10 Annexe 4 :

Images reproduites avec l'autorisation du Pr Doray

Définition de l'épigénétique :
Anomalies de la séquence d'ADN => maladie génétique (ex. : mucoviscidose)
Anomalies de la régulation du gène => maladie épigénétique

Il y a trois modes d'action épigénétique : méthylation, histones, micro-ARN

1. **Méthylation** : Le promoteur (interrupteur) en amont du gène est bloqué ou pas par un groupement méthyle (CH_3). Cette méthylation bloque l'expression du gène au moment où il devrait s'activer. Pendant l'embryogénèse, le jour de consommation est critique pour déclencher ou non une inhibition du gène : par exemple, à J30, on peut éteindre le gène, à J29 ou J31, on n'a aucun effet.

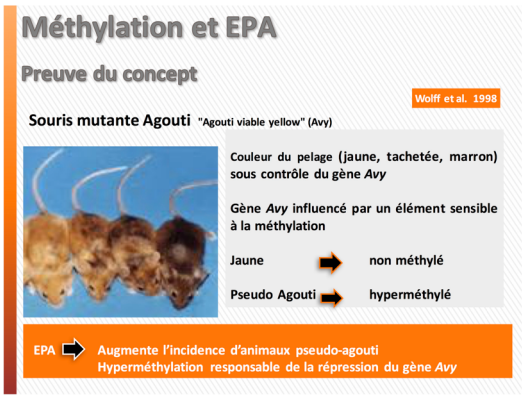
2. Les **histones** sont des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN : elles régulent la conformation du génome, qui varie de compacté (replié) à relaxé (déplié). Si la conformation du génome est trop compacte, pas de transcription possible, donc les gènes sont inhibés.

3. Les **micro-ARN** peuvent aussi perturber la transcription des ARN-messagers essentiels à la synthèse des protéines.

Chacun de ces trois modes est modifié par une exposition prénatale à l'alcool (EPA). BD a détaillé seulement le premier mode, même si la présentation écrite commente les trois.

Exposition avant la conception

<u>Consommation maternelle (cm)</u>
Exemple de la souris agouti : une souris alcoolisée voit ses gènes de couleur de poils inhibés par une EPA : pourquoi l'alcool ne toucherait-il pas d'autres gènes ?
Même si la consommation d'alcool a lieu pendant 10 semaines <u>avant la grossesse</u>, le résultat sur le poil est le même !



<u>Consommation paternelle</u>
Il y a peu on disait encore que la consommation du père n'avait aucun rôle sur la survenue de TCAF, mais aujourd'hui, on sait que :

- Dans ¾ des cas de TCAF, il y a consommation aussi du père.
- Chez les rats, l'alcool diminue la fertilité des spermatozoïdes.
- Chez l'homme, on a vu une déméthylation de certaines régions ADN avec une consommation régulière de 2 à 3 verres par jour => anomalies chez le fœtus humain.
- La consommation des pères a une influence avérée sur le petit périmètre crânien.
- Chez les hommes, la durée de fabrication des spermatozoïdes est de trois mois. => il faut arrêter de consommer trois mois avant un projet d'enfant.

Exposition préimplantatoire (cm)
Hypotrophie du placenta et de l'embryon.

Exposition embryonnaire (cm)
C'est la période la plus sensible.
Exposition aigue à cette période
=> effet global : déméthylation en moyenne, mais hyperméthylation localisée sur certains gènes
=> retard de croissance intra-utérin (RCIU), anomalie de fermeture du tube neural

Exposition pendant la grossesse (cm)
Augmentation des niveaux de méthylation, ex : hippocampe, siège de la mémoire à court terme, altéré chez la souris.
hypothalamus : régulation du stress altéré.
On sait que cela rend plus vulnérable aux addictions.

Utiliser l'épigénétique pour créer un outil de dépistage précoce des TCAF ?

Une étude canadienne de 2016 sur 110 TCAF et 96 témoins, enfants de 5 à 18 ans, montre que la carte d'expression des gènes affectés systématiquement en cas de TCAF est très spécifique.
BD a déposé un dossier pour faire à La Réunion une étude similaire afin d'établir une signature épigénétique des TCAF.

Héritabilité des caractéristiques ?
Chez des rats, on constate une transmission à la descendance d'un goût pour l'alcool.

Traitements pharmacologiques
La choline, l'acide folique, aideraient à contrecarrer les effets de l'alcool (l'acide folique aide à fermer le tube neural).
Il existe quelques indications préliminaires, encore trop partielles.
Or, des réunionnaises qui n'ont que du rhum dans leur frigo sont dénutries. Elles manquent donc d'acide folique.

Conclusion
L'EPA perturbe les circuits développementaux via des altérations épigénétiques => vulnérabilité majorée neurobiologique, comportementale

Recommandations : **Zéro alcool POUR LE PÈRE ET LA MÈRE dès le projet de grossesse,**
Zéro alcool pendant la grossesse pour la mère.