

SESSION 1

« ALCOOL ET ÉPIGÉNÉTIQUE »



Valérie Mezger est directeur de recherche CNRS, responsable de l'équipe « Interface Développement et Environnement » au sein de l'unité UMR7216 « Epigénétique et Destin Cellulaire » (CNRS - Université Paris Diderot) ; cette équipe fait partie du Département Hospitalo-Universitaire DHU PROTECT (Hôpital Robert Debré, Paris) pour des projets à visée translationnelle.

Vous étudiez les perturbations de l'expression des gènes liées à l'exposition fœtale à l'alcool et leurs conséquences, quels sont les points marquants issus de l'approche épigénétique ?

L'épigénétique, qu'est-ce que c'est ?

Le mot « épigénétique » contient le terme génétique et le préfixe « épi » qui veut dire « sur ». Si la génétique est l'étude de l'information contenue dans l'ADN (sa séquence) qui peut ou non présenter des mutations dans certains gènes, l'épigénétique représente l'étude d'un niveau supplémentaire de régulation de l'information génétique qui concerne non pas la séquence de l'ADN elle-même, mais l'accessibilité à l'information génétique contenue dans l'ADN.

En effet, dans le noyau des cellules, l'ADN est hautement compacté (on peut comparer ça à faire rentrer 15 km de spaghettis dans un ballon de basket !). L'information génétique est donc globalement difficilement accessible. L'épigénétique tente de comprendre les mécanismes de contrôle de cette accessibilité.

Une des exemples les plus parlants est la colonie d'abeilles qui comportent toutes le même ADN (la même information génétique). Pourtant, les ouvrières, d'un côté, et la reine, de l'autre, montrent des caractéristiques très différentes (l'apparence et les capacités de se reproduire, appelées « phénotype »). La seule différence réside dans l'alimentation des larves qui vont donner les ouvrières ou la reine. La future reine reçoit de la gelée royale, mais pas les futures ouvrières. Cela change profondément l'accessibilité de certains groupes de gènes (allumage d'un « programme » de développement différent). Un des éléments de contrôle de l'accessibilité est une « décoration » chimique de l'ADN (la méthylation) qui est modifiée sur des régions précises de l'ADN entre les ouvrières et la reine.

L'exposition fœtale à l'alcool va perturber transitoirement l'expression de gènes clés pour le développement du cerveau, ce qui peut engendrer des défauts de sa formation. En raison d'une grande variabilité individuelle (mère et fœtus), les défauts peuvent être sévères (cas du Syndrome d'Alcoolisation Fœtale ou SAF) ou non observables à la naissance (cas des Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale ou TCAF). Mais l'exposition fœtale à l'alcool va aussi déposer sur ces gènes des marques épigénétiques anormales (comme la méthylation de l'ADN), ce qui va compromettre leur fonctionnement à long terme dans le cerveau après la naissance ou chez l'adulte, même dans les cas où le développement du cerveau in utero ne s'est pas trop mal passé en apparence. En effet beaucoup de ces gènes sont nécessaires à la formation et maturation des synapses⁽¹⁾ et au remaniement très fin des réseaux de neurones après la naissance (lors de processus d'apprentissage, d'interaction sociale, etc...). À cause de ces événements épigénétiques anormaux provoqués par l'alcoolisation fœtale, on augmente très notablement chez les enfants exposés in utero le risque de développer des troubles de l'attention, d'hyperactivité, d'interaction sociale, d'anxiété et plus tard de dépression et d'addiction à diverses substances psychotropes (les TCAF sont malheureusement difficilement décelables avant l'âge de 4-5 ans). L'élucidation des mécanismes par lesquels l'exposition fœtale à l'alcool est responsable de marques épigénétiques anormales, et donc d'une accessibilité perturbée à long terme à l'information génétique, est donc cruciale. Par ailleurs, chez les jeunes enfants où les malformations du cerveau ne sont pas évidentes (TCAF), on manque de marqueurs d'exposition (l'exposition à l'alcool in utero n'étant pas toujours connue). L'étude de ces marques épigénétiques anormales constitue un espoir d'identification de tels biomarqueurs⁽²⁾ qui pourraient aider au diagnostic et au suivi précoce d'enfants à risque et peut-être même avoir une valeur pronostique.

De nombreuses femmes enceintes consomment de l'alcool, par méconnaissance des effets ou par addiction. pensez-vous qu'un médicament peut être envisagé pour prévenir in utero l'apparition d'un SAF ou de TCAF chez l'enfant à naître ?

Le SAF ou les TCAF sont des syndromes qui pourraient en théorie être totalement évités par une meilleure information des jeunes femmes (et plus généralement de toute la population !) sur la recommandation actuelle des pouvoirs publics, basée sur les études médicales, de ne pas consommer d'alcool pendant la grossesse. Malheureusement, cela ne suffit pas, car certaines femmes auront quand même une consommation trop élevée, même ponctuelle, pour diverses raisons. L'identification future de biomarqueurs d'exposition in utero représentera un pas en avant pour le suivi et la stimulation intellectuelle et motrice précoce de jeunes enfants à risque. L'étude des mécanismes épigénétiques qui sous-tendent les perturbations à long terme du fonctionnement du cerveau ouvrira certainement des voies thérapeutiques médicamenteuses. Mais les modulateurs épigénétiques actuels, qui visent à « remettre à zéro » l'épigénome⁽³⁾ (« médicaments épigénétiques ») et qui peuvent être bénéfiques sur un cerveau adulte, sont toxiques sur le cerveau en formation. La plus grande prudence est donc de rigueur et rien ne vaut pour le moment la prévention, l'accompagnement des mères et la détection et le suivi étroit des enfants à risque.

(1) Les synapses sont les zones de contact fonctionnel entre deux neurones. C'est dans les synapses que les neurones transmettent les informations sous forme de signaux électriques et chimiques.

(2) Les biomarqueurs sont des paramètres mesurables qui indiquent des processus biologiques normaux ou pathologiques, ou en réponse à des traitements.

(3) L'épigénome est l'ensemble des marques épigénétiques sur le matériel génétique.



QUESTIONS



Par François Moureau
Fédération Alcool Assistance

QUEL EST L'INTÉRÊT DE NOTRE RÉFLEXION SUR L'ÉPIGÉNÉTIQUE POUR NOUS ASSOCIATIONS ?

Les progrès scientifiques sur la connaissance des mécanismes de l'alcool-dépendance permettent à nos associations d'avancer plus efficacement dans le domaine de l'accompagnement et de la prévention. Elles nous procurent des informations complémentaires sur les facteurs de risques et de vulnérabilité de certains individus et renforcent ce pourquoi nous nous engageons tous : déculpabiliser les personnes en souffrance ainsi que leur entourage, les aider à mieux comprendre leur parcours, les orienter efficacement et leur permettre de redevenir acteur de leur vie.

Lors des accompagnements, la question de l'injustice ressentie par les personnes souffrant d'une addiction est fréquente : pourquoi moi et pas un autre ? Pourquoi mes amis buveurs excessifs ne sont-ils pas devenus dépendants comme moi ?

Pourquoi l'alcool s'est-il révélé pour moi un remède à mon mal-être ?

L'épigénétique ouvre de nouvelles pistes qui pourraient d'une part, faire comprendre à la personne dépendante que plusieurs facteurs de risque environnementaux ont contribué à sa vulnérabilité et, d'autre part, la tranquilliser sur le fait que certains de ces facteurs ne relèvent pas de son choix.

Ces recherches font écho au modèle bio-psycho-social de l'addiction plaçant celle-ci à la rencontre entre une personne, un produit et un environnement. Nos associations tentent de contribuer, à leur échelle et en toute humilité, à l'accompagnement d'une évolution positive de l'environnement des personnes en difficulté.

Lieu de sécurité, d'apprentissage d'une nouvelle gestion de soi, d'une

reconnaissance et d'une valorisation des potentiels de la personne en souffrance, les associations offrent les conditions permettant une reconstruction vers un bien-être pour lequel certains changements induits par des facteurs modulants l'expression des gènes, des facteurs épigénétiques, auront joué cette fois un rôle bénéfique.

Nos associations sont toujours attentives aux évolutions de la science ; il s'agit donc pour nous de nous les approprier pour être demain plus en capacité à les communiquer aux personnes en difficulté, de façon peut être plus simplifiée et accessible pour elles.

Nos associations sont toujours attentives aux avancées de la science ; il s'agit donc pour nous de nous les approprier, de favoriser leur communication auprès de l'ensemble des équipes de militants-bénévoles, afin de renforcer le positionnement qui était déjà le nôtre.



TABLE RONDE



Valérie Mezger est directeur de recherche (unité UMR7216 CNRS-Université Paris Diderot)



Valérie Ruellan est présidente de l'association départementale Des Amis de la Santé d'Ille et Vilaine.



Marc Margelidon est membre de la section de Moulins de La Croix Bleue et « patient expert » en addictologie (D.U en addictologie).



François Moureau est président délégué de la Fédération Alcool Assistance et administrateur de la CAMERUP (Coordination des Associations et Mouvements d'Entraide Reconnus d'Utilité Publique).



Bertrand Nalpas est directeur de recherche Inserm, chargé de mission sur les addictions (Mission Associations Recherche & Société), et médecin.

Alcool et grossesse : un problème de santé publique

La consommation d'alcool pendant la grossesse est une des principales causes de déficience cognitive, de troubles du comportement et d'inadaptation sociale de l'enfant.

En France, les Troubles Causés par Alcoolisation Fœtale (TCAF) concernent de l'ordre de 1 % des naissances (0,1 à 0,3 % pour le SAF), soit 7000 à 8000 nouveaux cas par an. (HAS 2013).

Une consommation à risque qui perdure.

Dans une enquête nationale périnatale menée en 2010 (Blondel, Kermarrec, 2011), 22,8 % des femmes interrogées déclaraient avoir consommé de l'alcool au moins une fois pendant la grossesse [ce qui pourrait paraître anodin si ce n'était qu'un verre, une fois] dont 3,7 % au moins 3 verres en une même occasion [ce qui témoigne d'une consommation préoccupante au regard du neurodéveloppement].

Il y a urgence à se préoccuper de périnatalité, de parentalité et du devenir des enfants dans les populations à haut risque.

En 2013, 29 294 femmes de moins de 40 ans ont consulté en Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) pour un problème d'alcool (source OFDT).