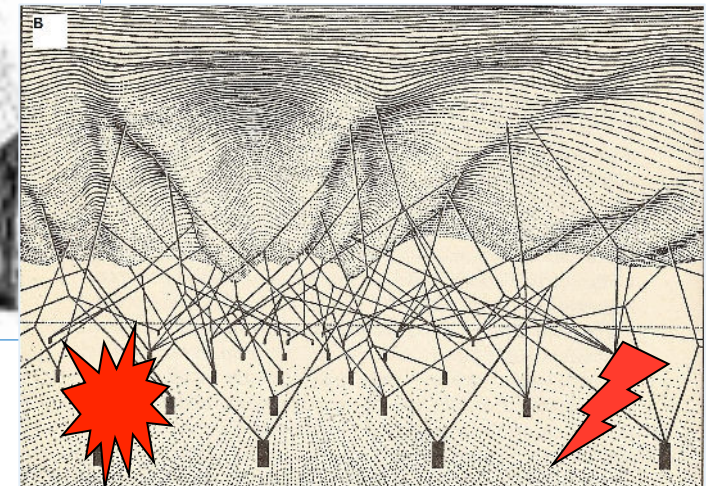


Paysage épigénétique et destin cellulaire

Différents destins cellulaires, sans changement du contenu de l'ADN



Conrad
Waddington



How to bee-come a Queen?



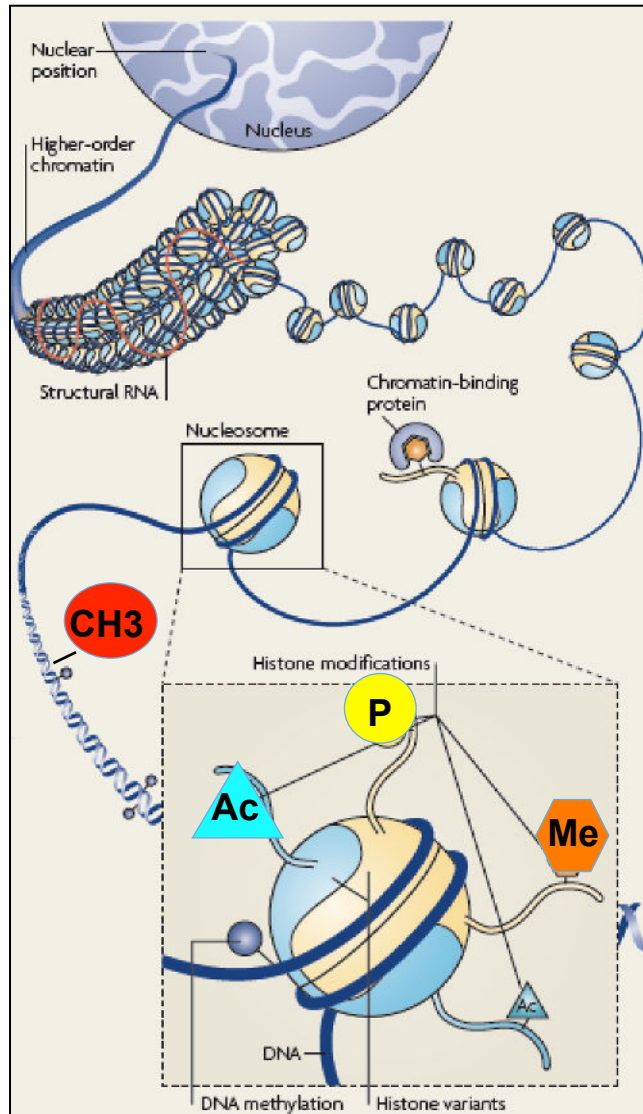
Même génome



Différents phénotypes

Mécanismes épigénétiques

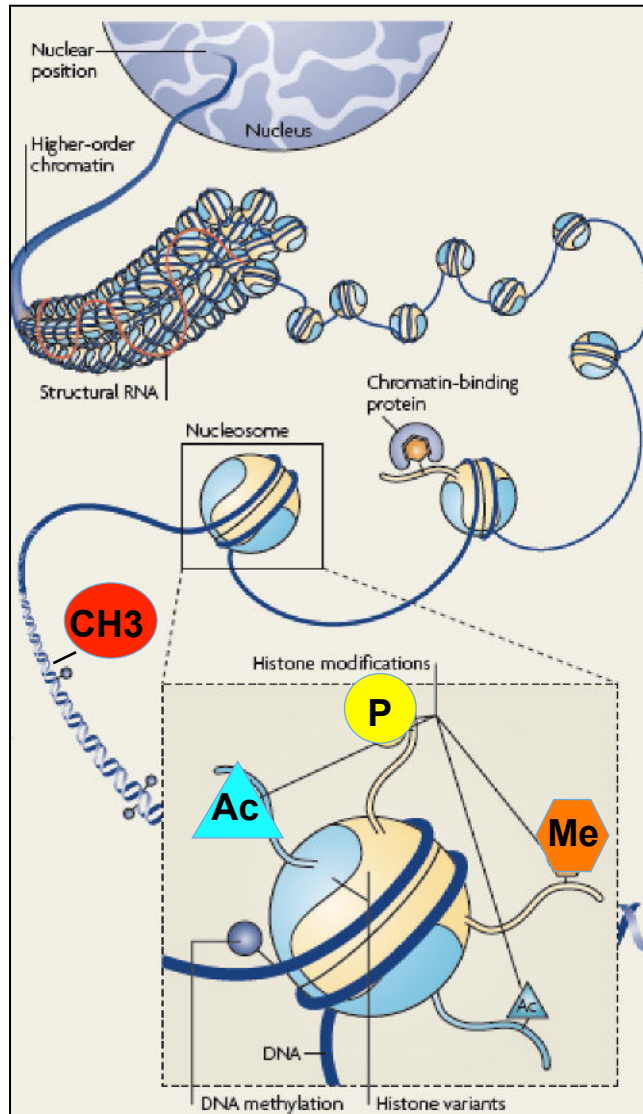
Problème d'accessibilité à l'information contenue dans l'ADN



From Probst et al., Nat Rev Mol Cell Biol, 2009

Mécanismes épigénétiques

Problème d'accessibilité à l'information contenue dans l'ADN

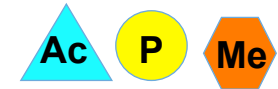


From Probst et al., Nat Rev Mol Cell Biol, 2009

1- Méthylation de l'ADN



2- Modifications chimiques des histones (et variants d'histones)



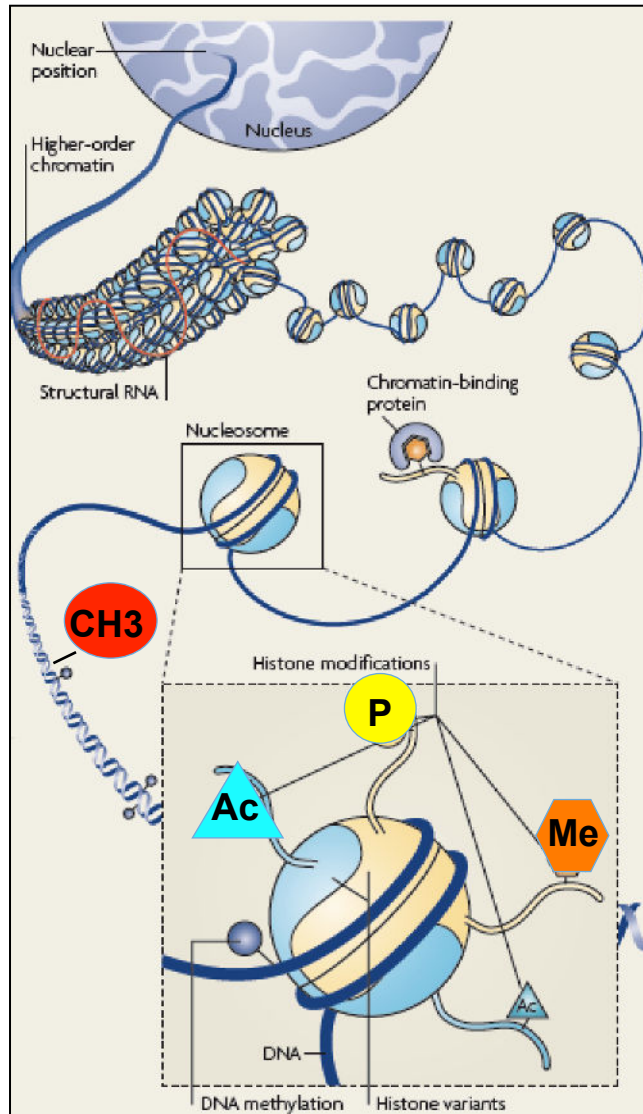
3- ARNs non-codants

4- Espacement des nucleosomes

5- Enroulement/compaction d'ordre supérieur

Mécanismes épigénétiques

Problème d'accessibilité à l'information contenue dans l'ADN

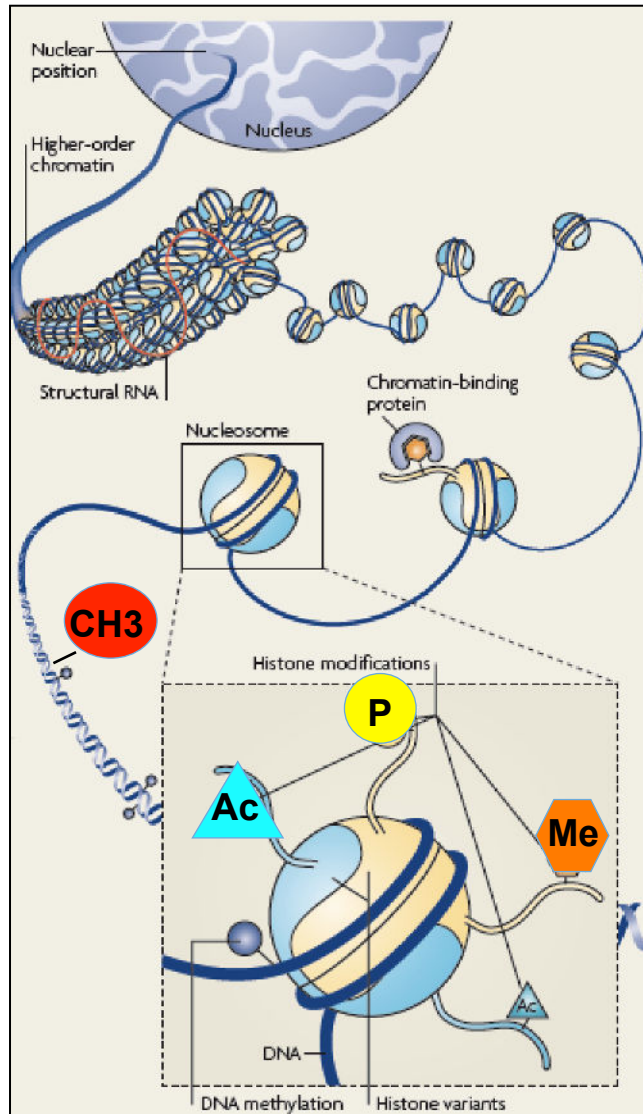


From Probst et al., Nat Rev Mol Cell Biol, 2009

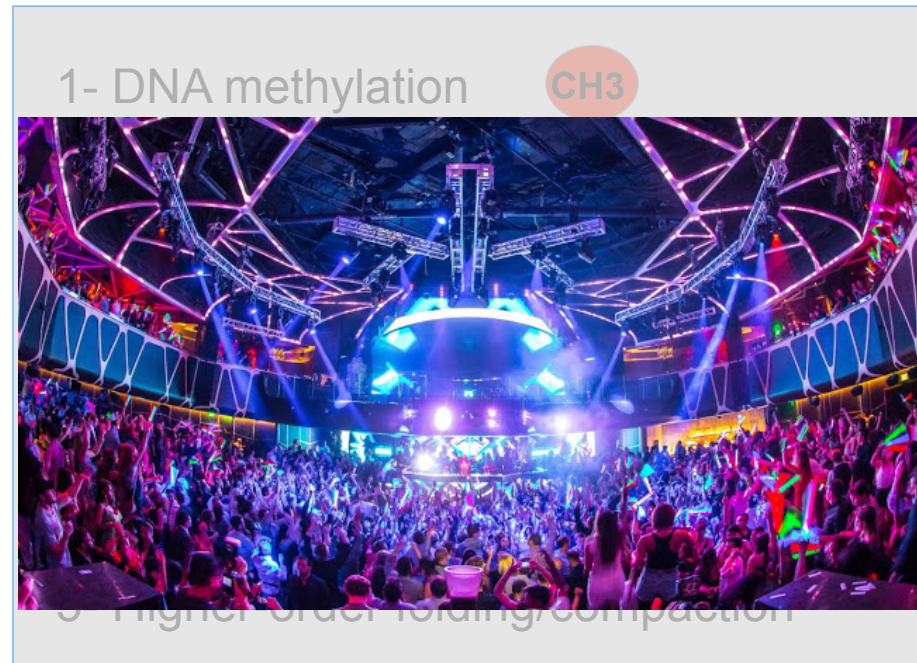


Mécanismes épigénétiques

Problème d'accessibilité à l'information contenue dans l'ADN



From Probst et al., Nat Rev Mol Cell Biol, 2009



Mécanismes épigénétiques

Problème d'accessibilité à l'information contenue dans l'ADN

Écrivains et lecteurs...

SCRIBES



ADN NON MÉTHYLÉ



Lecture de l'information génétique

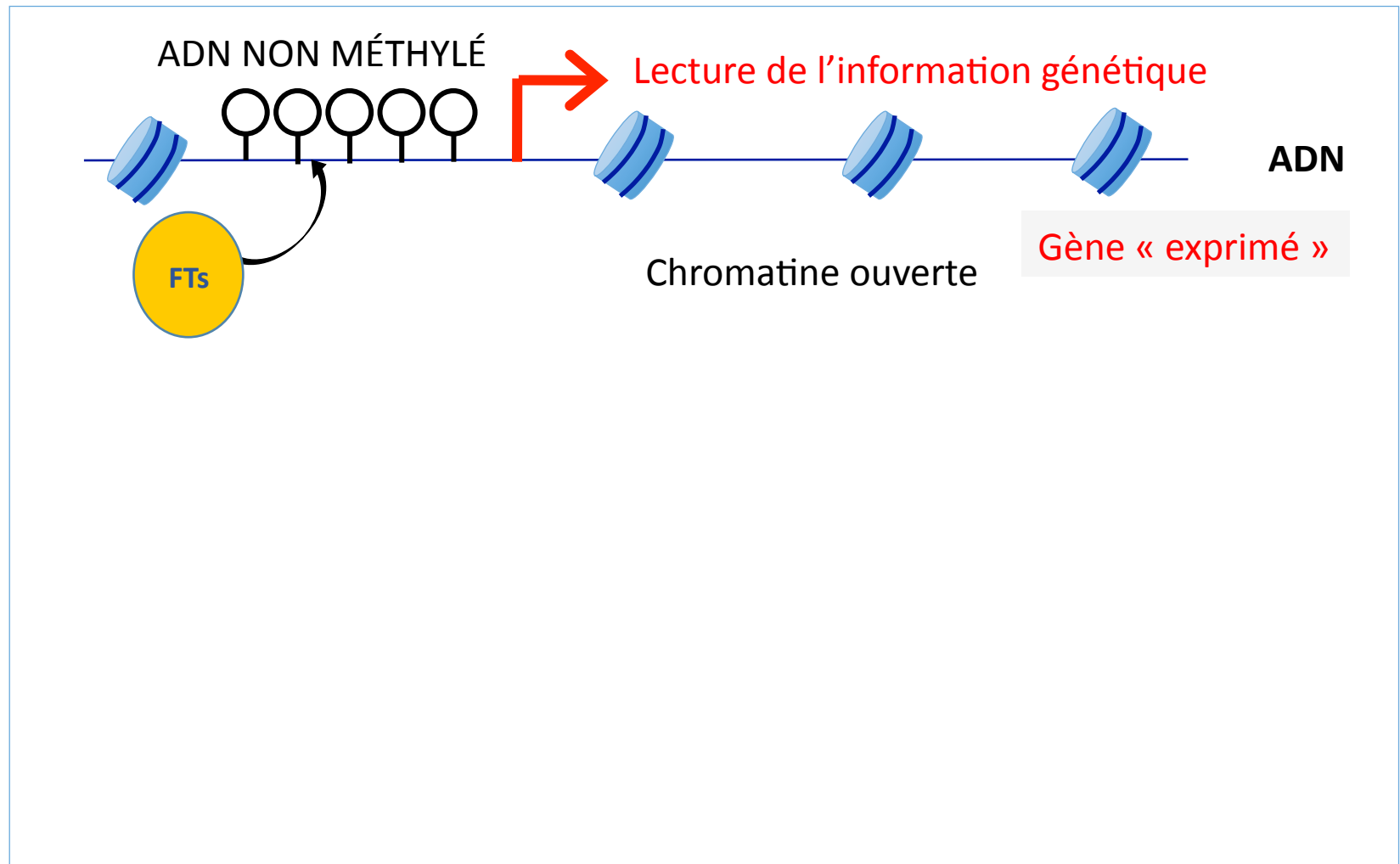
ADN

Gène « exprimé »

Mécanismes épigénétiques

Écrivains et lecteurs...

SCRIBES



Mécanismes épigénétiques

Problème d'accessibilité à l'information contenue dans l'ADN

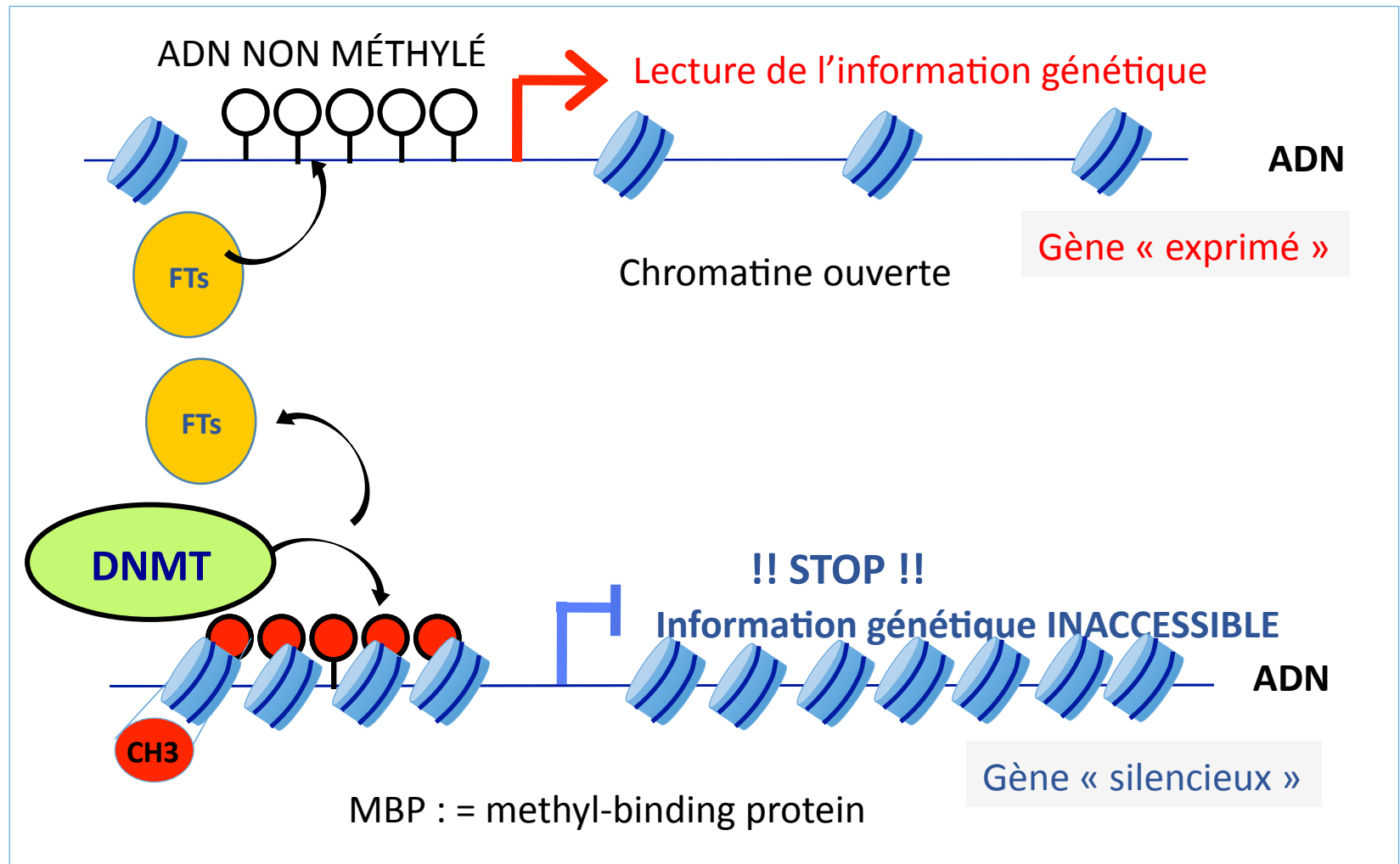
Écrivains et lecteurs...

SCRIBES



© Mystic Arts, LLC

LECTEURS



Mécanismes épigénétiques

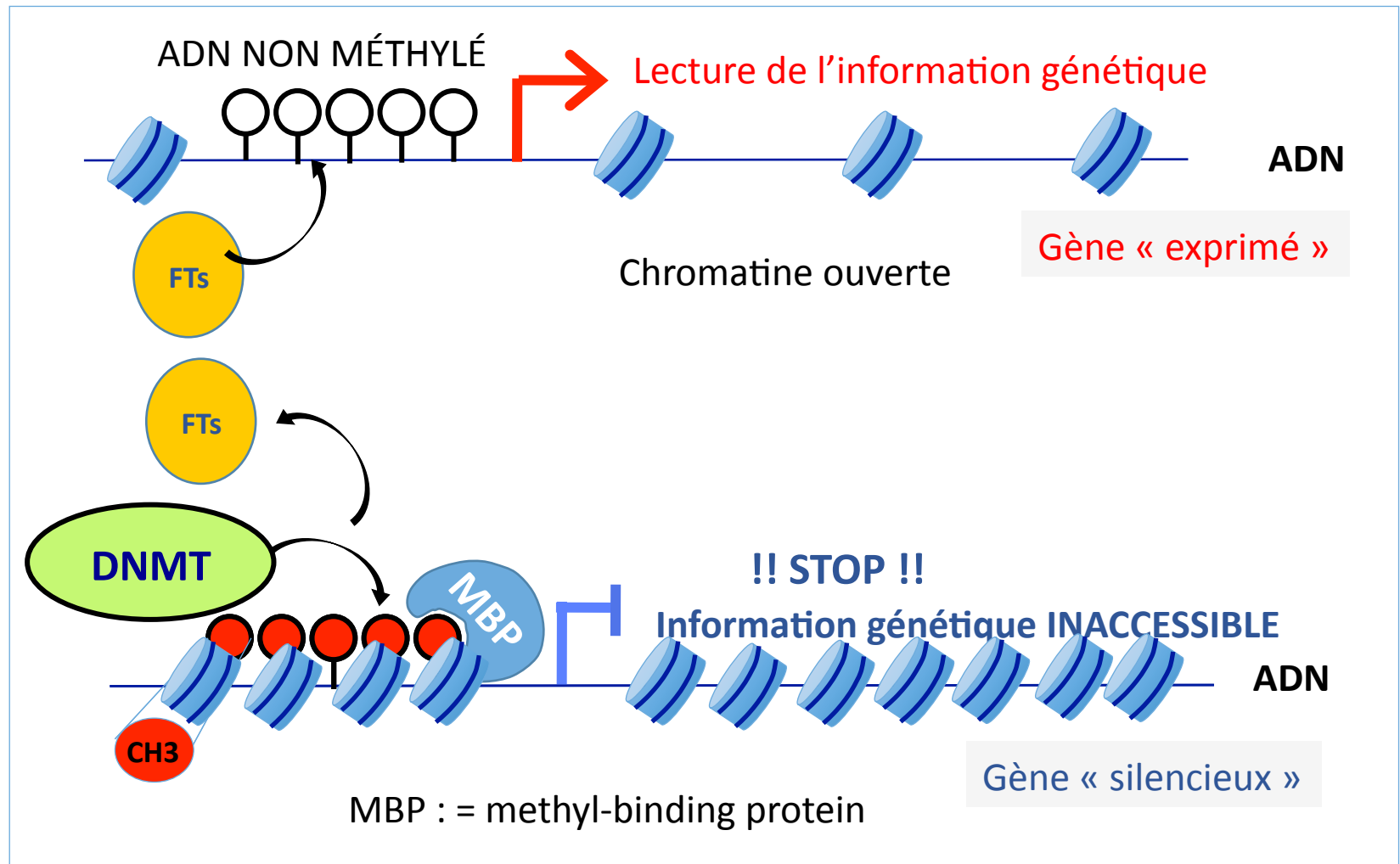
Problème d'accessibilité à l'information contenue dans l'ADN

Écrivains et lecteurs...

SCRIBES



LECTEURS



Mécanismes épigénétiques

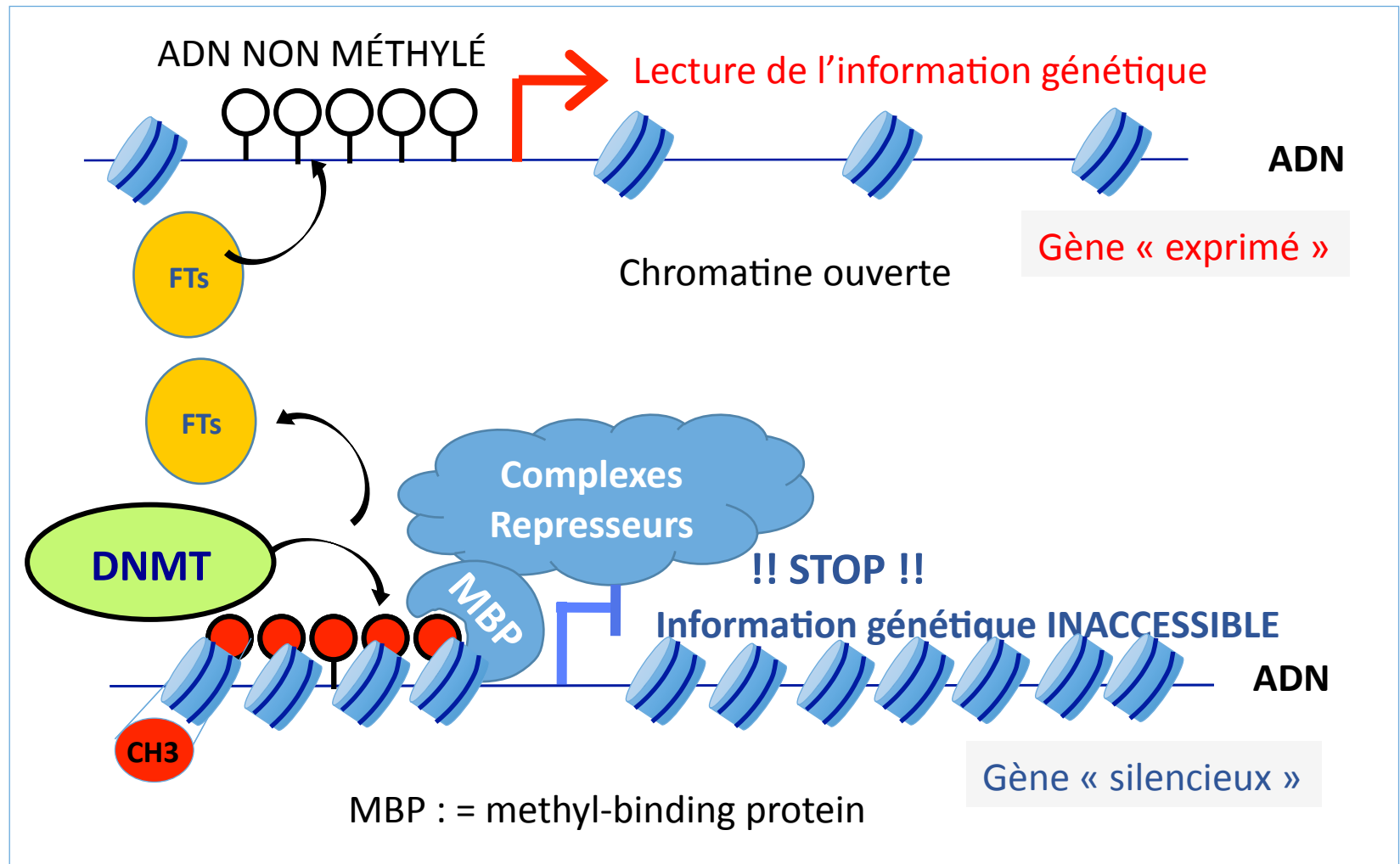
Problème d'accessibilité à l'information contenue dans l'ADN

Écrivains et lecteurs...

SCRIBES



LECTEURS



Impact de l'exposition prénatale à l'alcool sur l'expression des gènes à long terme

« Empreinte moléculaire du stress »

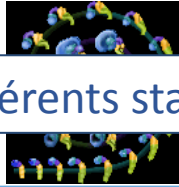
Notion de fenêtres de vulnérabilité



FOETUS



Différents stades

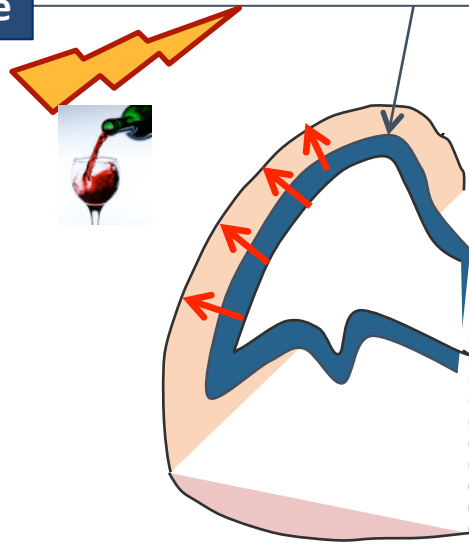


ADULTE

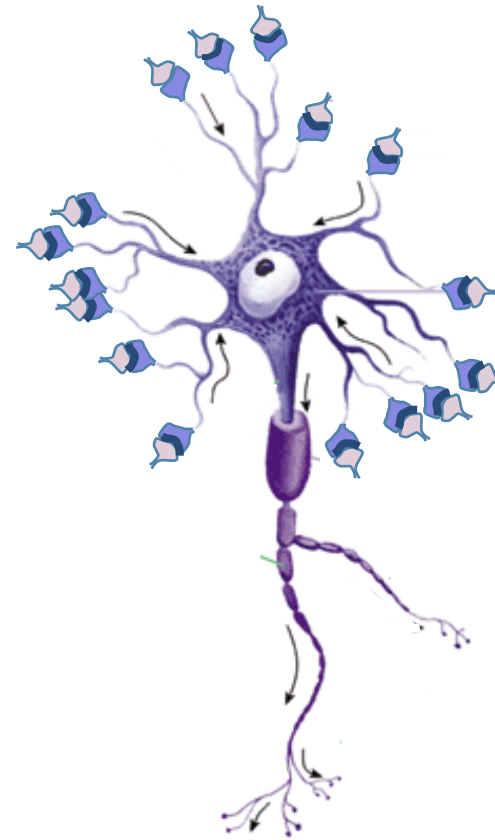
"1^{er} trimestre"

- Organisation cellulaire
 - Mort cellulaire
- **Multiplication cellulaire**

1) Multiplication des cellules « souches » nerveuses



Coupe d'hémisphère cérébral



FOETUS



Différents stades



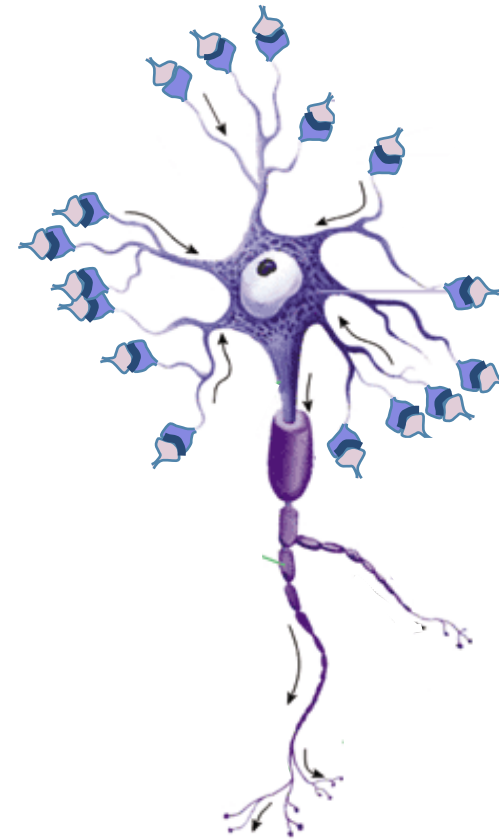
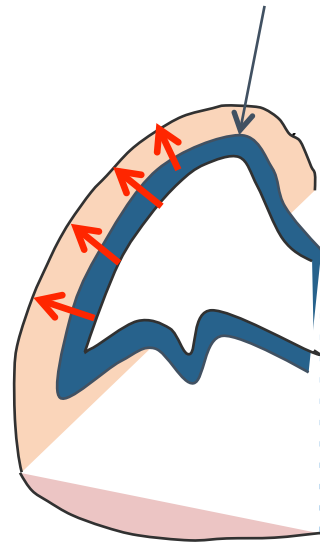
ADULTE

2) Migration des jeunes neurones



"2^{ème} trimestre"

- Migration cellulaire
- Différentiation



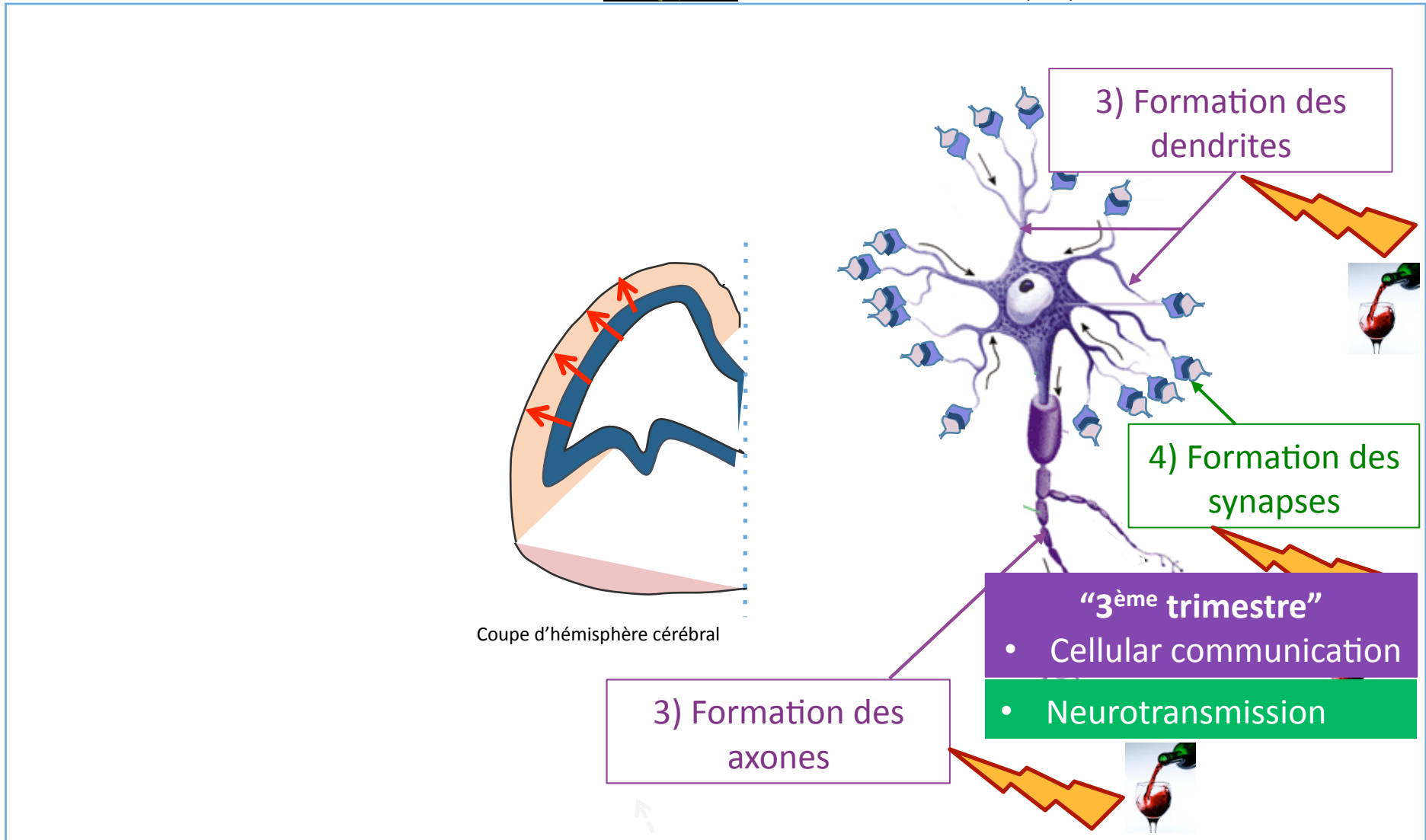
FOETUS



Différents stades



ADULTE



FOETUS



Différents stades



ADULTE

"1^{er} trimestre"

- Organisation cellulaire
- Mort cellulaire
- **prolifération**

1) Multiplication des cellules « souches » nerveuses

2) Migration des jeunes neurones

"2^{ème} trimestre"

- Migration cellulaire
- Différentiation

Coupe d'hémisphère cérébral

3) Formation des axones

3) Formation des dendrites

4) Formation des synapses

"3^{ème} trimestre"

- Cellular communication
- **Neurotransmission**



1. TOUS LES STADES SONT VULNÉRABLES



1. TOUS LES STADES SONT VULNÉRABLES
2. L'ALCOOL S'ENGOUFFRE DANS LES BRÈCHES

Les gènes dont l'expression est touchée sont ceux qui appartiennent au

PROGRAMME QUI EST OUVERT

à un stade précis du développement du cerveau

Impact de l'exposition prénatale à l'alcool sur la méthylation de l'ADN

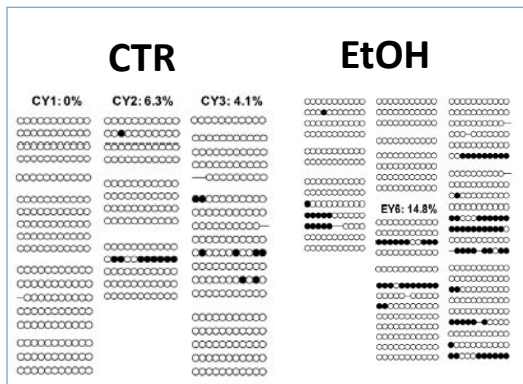


L'alcool *in utero* altère les mécanismes épigénétiques

État différentiel de la méthylation de l'ADN du locus *Agouti*

Même génome

Ad libitum ingestion
10% (v/v) éthanol entre les
jours gestationnels 0.5–8.5



Différents phénotypes

L'alcool *in utero* altère les mécanismes épigénétiques

Hippocampe - équivalent du 3^{ème} trimestre chez la femme

A - Méthylation de l'ADN (MeDIP-ChIP) → >10 000 régions différentiellement méthylées (DMRs)

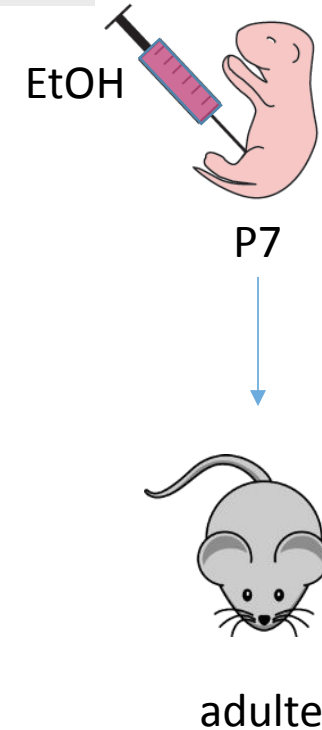
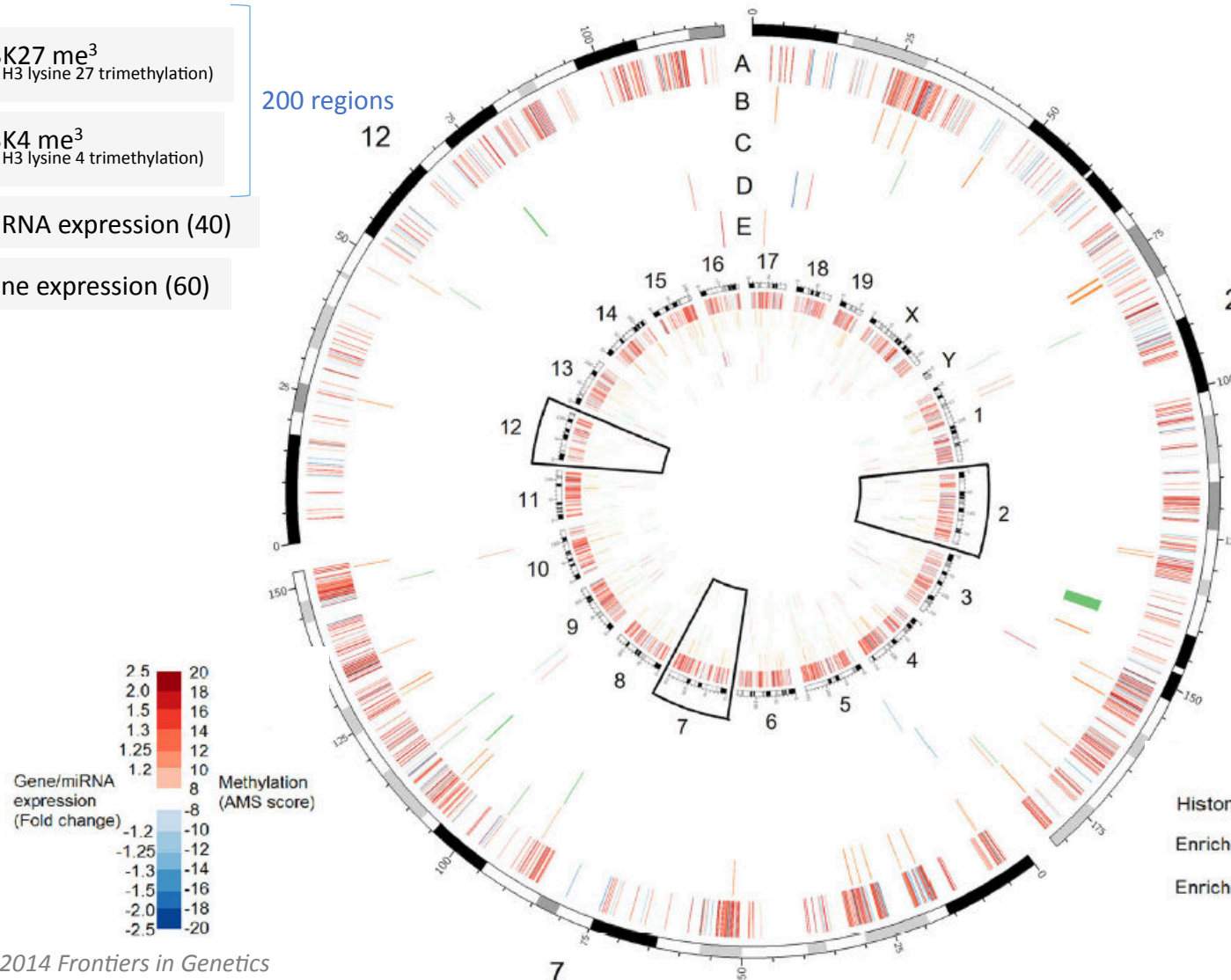
B - H3K27 me³
(Histone H3 lysine 27 triméthylation)

C - H3K4 me³
(Histone H3 lysine 4 triméthylation)

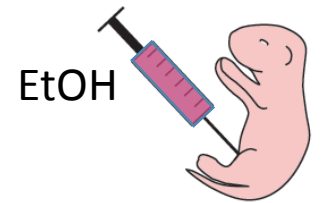
D - miRNA expression (40)

E - Gene expression (60)

200 regions



L'alcool *in utero* altère les mécanismes épigénétiques



P7



adulte

Méthylation de l'ADN:

> 6000 régions régulatrices de gènes (« promoteurs »)

Gènes impliqués dans le **neurodéveloppement**

- **Morphogenèse**
- **Synaptogenèse**
- **Plasticité synaptique**
- **Longs ANR-non codants** (*SNRPN-UBE3A* locus soumis à l'empreinte)

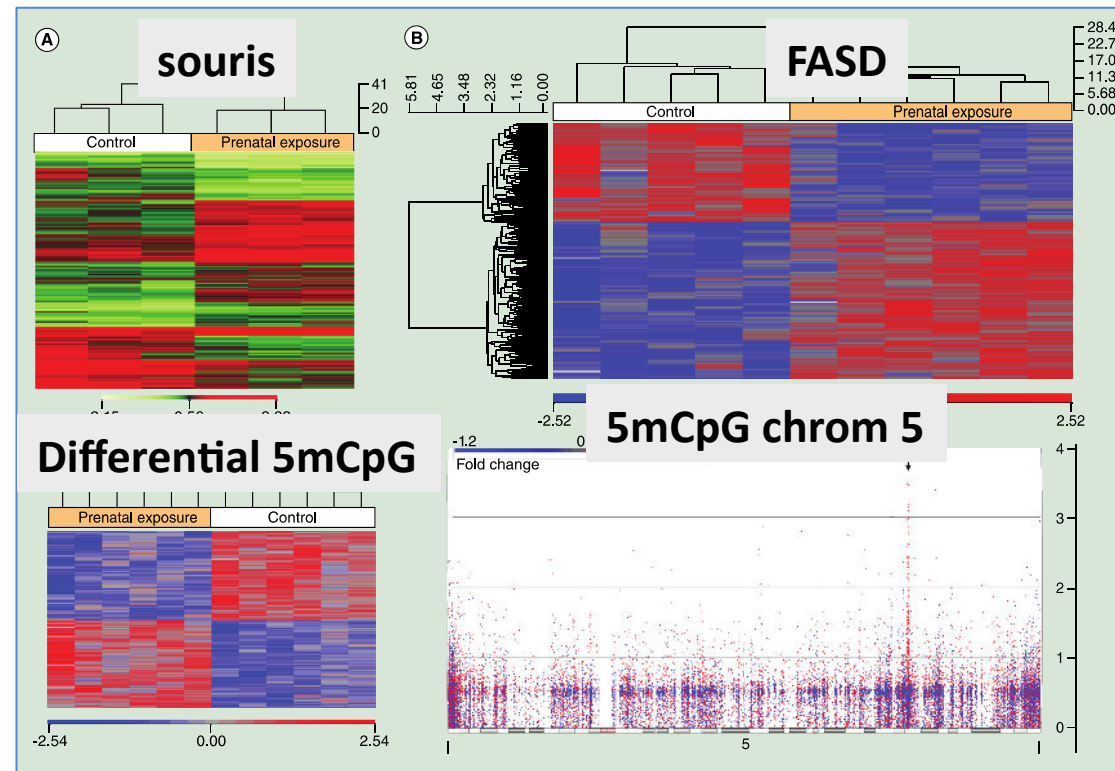
L'alcool *in utero* altère les mécanismes épigénétiques



2 cohortes TCAF:
3-6 ans
6-10 ans

Human 450K Infinium methylation BeadChip

Vérifier taille et
Recrutement
de la cohorte



Expression des gènes

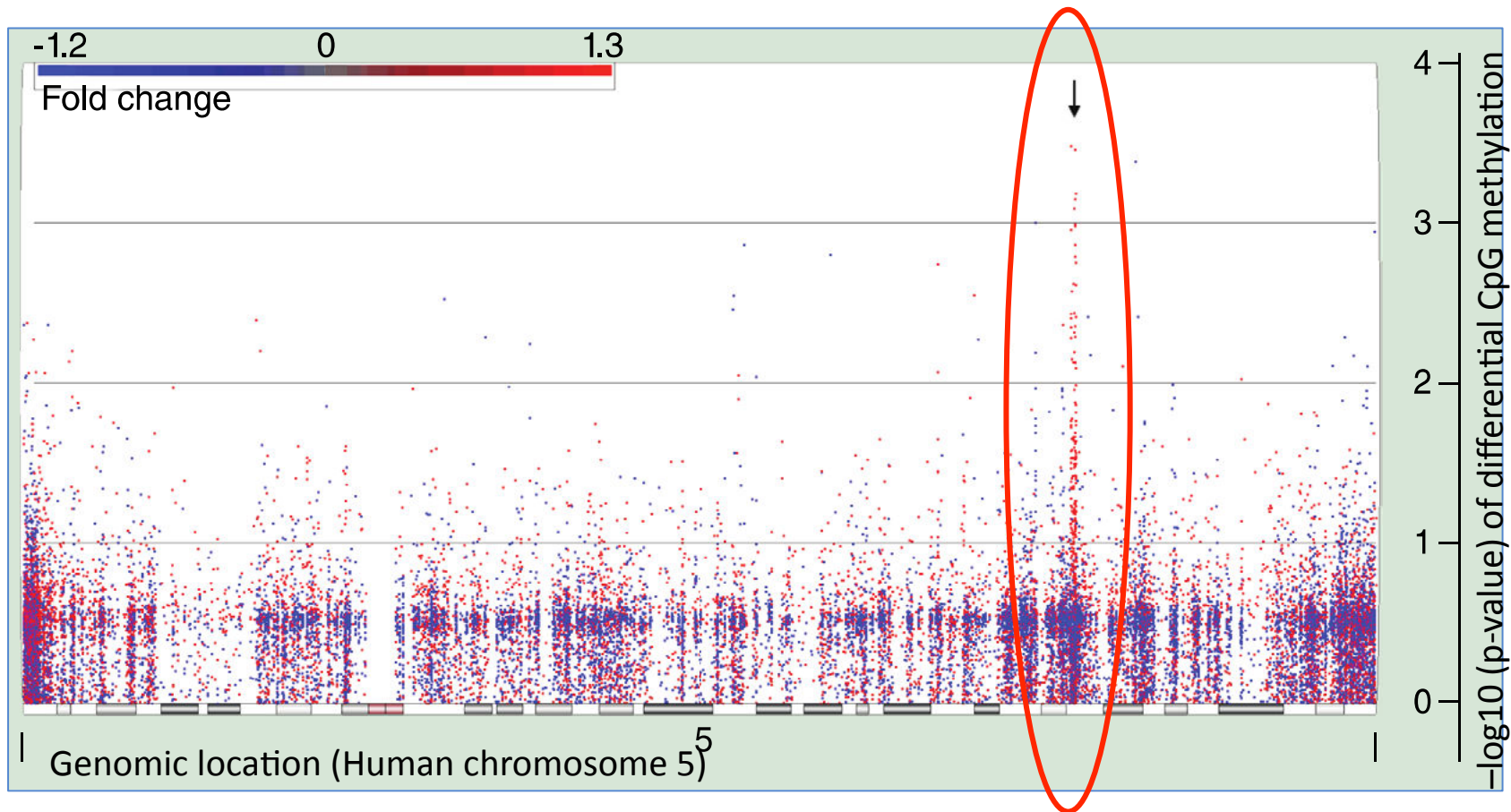
- Développement du système nerveux
- Adhérence cellulaire
- "Cluster" des gènes de protocadhérines
- LncRNAs (*SNRPN-UBE3A* locus)

Complexité synaptique

L'alcool *in utero* altère les mécanismes épigénétiques



2 cohortes SAF
3-6 ans
6-10 ans



- Cluster de gènes de protocadhérines **Complexité synaptique**

Les questions qui demeurent ...

G x E

Facteurs génétiques

Facteurs épigénétiques



Grande variabilité individuelle

Vulnérabilité vis-à-vis du SAF ou des TCAF

d'une femme à l'autre



Chez une même femme,
d'un foetus à l'autre



Même une alcoolisation ponctuelle massive (« cuite ») peut entraîner des séquelles

Séquelles neurologiques
Séquelles « épigénétiques »



Les questions qui demeurent ...

- **BIOMARQUEURS**
Robustesse des résultats sur les marques épigénétiques?

- **STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES**
Trajectoire épigénétique → trajectoire pathologique ?

BIOMARQUEURS: Robustesse des résultats ?

- Étendre les résultats à de plus grandes cohortes



Problème du recrutement
Problèmes des questionnaires

BIOMARQUEURS: Robustesse des résultats ?

Facteurs « confondants »

- Occurrence d'autres « stress » prénataux ou post-nataux:

- Difficultés socio-économiques
- Dépression ou stress chez la mère
- Consommation d'autres substances
- Violences/abus

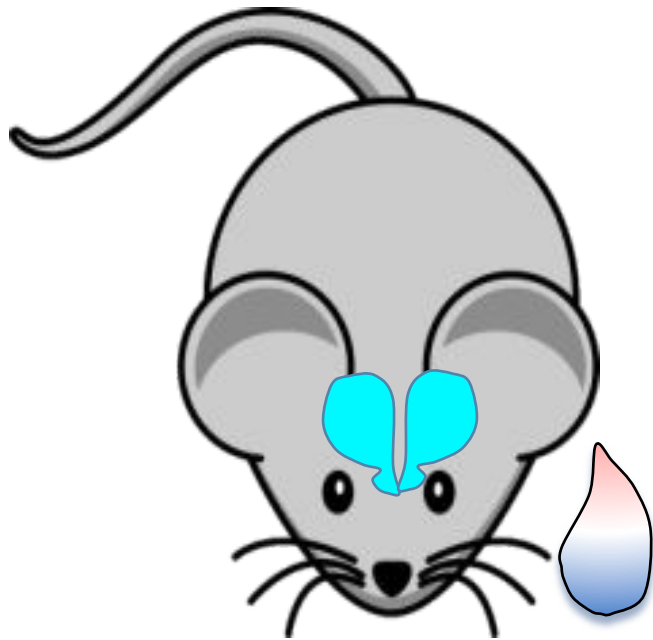


- Importance des modèles animaux



Biomarqueurs d'exposition: Parallèle sang /cerveau

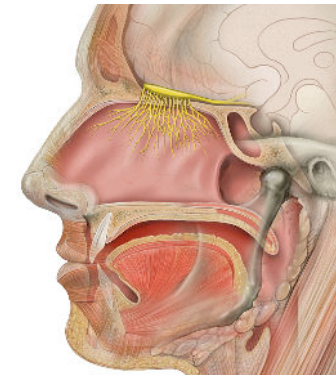
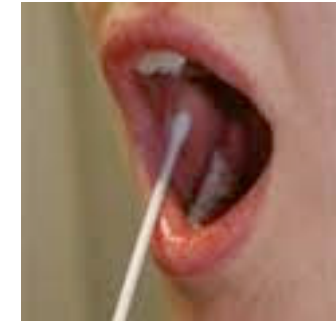
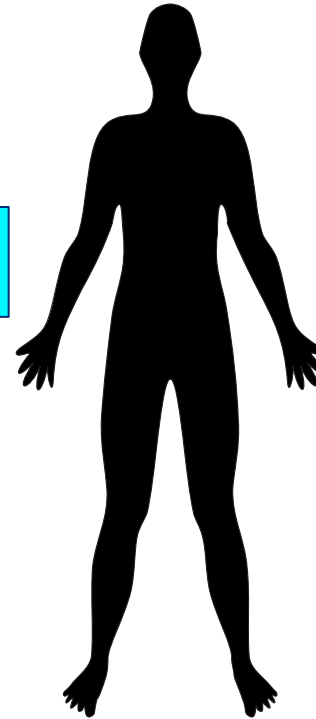
Marques épigénétiques aberrantes similaires



Exosomes (miRNAs)

Cerveau

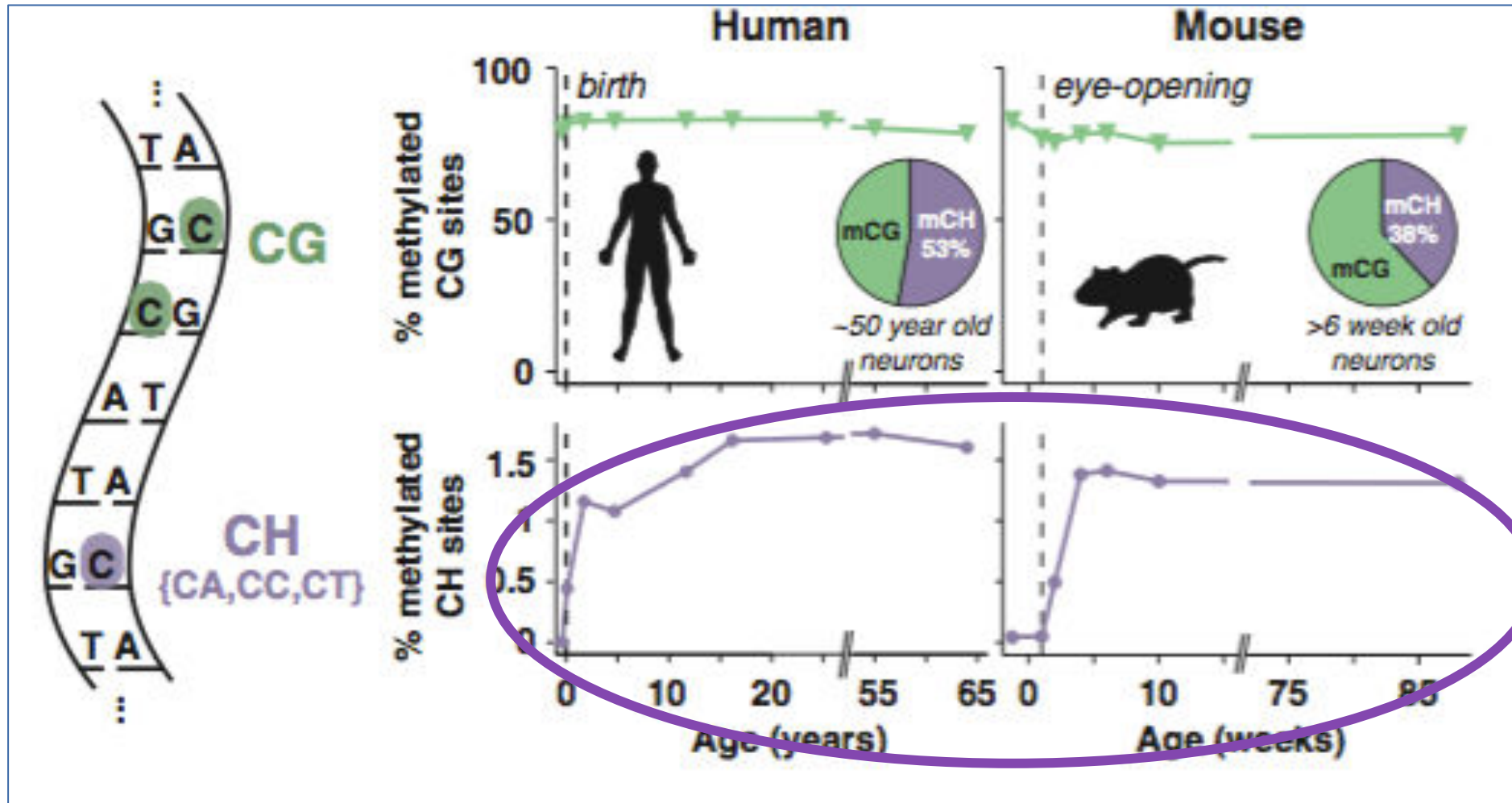
Sang



... Et autres tissus périphériques

Complexité de la dynamique de la méthylation de l'ADN

Reconfiguration globale de la méthylation au cours de la vie du cerveau



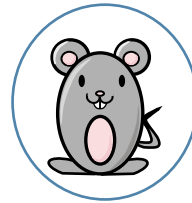
Les questions qui demeurent

- **Trajectoire épigénétique → trajectoire pathologique ?**
 - Persistance des signatures épigénétiques?
 - Impact fonctionnel des signatures épigénétiques?

Notion de trajectoire

**DÉPÔT DE MARQUES
ÉPIGÉNÉTIQUES
ABÉRRANTES**

PERSISTANCE DE CERTAINES MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES



Traits prodromiques?

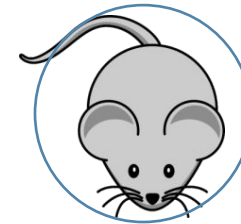
Symptômes

Notion de trajectoire

**DÉPÔT DE MARQUES
ÉPIGÉNÉTIQUES
ABÉRRANTES**

PERSISTANCE DE CERTAINES MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES

- Quelles marques sont de bons biomarqueurs?



Traits prodromiques?

Symptômes

Notion de trajectoire

DÉPÔT DE MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES ABÉRRANTES



PERSISTANCE DE CERTAINES MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES

- Quelles marques sont de bons biomarqueurs?
- Quel impact fonctionnel ?
Neurologique?
Comportement?

Traits prodromiques?

Symptômes

La bonne nouvelle

Réversibilité des mécanismes épigénétiques

Médicaments « épigénétiques » ?



Modifient l'activité
des acteurs
épigénétiques

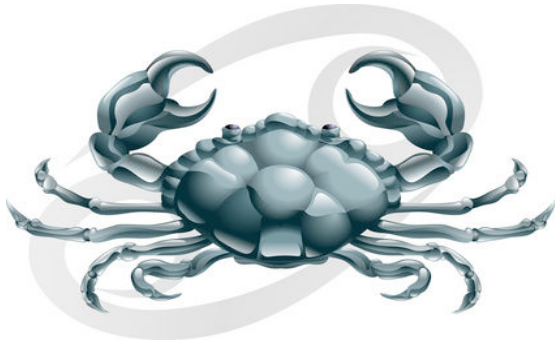


La bonne nouvelle

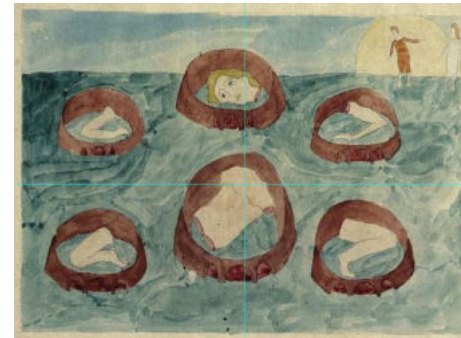
Réversibilité des mécanismes épigénétiques

Médicaments « épigénétiques » ?

Cancérologie



Psychiatrie



HDAC inhibiteur
acide valproïque

La moins bonne nouvelle ...

Réversibilité des mécanismes épigénétiques

Médicaments « épigénétiques » ?

OUI MAIS



Hmm...

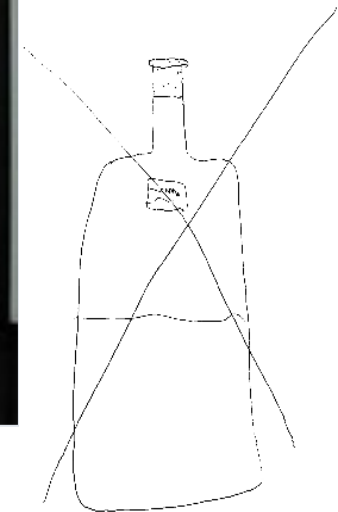
Certains ont des effets
Potentiellement délétères
sur le cerveau du fœtus



Prévention du SAF ou des TCAF, RdR?



Léa, 6 ans



La bonne nouvelle

Réversibilité des mécanismes épigénétiques

Actions non-médicamenteuses



Stimulation intellectuelle
et sociale



→ DIAGNOSTIQUE
PRÉCOCE !!

« CICATRICES »
ÉPIGÉNÉTIQUES
BIO-MARQUEURS