



**Anthropique** : du grec *anthropos* (homme). Relatif à l'activité humaine. Qualifie tout élément provoqué directement ou indirectement par l'action de l'homme : érosion des sols, pollution par les pesticides des sols, relief des digues, etc.

**Charge allostatique** : le stress et les différences individuelles dans la perception des événements externes (*coping*) créent des variations du niveau d'activité du système nerveux central (axe hypothalamo-hypophysaire), du système nerveux autonome, du système neuroendocrine (axe hypothalamo-corticosurrénalien) et des processus inflammatoires. Sur une longue période, cette dynamique neuroendocrine peut altérer des mécanismes physiologiques favorisant le développement d'états pathologiques. La **charge allostatique** renvoie à cette idée d'usure biologique découlant de l'adaptation à un environnement délétère : « La contrainte physique sur le corps, produite par les hauts et les bas répétés des systèmes physiologiques, les changements dans le métabolisme et l'impact de l'usure sur un certain nombre d'organes et tissus, peut prédisposer l'organisme à la maladie. Nous définissons cet état de l'organisme comme la charge allostatique » [1].

**Conditionnement et/ou programmation** : voir **Programmation et/ou Conditionnement**

**Distilbène®** : Le Distilbène® (ou diéthylstilbestrol, DES) est une molécule œstrogène-like synthétisée en 1938 et prescrite (entre autre) dans la prévention de l'accouchement prématuré. Ce médicament a été largement prescrit comme préventif des fausses-couches dans les années 1960-1970 aux États-Unis et en Europe. Il a été retiré du marché suite aux observations d'anomalies génitales gravissimes sur les enfants des femmes traitées. Des malformations génitales ont été décrites chez les enfants (des deux sexes) issus de ces grossesses, ainsi que des cancers du vagin chez les petites filles. Il a été aussi rapporté qu'à la 3<sup>e</sup> génération, il persiste un risque accru de malformations des organes génitaux externes, notamment des garçons dont les grand-mères avaient été traitées par le DES (par exemple : des anomalies génito-urinaires avec une hypospade chez les garçons de femmes ayant été exposées au DES *in utero*). L'**utérus distilbène** : le distilbène induit des malformations de l'utérus ainsi qu'une forme rare de cancer de l'utérus, l'adénocarcinome à cellules claires.

**Empreinte parentale** : mécanisme essentiel du développement des mammifères, par lequel certains locus (plus d'une centaine) sont réprimés pour un des deux allèles, en fonction de son origine parentale (père ou mère). Les gènes soumis à empreinte parentale sont différents des autres gènes, puisqu'un seul des deux allèles est exprimé dans les cellules somatiques. Des mécanismes épigénétiques particuliers sont associés à cette expression monoallélique des gènes soumis à empreinte, qui peut varier dans le temps et selon les tissus.

**Épimutation** : modification d'une ou de plusieurs marques épigénétiques stables au cours des divisions cellulaires et entraînant, à l'instar d'une mutation dans la séquence de l'ADN, une modification de l'expression d'un ou de plusieurs gène(s). La grande majorité des études d'épimutations ont porté sur des modifications de la méthylation de l'ADN.

**Génome et épigénome** : le génome comprend 3 milliards des 4 types de nucléotides A T C G qui constituent notre ADN, dont environ 2 % codent pour nos 23 000 gènes. Chaque individu reçoit de chacun de ses parents un génome haploïde qui constitue son patrimoine génétique. Notre patrimoine génétique, hérité de nos parents, est lu grâce au « code génétique » qui permet de traduire la séquence des gènes en protéines, un codon étant formé de 3 bases correspondant à un acide aminé de la protéine. L'épigénome est lui constitué de l'ensemble des marques épigénétiques disposées sur l'ADN (méthylation) et sur les histones (modifications post-traductionnelles des histones ou MPT). Chaque type cellulaire dispose de son épigénome propre qui dépend des marques apposées, ou enlevées, par un ensemble d'enzymes correspondant à la « machinerie épigénétique » sous l'influence de l'environnement, du sexe, de l'âge, et des conditions physiopathologiques. Un « code de la méthylation » et un « code des histones » permettent d'établir, d'effacer, de reconnaître les différents types de combinaisons de marques pour les traduire en expression des gènes.

**Hormono-mimétisme** : l'hormono-mimétisme définit la propriété de certaines molécules exogènes qui ne sont pas des hormones, au sens où elles ne sont pas produites par une glande endocrine, mais qui peuvent dans certaines conditions exercer des activités reproduisant, tout ou en partie, l'action de l'hormone qu'elles miment. Dans le contexte des perturbateurs endocriniens, il a été montré que plusieurs molécules anthropiques (d'origine industrielle) ou naturelles (d'origine végétale) pouvaient exercer des activités œstrogénomimétiques parce qu'elles « mimaient » l'action des œstrogènes dans une situation donnée.

**Marques épigénétiques** : les marques épigénétiques désignent les différentes formes de méthylation de l'ADN et des modifications post-traductionnelles des histones (il en existe une centaine). Les marques épigénétiques correspondent à diverses petites molécules, des groupements méthyl, acétyl, phosphoryl, etc., que les enzymes de la « machinerie épigénétique » fixent et enlèvent sur l'ADN et les histones, ces protéines autour desquelles l'ADN s'enroule et qui forment les nucléosomes. Mais, si elles sont associées à l'activation ou à l'extinction de certains gènes, ces marques n'en sont pas nécessairement la cause. Parmi les protéines de la machinerie épigénétique, il existe aussi d'indispensables auxiliaires, des protéines qui se fixent sur l'ADN méthylé ou les modifications post-traductionnelles des histones et lisent leur « code », des agents « recruteurs », des chaperons et des co-chaperons, etc. Les facteurs de régulation comme les facteurs de transcription (FT) ont un rôle clé. Enfin les structures du cytosquelette et de la matrice extracellulaire peuvent également représenter des

déterminants de la forme de la cellule, de sa fonction et de sa destinée. Mais il est encore difficile de réconcilier les données connues pour parvenir à un scénario fédérateur.

**Néomutation** : mutation se produisant *de novo*, soit dans les gamètes parentaux, soit très tôt après la fécondation, et présente dans la quasi totalité des cellules d'un individu. Si cette mutation se produit un peu plus tardivement, l'individu sera une mosaïque, ou bien encore la mutation sera uniquement somatique et sera limitée à un type cellulaire comme cela est observé pour une mutation tumorale à l'origine du développement d'un cancer.

**Nomenclature des marques épigénétiques** : il existe une nomenclature pour les marques des histones qui mentionne tout d'abord le numéro de l'histone (ou du variant), puis la position de l'acide aminé modifié, puis le type de modification. Ainsi *me* traduit une méthylation, *ac*, une acétylation, etc. Puis le nombre de groupements correspondants : une triméthylation de l'histone H3 (nom de l'histone) sur la lysine (K) 4 sera H3K4me3 [2].

**Périnatal** : correspond, chez l'homme, à la période entre la 28<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée et le 8<sup>e</sup> jour suivant la naissance. Mais on emploie aussi largement le terme « périnatal » dans les modèles animaux. Dans ce cas, la période couvre généralement toute la gestation jusqu'au sevrage.

**Plasticité développementale, plasticité adaptative** : capacité de l'épigénome, lors du processus développemental, à se modifier pour donner, à partir de cellules totipotentes, les différents types cellulaires tout en s'adaptant en réponse aux conditions de l'environnement qui peuvent ainsi changer le paysage épigénétique.

**Programmation ou conditionnement** : utilisé initialement pour désigner les changements au cours du développement fœtal (programmation fœtale), il s'est progressivement étendu à toute période du développement (programmation développementale). Il repose sur les changements morphologiques et fonctionnels des cellules et tissus somatiques et extraembryonnaires induits par l'exposition précoce à des facteurs environnementaux. Contrairement aux **marques épigénétiques** elles-mêmes, qui sont par nature flexibles et réversibles, certaines de ces modifications fonctionnelles des tissus ne sont plus réversibles. La société française DOHaD propose de remplacer dans certains contextes le terme **programmation** par le terme **conditionnement** qui exprime mieux les faits observés que le terme programmation trop déterministe. En effet, le plus souvent ce conditionnement n'affecte pas la santé d'un sujet dès la naissance, mais affectera sa capacité de réponse à des environnements ou style de vie délétères, qu'il est donc possible d'éviter. D'où la notion des deux événements nécessaires à l'apparition d'une maladie, avec des facteurs environnementaux qui, dans un premier temps « conditionnent » l'individu, puis d'autres influences environnementales qui, dans un second temps, permettront de « révéler » ce conditionnement et aboutiront à l'apparition d'une maladie.

**Reprogrammation épigénétique** : ce terme, différent du terme **programmation**, désigne l'ensemble des phases d'effacement puis d'établissement de nouvelles marques épigénétiques. Il existe deux grandes phases de reprogrammation. La première, après la fécondation, permet le passage du zygote — constitué des génomes haploïdes parentaux caractérisés par les épigénomes caractéristiques des gamètes maternels et paternels — à des cellules souches totipotentes ; la seconde, dans les cellules germinales primordiales, permet la reprogrammation de cellules germinales spécifiques du sexe de l'individu. Bien que l'effacement des marques acquises par les parents soit quasi complet, certaines séquences semblent pouvoir échapper à cet effacement, à des stades qui peuvent être différents selon que les épigénomes soient d'origine maternelle ou paternelle. Cet échappement à l'effacement, pour de rares séquences, pourrait permettre la transmission transgénérationnelle de certains caractères acquis.

**Retard de croissance intra-utérin (RCIU)** : il correspond à une altération de la courbe de croissance intra-utérine qui se traduit par un poids trop faible pour l'âge gestationnel (ou le terme) de la grossesse en comparaison à une courbe de référence. On utilise le plus souvent des abaques présentant les percentiles, mieux adaptés à la description de répartitions irrégulières ; deux écarts types ( $\pm 2$  DS) contiennent 95 % d'une population, soit du 2,5<sup>e</sup> percentile au 97,5<sup>e</sup> percentile. La normalité se situe entre le 10<sup>e</sup> et le 90<sup>e</sup> percentile, la majorité d'individus se situant autour de la médiane, au 50<sup>e</sup> percentile. Les nouveau-nés situés en dessous du 10<sup>e</sup> percentile sont considérés comme ayant un trop faible poids, ce qui correspond à 10 % des naissances.

**Systèmes Polycomb/Trithorax** : ces complexes de protéines interviennent dans le maintien de l'expression des gènes. Certaines de ces protéines ont des activités enzymatiques modifiant les marques des histones. Parmi celles-ci, les complexes **Polycomb** (PcG) provoquent la triméthylation de la lysine 27 de l'histone 3 (H3K27me3) — une marque associée à une répression d'expression des gènes —, tandis que les complexes du groupe **Trithorax** (TrxG) induisent une triméthylation de la lysine 4 de l'histone 3 (H3K4me3), marque associée à une chromatine transcriptionnellement active.

**Théorie de l'attachement** : théorie fondée par le psychiatre et psychanalyste anglais John Bowlby après la Seconde Guerre mondiale. Cette théorie souligne que l'enfant a besoin de développer un lien d'attachement, avec au moins une personne qui prend soin de lui de façon cohérente et continue, pour que son développement social et émotionnel se réalise normalement, et que ses liens futurs se construisent de manière adaptée.

**Transgénérationnel, inter- ou multigénérationnel** : les termes **transgénérationnel** d'une part, et **intergénérationnel** ou **multigénérationnel** d'autre part, sont utilisés pour rendre compte de voies spécifiques (somatique ou par la lignée germinale *via* les gamètes) et du nombre de générations de transmission. Le terme **intergénérationnel** se rapporte le plus souvent à des transmissions *via* la mère et tient compte

