

LE MAGAZINE
OFFICIEL DU
CENTRE D'ÉTUDES
SUR LE STRESS
HUMAIN

Le Centre
d'études sur
le stress humain
a pour mission
d'améliorer la
santé physique
et mentale des
individus en leur
fournissant une
information
scientifique
de pointe sur les
effets du stress
sur le cerveau
et le corps.



 Centre de recherche
Fernand-Seguin
de l'Hôpital
Louis-H. Lafontaine

Animés par l'espoir

 Fondation
de l'Hôpital
Louis-H. Lafontaine

Animés par l'espoir

 IRSC CIHR
Instituts de recherche en santé du Canada Canadian Institutes of Health Research
Institut de la santé des femmes et des hommes (ISFH)
Institute of Gender and Health (IGH)

 BANQUE
NATIONALE
GROUPE FINANCIER

 STANDARD LIFE

 e2 Éditions
au Carré

Génétique et stress : y a-t-il un lien ?

Marie-France Marin et Robert Paul Juster

«**M**a mère était stressée, c'est la même chose pour moi. Je n'y peux rien, c'est génétique!» Vous avez sûrement déjà entendu ce genre d'affirmation lors de conversations avec des collègues, votre famille ou vos amis. Mythe ou réalité? Plusieurs chercheurs se posent actuellement la question et abordent le tout de différents angles.

Il faut d'abord comprendre que le corps humain est composé d'un nombre immense de cellules. Ces cellules comptent 46 chromosomes dont la moitié proviennent de la mère alors que l'autre moitié proviennent du père. C'est donc dire que les cellules sont composées de 23 paires de chromosomes. À l'intérieur de ces chromosomes se trouvent les gènes, ceux qui auront une influence sur plusieurs caractéristiques physiques et psychologiques et qui influenceront également plusieurs comportements que nous adoptons (pour plus de détails, voir Livre de recettes de la génétique en page 2).

Lorsqu'on parle de génétique, il est important de garder en tête que les gènes ne sont pas les seuls décideurs des comportements que nous adoptons. En d'autres mots, pour la grande majorité des comportements ou caractéristiques, nos gènes ainsi que notre environnement jouent des rôles importants. Si vous avez la chance d'évoluer dans un environnement favorable, il est fort probable que votre disposition génétique à une maladie ou à une autre ne soit pas exprimée. Par contre, si vous êtes confronté à plusieurs situations particulièrement stressantes ou à un choc important, votre environnement est moins favorable et vos vulnérabilités génétiques ont ainsi plus de chances de s'exprimer.

Par exemple, si vous avez vécu la mort d'un être cher et que vous avez une prédisposition génétique à la dépression, la probabilité que vous développiez cette maladie est plus grande comparativement à une personne qui a vécu le même événement, mais qui n'a pas la vulnérabilité génétique ou encore, comparativement à une personne ayant la vulnérabilité génétique, mais qui ne fait pas face à cette situation. C'est donc dire que la plupart du temps, rien n'est déterminé à l'avance et que c'est l'interaction

C'est donc dire que la plupart du temps, rien n'est déterminé à l'avance et que c'est l'interaction entre génétique et environnement qui aura une influence sur le résultat final.

Génétique et stress : y'a-t-il un lien ?

entre génétique et environnement qui aura une influence sur le résultat final.

Mais revenons à notre sujet préféré : le stress ! Échappe-t-il à cette influence génétique ? Probablement pas. Rappelez-vous qu'afin qu'une situation déclenche une réponse de stress, elle doit d'abord être interprétée comme étant stressante : c'est-à-dire, qu'elle doit comporter au moins une des quatre caractéristiques du stress soit l'impression d'avoir peu ou pas de Contrôle, l'Imprévisibilité, la Nouveauté et la menace à notre personnalité ou notre Égo (acronyme de la recette du stress : CINÉ). Par la suite, une fois que le cerveau a interprété la situation comme étant stressante, la réponse de stress est enclenchée. Donc, la génétique peut avoir une influence sur les niveaux de cortisol basal, sur la réactivité aux stressseurs et même sur la façon dont nous percevons le monde.

Le livre de recettes de la génétique

Une façon de se souvenir de ce qu'est la génétique est d'imaginer les gènes comme étant une collection de recettes cellulaires. Disons que vos parents étaient des chefs qui travaillaient ensemble, comme c'était d'ailleurs le cas pour leurs parents respectifs. Ils vous ont donné une encyclopédie contenant 23 volumes. Ces 23 volumes sont en fait la combinaison de leur version des mêmes recettes qui ont été combinées à travers les générations (chromosomes). Il y a des chapitres spécifiques de certaines recettes (gènes) à l'intérieur de chaque volume. Les ingrédients (allèles) pour les 25 000 recettes (nombre approximatif de gènes chez l'humain) vous fournissent tout ce dont vous avez besoin pour cuisiner. Chaque cellule humaine – environ 100 trillions pour les humains – contient cette encyclopédie complète de cuisine qui permet à la cellule de choisir, parmi les différentes recettes, celle qui est nécessaire pour maximiser les chances de survie.

Intuitivement, nous présumons que s'il existe un lien entre stress et génétique, ce sont nécessairement les gènes qui influencent notre perception et/ou notre réactivité au stress. Pouvons-nous croire que l'inverse soit possible ? Est-ce que le stress a la capacité d'influencer notre génétique, cette signature biologique que nous avons crue pendant des années être immuable ? Eh bien, croyez-le ou non, les gènes ne sont peut-être pas si intouchables qu'on le croyait et il semble que le stress puisse avoir un impact sur ces derniers. C'est donc une in-

teraction très complexe qui se dessine entre stress et génétique. Ce 9^e numéro du *Mammouth Magazine* a donc été préparé afin de vous initier à ce domaine de recherche très intéressant.

Tout d'abord, Shireen Sindi, étudiante au doctorat à l'Université McGill, nous dresse le portrait de D^r Michael Meaney, chercheur à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas. D^r Meaney est un chercheur reconnu pour ses travaux sur l'interaction entre génétique et stress. Il a notamment amorcé ses travaux de recherche en étudiant différentes questions chez l'animal. Par exemple, est-ce que le *soin maternel* peut influencer la réponse de stress d'un petit rat ? Ou encore l'exposition à un environnement adverse lors de l'enfance peut-elle avoir une influence sur notre réactivité au stress à l'âge adulte ? Est-il possible de renverser les effets d'un environnement adverse sur notre réponse de stress ? Voici quelques questions de recherche que D^r Meaney et ses collègues s'affairent à documenter. Tout en continuant le volet animal de la recherche, il travaille également à comprendre comment ces résultats fascinants peuvent se traduire chez les humains.

Par la suite, D^{re} Isabelle Ouellet-Morin, actuellement en formation postdoctorale au *MRC Social Genetic Developmental Psychiatry* à Londres, nous parle des études de jumeaux et de ce qu'elles peuvent nous apprendre, notamment sur la base génétique de la réactivité au stress. Il est important de mentionner que les jumeaux offrent un excellent modèle pour étudier la génétique. En effet, les jumeaux *monozygotes* (aussi appelés jumeaux identiques) partagent 100 % de leurs gènes alors que les jumeaux *dizygotes* (aussi appelés jumeaux fraternels) partagent environ 50 % de leurs gènes. En comparant des jumeaux identiques à des jumeaux fraternels, et en tenant compte des environnements communs et différents, les chercheurs arrivent à tirer des conclusions sur l'importance du



Eh bien, croyez-le ou non, les gènes ne sont peut-être pas si intouchables qu'on le croyait et il semble que le stress puisse avoir un impact sur ces derniers. C'est donc une interaction très complexe qui se dessine entre stress et génétique.

rôle de la génétique pour certains comportements ou réponses physiologiques. La réponse de stress offre un bon exemple. D^{re} Ouellet-Morin expose très bien la situation dans son article et rapporte plusieurs données, dont certaines sont issues des recherches menées dans le cadre de son doctorat.

Le troisième article de ce *Mammouth Magazine* est écrit par Nadine Provençal, étudiante au doctorat à l'Université McGill. Madame Provençal nous explique le monde fascinant de l'épigénétique. Tel que mentionné plus haut, il semble que les gènes, malgré ce qu'on a longtemps pensé, soient sujets à une certaine modulation. L'épigénétique aborde l'interaction entre environnement et gènes et tente donc de comprendre comment ces deux concepts s'influencent. D^{re} Provençal abordera le sujet de l'influence du stress sur nos gènes. La bonne nouvelle avec l'épigénétique, c'est que rien n'est coulé dans le béton !

Finalement, D^{re} Alexandra Fiocco, qui effectue actuellement une formation postdoctorale au *Baycrest Centre* à Toronto, explore un sujet relativement nouveau dans le domaine de la génétique, les télomères. Il s'agit, en quelque sorte, de protecteurs à notre code génétique. La longueur des télomères semble varier d'une personne à une autre et cela a un lien notamment avec le stress, le vieillissement, ainsi que le développement de certaines maladies. D^{re} Fiocco nous explique ces nuances fascinantes et nous donne également quelques conseils pour augmenter nos chances de vieillir en santé !

Nous espérons que vous aurez du plaisir à lire ce 9^e numéro du *Mammouth Magazine* et que vous en apprendrez davantage sur la recherche concernant le lien entre stress et génétique. Bonne lecture! 📖

Profil d'un chercheur

Dr Michael J. Meaney

Soin maternel et génétique : un impact sur la réactivité au stress

Shireen Sindi, doctorante, Centre d'études sur le stress humain, Centre de recherche Fernand-Seguin de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, Montréal

Traduction: Marie-France Marin

Dr Michael J. Meaney est professeur à la Faculté de médecine de l'Université McGill et travaille à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas de l'Université McGill. Ses travaux cherchent à comprendre comment le soin maternel peut affecter l'expression des gènes, ce qui peut, par la suite, avoir un impact important sur la réponse de stress. Chez les rats, le soin maternel peut être déterminé en comptant la fréquence à laquelle les mères rates léchent et toilettent leurs petits. Bien que certaines mères rates aient tendance à beaucoup lécher et toiletter leurs petits, d'autres le font rarement.

De façon intéressante, lorsque Dr Meaney et ses collègues ont comparé ces différents groupes de mères rates, ils ont remarqué que des niveaux différents de soin maternel avaient la capacité de modifier le fonctionnement de gènes impliqués dans la réponse de stress chez leurs petits. Essentiellement, certains gènes étaient activés, alors que d'autres ne l'étaient pas. Conséquemment, les petits ayant reçu beaucoup de soins maternels (léchage et toilettage fréquents) répondaient au stress en libérant de plus petites quantités d'hormones de stress comparativement aux petits ayant reçu peu de soins maternels (léchage et toilettage peu fréquents). De plus, les petits ayant reçu beau-



coup de soins maternels avaient une meilleure capacité d'apprentissage et une meilleure performance mnésique sur certains tests. Ces différences étaient encore présentes à l'âge adulte, démontrant ainsi les effets à long terme du soin maternel.

Lorsque les hormones de stress sont produites en grande quantité pendant de longues périodes de temps, elles ont un impact négatif et peuvent être associées à une variété de problèmes de santé physique et mentale. Les hormones de stress ont également un impact sur le fonctionnement du cerveau et plus particulièrement au niveau de l'hippocampe, une région impliquée dans l'apprentissage et la mémoire. Malgré cela, la libération d'hormones de stress est une réponse adaptative étant donné qu'elle permet au corps de faire face à une situation de stress et d'adopter une stratégie d'adaptation. De plus, une petite augmentation des hormones de stress peut avoir un effet bénéfique sur le fonctionnement de la mémoire.

Les petits élevés par une mère leur donnant peu de soins maternels ont une plus grande augmentation de corticostérone (la principale

hormone de stress chez le rongeur) face à un stress et cette réponse est adaptative. Le petit rat devient, en quelque sorte, programmé pour interpréter son environnement comme étant adverse et stressant et donc, a besoin de réponses de stress plus importantes pour pouvoir y faire face. D'un autre côté, d'autres études réalisées par l'équipe de Dr Meaney ont démontré que les petits rats nés de mères qui donnaient peu de soins maternels avaient de moins bonnes performances sur certaines tâches de mémoire, étant donné que les gènes associés à la mémoire ne fonctionnaient pas de façon optimale. Par contre, lorsque ces rats sont élevés par des mères donnant beaucoup de soins maternels ou lorsqu'ils sont placés dans des environnements enrichis jusqu'au début de l'âge adulte, ces mêmes gènes s'activent. Dans le même



Les petits ayant reçu beaucoup de soins maternels répondaient au stress en libérant de plus petites quantités d'hormones de stress comparativement aux petits ayant reçu peu de soins maternels.

ordre d'idées, des petites rates nées de mères qui léchaient et toilettaient rarement et qui ont ensuite été confiées à des mères qui donnaient beaucoup de soins maternels, sont devenues à leur tour des mères qui léchaient et toilettaient beaucoup leurs petits. Ces résultats démontrent l'importance de l'environnement au jeune âge ainsi que des soins parentaux, qui peuvent tous deux servir d'agents protecteurs au niveau du développement, malgré la présence de facteurs de risque. Afin de déterminer si les études chez les humains valideront les résultats trouvés chez les rats, Dr Meaney et ses collaborateurs mènent actuellement un projet de recherche intitulé *Adversité maternelle, vulnérabilité et neurodéveloppement*. Le projet a pour but de déterminer si le soin maternel peut avoir un impact sur la génétique et le développement. Les chercheurs tentent de comprendre comment les interactions de la mère envers son enfant peu-

Les petits rats nés de mères qui donnaient peu de soins maternels avaient de moins bonnes performances sur certaines tâches de mémoire, étant donné que les gènes associés à la mémoire ne fonctionnaient pas de façon optimale. Par contre, lorsque ces rats sont élevés par des mères donnant beaucoup de soins maternels ou lorsqu'ils sont placés dans des environnements enrichis jusqu'au début de l'âge adulte, ces mêmes gènes s'activent.

vent influencer sa réactivité au stress. Les capacités cognitives et mnésiques sont également mesurées, étant donné l'impact connu du stress sur le fonctionnement du cerveau et de la mémoire. Le projet examinera également comment les problèmes de santé mentale de la mère, comme la dépression, peuvent influencer la formation du lien d'attachement avec leur enfant.

De telles études sont particulièrement intéressantes puisqu'elles illustrent que les gènes, à eux seuls, n'influencent pas le développement de l'enfant, mais qu'ils interagissent plutôt avec l'environnement. Ce faisant, ils peuvent être modifiés selon la façon qu'ont les parents de s'occuper de leurs enfants et de leur offrir un environnement familial de qualité.

Pareil, pas pareil !

Comment les études de jumeaux peuvent nous aider à mieux comprendre le stress humain

Isabelle Ouellet-Morin, Ph. D., stagiaire postdoctorale, *MRC Social Genetic Developmental Psychiatry*, Londres

Mardi soir, 18h30. Annie, 3 ans, et Laura, 7 ans, accompagnent leur maman à l'épicerie. Annie gémit et Laura ne sait pas quoi faire pour aider sa jeune sœur. Marie, la mère d'Annie et de Laura, rumine : « Seule une mère négligente arrive trois jours de suite en retard à la garderie... Et quoi faire pour souper ? » Marie songe soudainement à sa mère lorsqu'elle était enfant et se souvient de l'anxiété qui régnait à la maison à l'heure du souper. Marie pense aussi à sa sœur aînée qui ne va pas très bien ces temps-ci ; « Elle ressemble de plus en plus à maman », se dit-elle. Un cri interrompt ses pensées. Annie est inconsolable malgré les nombreuses tentatives de Laura pour la calmer. Annie lui ressemble tellement; elle avait le même tempérament à son âge ! « Les pommes ne tombent jamais loin du pommier », se dit-elle en arrivant à la caisse.

Ladage de Marie résume bien la croyance populaire selon laquelle les enfants ont tendance à ressembler à leurs parents, mais pourquoi ? Serait-ce parce que leurs patrimoines génétiques sont en partie partagés ou parce qu'ils grandissent au sein d'une même famille et qu'ils sont donc exposés à des situations semblables au cours de leur développement, bénéfiques (ex. : amour, sécurité) ou néfastes (ex. : négligence et abus). De la même façon, pourquoi les gens sont-ils si différents lorsqu'ils sont confrontés à une situation stressante ? Ces différences sont-elles encryptées dans leurs gènes ou résultent-elles des environnements dans lesquels ils évoluent ?

Eh bien, comme pour plusieurs choses dans la vie, rien n'est tout noir ni tout blanc. Les chercheurs, comme le reste de la population, sont confrontés à cette question ambiguë : quel est le rôle des facteurs génétiques et environnementaux dans la réactivité au stress considérant que ceux-ci sont intimement liés ? Les réponses à ces questions comportent évidemment des implications cliniques de taille pour le bien-être de la population. Sachant que l'exposition prolongée aux hormones de stress, comme le cortisol, est associée à un risque plus grand de souffrir d'un problème de santé

mentale (ex. : dépression), il est crucial de mieux comprendre les facteurs qui accroissent la vulnérabilité au stress tôt au cours de la vie afin d'en prévenir les conséquences à long terme.

Les études de jumeaux : un outil unique pour décrire les contributions génétiques et environnementales de la réactivité au stress

Les contributions relatives des facteurs génétiques et environnementaux de la réactivité au stress peuvent être estimées par l'observation de jumeaux identiques. Ces jumeaux sont de parfaits clones humains. Ils partagent non seulement un même bagage génétique, mais grandissent aussi au sein d'une même famille. Les différences observables entre ces jumeaux reflètent donc l'exposition à des environnements uniques (différentes expériences, telles que faire partie de classes distinctes à l'école). La similarité des jumeaux identiques est ensuite comparée à celle observée auprès de jumeaux fraternels afin de distinguer les contributions des facteurs génétiques de celles qui sont issues de l'environnement commun (expériences similaires comme le revenu familial). Les jumeaux fraternels



sont essentiellement des frères et sœurs (environ 50% des gènes en commun) à la différence près qu'ils sont nés en même temps et sont donc exposés à des environnements qui s'apparentent davantage, comparativement aux frères et sœurs nés à quelques années d'intervalle.

Peu d'études de jumeaux ont estimé les contributions des facteurs génétiques et environnementaux à la réactivité au stress, telle que mesurée par la concentration de l'hormone de stress appelée *cortisol* lorsque l'enfant fait face à une situation stressante. Une étude que nous avons réalisée auprès de jumeaux québécois âgés de 19 mois a montré que les jumeaux identiques et fraternels soumis à des conditions familiales adverses avaient des niveaux d'hormones de stress similaires lorsqu'ils sont confrontés à des situations nouvelles. Ce résultat souligne l'importance de l'environnement commun et suggère également que les facteurs génétiques ont un effet négligeable quant à la réactivité au stress, pour les enfants vivant de l'adversité familiale. Pour cette étude, le contexte familial adverse comprenait plusieurs indices, dont le tabagisme de la mère pendant la grossesse, un faible revenu familial et le jeune âge de la mère à la naissance des enfants (moins de 20 ans). Les contributions relatives des facteurs génétiques et environnementaux ne se généralisaient toutefois pas à l'ensemble des participants. En effet, les jumeaux identiques évoluant dans des contextes exempts d'adversité avaient des niveaux d'hormones de stress davantage similaires, en réaction à une situation stressante, comparativement aux jumeaux fraternels, suggérant ainsi la contribution des facteurs génétiques.

Cette étude prend son importance dans le fait qu'elle dresse un profil initial des influences génétiques et environnementales à un âge où plusieurs structures du cerveau impliquées dans la régulation du stress poursuivent leur développement (ex. : hippocampe, amygdale et cortex frontal). Puisque ces régions participent à l'apprentissage, la mémoire et la régulation des émotions, une sécrétion atypique d'hormones de stress pourrait compromettre la capacité de l'individu à gérer son stress et ainsi diminuer sa résilience à d'autres situations stressantes (c.-à-d., sa capacité de fonctionner adéquatement en dépit des conditions adverses).

Le cas des devis de jumeaux identiques discordants pour l'exposition à l'adversité

Considérant qu'il est éthiquement impensable de soumettre des enfants à des conditions adverses, les scientifiques sont limités quant à la possibilité de tester la relation causale entre l'exposition à



L'exposition précoce à des environnements adverses affecte la réactivité au stress et il importe d'intervenir tôt afin de donner à ces enfants les outils nécessaires pour qu'ils apprennent à gérer efficacement leur stress.

des conditions de vie difficiles et des patrons de réactivité atypiques de réactivité au stress. Le devis des jumeaux identiques discordants contribue toutefois à clarifier cette question. En collaboration avec une équipe britannique, nous avons observé des patrons de sécrétion d'hormones de stress distincts en réponse à un stress psychologique chez des jumeaux identiques âgés de 12 ans discordants au niveau de la victimisation par les pairs. Ainsi, un jumeau était victimisé par les pairs, tandis que l'autre ne l'était pas. Alors que les niveaux d'hormones de stress augmentaient face au stress chez les jumeaux non victimisés (réponse attendue), aucune augmentation n'était perceptible auprès des jumeaux victimisés (rappelez-vous qu'en situation de stress, une augmentation des niveaux d'hormones de stress représente une réponse normale et adaptative de l'organisme). Puisque ces jumeaux sont génétiquement identiques et grandissent dans la même famille, ces différences ne pouvaient pas s'expliquer par les facteurs génétiques ou de l'environnement commun. De plus, ces jumeaux étaient semblables au niveau du quotient intellectuel et des problèmes de comportement externalisés et internalisés et donc, les différences observées ne peuvent être expliquées par ces variables. Les résultats de cette étude constituent donc un argument de taille pour convaincre la communauté scientifique et les instances gouvernementales que l'exposition

précoce à des environnements adverses affecte la réactivité au stress et qu'il importe d'intervenir tôt afin de donner à ces enfants les outils nécessaires pour qu'ils apprennent à gérer efficacement leur stress, tel le programme *DéStresse et Progrès* (voir *Mammouth-Magazine*, numéro 5).

Un devis méthodologique parmi d'autres

Les études de jumeaux permettent d'obtenir une vue d'ensemble des contributions des facteurs génétiques et environnementaux et de déterminer si celles-ci changent en fonction d'un environnement donné (ex. : adversité familiale). Or, bien d'autres devis méthodologiques existent. Certains chercheurs étudient ces questions par le biais d'études animales afin de tirer des parallèles sur le fonctionnement humain. D'autres optent pour l'estimation des associations liant des gènes (ou environnements) spécifiques à la réactivité au stress, idéalement, guidées par les constats issus des études de jumeaux. Par exemple, les résultats de la première étude suggèrent que les associations entre les gènes candidats et la réactivité au stress sont plus susceptibles d'émerger auprès des enfants qui n'ont pas été exposés à de l'adversité familiale au cours de la petite enfance. C'est donc par la variété des méthodologies employées que les chercheurs parviendront à mieux cerner le fonctionnement des systèmes physiologiques et psychologiques impliqués dans la réactivité au stress et ainsi prévenir plus efficacement l'émergence de troubles de santé mentale. 🐾

Les jumeaux identiques évoluant dans des contextes exempts d'adversité avaient des niveaux d'hormones de stress davantage similaires, en réaction à une situation stressante, comparativement aux jumeaux fraternels, suggérant ainsi la contribution des facteurs génétiques.

Au-delà des gènes : l'épigénétique

Le stress peut-il modifier nos gènes ?

Nadine Provençal,
doctorante, Université McGill, Montréal

Depuis l'époque de Darwin et Lamarck, la part de l'inné et de l'acquis fait toujours débat. Est-ce nos gènes seuls qui déterminent, dès la naissance, le cours de notre développement (l'inné) ou est-ce nos expériences au cours de la vie (l'acquis) ? La réponse se trouve probablement quelque part entre les deux.

On a longtemps cru que nos gènes, notre code génétique, étaient inaltérables et que notre environnement n'avait aucun effet sur eux. Par contre, les avancées scientifiques démontrent que les gènes avec lesquels nous venons au monde ne sont pas immuables. En effet, les gènes et l'environnement sont interconnectés grâce à l'épigénétique. Le terme épigénétique signifie au-delà des gènes ; il s'agit d'un code qui agit par-dessus le code génétique. Il faut d'abord savoir que toutes nos cellules ont le même code génétique, mais, les cellules du foie, par exemple, ont une fonction très différente de celles du cerveau. Comment alors expliquer cette différence s'ils possèdent les mêmes gènes ? C'est grâce au contrôle épigénétique qui dicte aux gènes dans quel organe et à quel moment ils devront être actifs. Il s'agit du deuxième code de notre génome. En premier lieu, nous avons l'ADN qui détermine le code génétique et en second lieu, l'épigénétique qui régule l'expression des gènes. Grâce à l'épigénétique, il est donc possible que notre environnement modifie l'expression de nos gènes, comme si ces derniers étaient contrôlés par une série d'interrupteurs. La nourriture que l'on mange, l'air que l'on respire ou même les câlins que l'on reçoit ont le pouvoir d'activer ces interrupteurs. On sait tous que certains aliments peuvent nous rendre plus vulnérables à certains cancers, mais aujourd'hui, on sait que l'épigénétique est le mécanisme par lequel nos gènes sont activés ou éteints en réponse aux différents aliments ingérés.

Grâce à l'épigénétique, il est donc possible que notre environnement modifie l'expression de nos gènes, comme si ces derniers étaient contrôlés par une série d'interrupteurs. La nourriture que l'on mange, l'air que l'on respire ou même les câlins que l'on reçoit ont le pouvoir d'activer ces interrupteurs.

L'épigénétique peut-elle altérer notre réponse au stress ?

Un groupe de chercheurs de l'Université McGill a trouvé la réponse à cette question chez les rats. Ils ont découvert que l'attention maternelle d'une mère rate avait le pouvoir de modifier l'activité d'un gène dans l'hippocampe (une partie du cerveau impliquée principalement dans l'apprentissage et la mémoire) de ses nouveau-nés. Les mères rates qui lèchent et câlinent leurs ratons plus souvent protègent ainsi leur progéniture contre le stress en modifiant le code épigénétique du gène NR3C1 de leurs petits. Ce gène se traduit en une protéine qui contribue à diminuer la concentration d'une hormone de stress dans l'organisme. Les attentions de la mère se traduisent en une activation épigénétique bien précise du gène NR3C1. Ainsi, les petits qui n'ont pas reçu assez d'attention de leur mère vivent dans un état de stress constant. L'attention maternelle est donc capable d'affecter les gènes et de modifier la réponse au stress à l'âge adulte. L'épigénétique sert donc d'interface entre notre environnement et nos gènes et peut influencer notre réponse au stress.

Le stress peut-il apporter des modifications épigénétiques ?

Selon une étude publiée dans la revue scientifique *Nature Neuroscience*, le stress survenant tôt

au cours de la vie provoquerait des modifications épigénétiques qui influenceraient les réactions et comportements futurs. En effet, des chercheurs allemands ont stressé des souriceaux nouveau-nés en les séparant de leur mère trois heures par jour pendant 10 jours, ce qui représente un stress relativement léger. Les souris ayant reçu le traitement stressant composaient plus difficilement avec les situations stressantes et avaient une moins bonne mémoire que les souris non traitées. Ils ont découvert que le stress imposé aux nourrissons laissait une marque épigénétique permanente sur le gène codant une protéine de stress, la vasopressine. Cette hormone active la réponse de stress et joue un rôle important dans les comportements sociaux. Le gène est programmé pour produire des niveaux élevés de cette hormone rendant ainsi les souris plus vulnérables au moindre stress de leur environnement. Cela veut donc dire que le stress, par le biais de l'épigénétique, peut modifier le comportement.

Qu'en est-il de l'homme ?

Rappelez-vous que ces études ont été réalisées chez les animaux. Le génome humain peut-il lui aussi être modifié par l'environnement ? Chez l'humain, l'accès aux organes comme le cerveau n'est pas aussi simple que chez les animaux de laboratoire. Il est seulement possible d'utiliser les cerveaux de personnes décédées qui ont été conservés à des fins de recherche. Une récente étude a démontré que les mêmes marques épigénétiques sont observées dans les cerveaux humains. Comme c'était le cas chez les ratons négligés par leur mère, le code épigénétique du gène NR3C1 est modifié dans l'hippocampe de personnes victimes de suicide ayant été abusées au cours de leur enfance. Ces résultats nous laissent donc croire que le stress que nous vivons au cours de notre enfance a le potentiel d'altérer notre épigénome et ainsi modifier notre comportement à l'âge adulte.




Ces résultats nous laissent donc croire que le stress que nous vivons au cours de notre enfance a le potentiel d'altérer notre épigénome et ainsi modifier notre comportement à l'âge adulte.

Il est également possible d'étudier, chez des personnes vivantes, les effets de l'environnement sur les gènes, en utilisant des marqueurs épigénétiques sanguins. En effet, une étude récente démontre que l'environnement prénatal peut altérer notre épigénome. Ces chercheurs ont analysé l'ADN sanguin d'adolescents nés d'une mère qui fumait la cigarette durant la grossesse. De façon intéressante, les adolescents dont les mères fumaient pendant la grossesse présentaient des marques épigénétiques dans leurs cellules sanguines, au niveau d'un gène impliqué dans le développement du cerveau, le gène BDNF. Ces résultats suggèrent que l'exposition prénatale à la cigarette pourrait avoir un impact sur le développement du cerveau par le biais de mécanismes épigénétiques. À ce jour, nous ne comprenons pas l'impact réel de ces modifications épigénétiques, mais plusieurs osent croire qu'elles contribuent peut-être à augmenter la vulnérabilité à certaines maladies mentales.

Une fois modifié, l'épigénome peut-il être reprogrammé ?

Contrairement aux mutations génétiques qui sont irréversibles, le marquage épigénétique peut être modifié. Il a été démontré que certains médicaments peuvent réparer les marques épigénétiques laissées par le stress. En effet, ces substances ont le pouvoir d'enlever les marques épigénétiques sur l'ADN et ainsi renverser les effets sur le comportement. Bien que la pharmacologie puisse être utile, il est important de noter qu'un simple changement d'environnement peut donner les mêmes résultats. En effet, en confiant le petit d'une rate peu affectueuse aux bons soins d'une mère adoptive qui le câline beaucoup, le raton finit par se développer normalement sans avoir une hypersensibilité au stress... comme quoi le destin n'est jamais scellé dans l'ADN.

Ces résultats représentent un apport très précieux pour la compréhension des effets à long terme du stress. L'émergence récente de ces preuves scientifiques indique que l'adversité, comme l'abus et la négligence durant l'enfance, peut augmenter le risque de développer certains troubles psychiatriques comme la dépression. Des mécanismes épigénétiques, tels que ceux décrits dans cet article, peuvent contribuer à expliquer ce phénomène. Selon les études animales, l'épigénétique donne un certain espoir puisqu'il semble possible de renverser les effets du stress à l'aide de médicaments ou en modifiant l'environnement... reste à voir où cela va nous mener chez les humains! 

Le stress fait-il vieillir nos cellules plus rapidement ?

Les télomères et la télomérase

Alexandra Fiocco, Ph.D.,

stagiaire postdoctorale, Baycrest Centre, Toronto

Traduction : Marie-France Marin

Vous êtes-vous déjà demandé comment on appelle les petits bouts en plastique qui recouvrent le bout de nos lacets de souliers? Des ferrets! Les ferrets sont une partie essentielle de nos lacets puisqu'ils les empêchent de se défaire et de perdre ainsi leur fonction principale.

Bien qu'il puisse sembler étrange de commencer un article sur la génétique de cette façon, il n'en reste pas moins que le ferret est le meilleur exemple pour décrire ce qu'est un télomère. Les **télomères** sont des séquences de protéines que l'on retrouve à la fin des chromosomes et qui font actuellement l'objet d'une grande attention dans le domaine de la génétique. Bien qu'ils ne soient pas eux-mêmes des gènes, ils empêchent le chromosome de se défaire ou encore de se lier de façon hasardeuse à une autre cellule de l'ADN.

Au début des années 1970, les scientifiques ont découvert que ces *protecteurs* de chromosomes sont réduits à chaque cycle de **mitose**, un processus où les cellules se copient. À chaque division cellulaire, un morceau du télomère original est perdu. S'il n'est pas remplacé, le télomère devient plus court et assure ainsi une protection moindre au chromosome. Cela mène ultimement à la **sénescence cellulaire**, un terme un peu compliqué pour parler des cellules vieillissantes. Au fur et à mesure que les cellules du corps perdent de leur capacité à se reproduire, la capacité du corps à réparer les dommages qui peuvent survenir par le biais d'agents externes et internes diminue également.

Heureusement, tous les mammifères sont dotés d'un mécanisme qui régénère les télomères et prévient ainsi ultimement la mort des cellules avec le temps. Cette enzyme protectrice, appelée **télomérase**, inhibe le rétrécissement des télomères et permet aux cellules de se diviser infiniment. En effet, certains vont même jusqu'à dire que la télomérase est une fontaine de jouvence!

Maintenant, vous vous demandez peut-être pourquoi les cellules meurent si la télomérase empêche les télomères de rétrécir? En effet, si la télomérase protège les cellules du vieillissement, pourquoi ne permet-elle pas une réplication cellulaire infinie et donc, une durée de vie plus longue?



Il semble y avoir des différences individuelles importantes par rapport à la longueur des télomères et l'activité de la télomérase. Le stress serait un facteur déterminant pour expliquer ces différences individuelles.

Bien que la réponse ne soit pas simple, les études évolutives suggèrent que la longueur du télomère et le maintien de la fonction de la télomérase sont associés à la longévité! Il semble y avoir des différences individuelles importantes par rapport à la longueur des télomères et l'activité de la télomérase. Le stress serait un facteur déterminant pour expliquer ces différences individuelles.

Rappelez-vous, dans le 8^e numéro du *Mammoth Magazine*, il a été expliqué que le statut social a un impact sur certaines conditions de santé, comme les maladies cardiaques, respiratoires et mentales. Dans le même ordre d'idées, des scientifiques ont démontré que le statut socio-économique (SSE) peut affecter la longueur du télomère. Un groupe de chercheurs du Royaume-Uni a évalué 1552 femmes jumelles âgées de 18 à 75 ans et ont rapporté que les femmes ayant un faible SSE avaient des télomères plus courts que les femmes ayant un SSE élevé. Cette association ne pouvait être expliquée par la taille des femmes, ni par le fait qu'elles fumaient ou non, ni par leur niveau d'activité physique; bien que ces facteurs soient eux-mêmes associés au SSE et à la longueur des télomères. Les auteurs ont également pu évaluer les effets génétiques en étudiant les jumelles qui avaient des SSE différents (c'est-à-dire, les jumelles

qui vivaient ensemble jusqu'à l'âge de 16 ans et qui ont ensuite été séparées et ont divergé par rapport à leur SSE). Ils ont trouvé que les femmes ayant un faible SSE avaient de plus courts télomères que leur jumelle qui avait un SSE élevé.

Bien qu'il n'y ait pas de preuve directe qui lie le faible SSE à une augmentation du niveau de stress perçu, il est possible que les individus ayant un faible SSE soient plus vulnérables aux impacts d'un environnement adverse. En effet, comparativement aux individus ayant un SSE élevé, les individus ayant un SSE faible ont beaucoup moins de ressources pour les aider à s'adapter aux différents stressseurs du quotidien.

D'autres chercheurs ont démontré comment le stress chronique peut affecter la physiologie. Dans une étude réalisée auprès de femmes préménopausées, le stress chronique perçu était associé à des télomères plus courts et à une activité réduite de la télomérase. Les femmes qui rapportaient les plus hauts niveaux de stress chronique avaient des télomères de longueur équivalente à ceux de femmes âgées d'une décennie supplémentaire qui rapportaient les plus bas niveaux de stress chronique! Ultimement, cela signifie que le stress perçu peut accélérer le processus de vieillissement et donc, contribuer au développement de certaines maladies.

Non seulement le rétrécissement des télomères est associé à la mort prématurée, mais également aux maladies qui surviennent habituellement à un âge plus avancé, comme le cancer, l'ostéoporose, les maladies cardio-vasculaires, le diabète et les risques de démence. Toutes ces maladies ont également été associées au stress chronique.

Non seulement le rétrécissement des télomères est associé à la mort prématurée, mais également aux maladies qui surviennent habituellement à un âge plus avancé, comme le cancer, l'ostéoporose, les maladies cardio-vasculaires, le diabète et les risques de démence. Toutes ces maladies ont également été associées au stress chronique. Une étude a suivi 2 734 personnes de 70 ans jusqu'à ce qu'elles atteignent l'âge de 79 ans. Elle a démontré que de courts télomères au début de l'étude étaient associés à un déclin cognitif global plus important sur une période de sept ans. Similairement, les risques de développer un déficit cognitif léger étaient douze fois plus élevés chez les femmes ayant de courts télomères que chez les femmes ayant de longs télomères. Les auteurs ont également rapporté que des télomères plus courts étaient associés à un plus petit volume hippocampique, une région du cerveau importante pour




l'apprentissage et la mémoire. D'ailleurs, D^{re} Sonia Lupien et ses collègues ont démontré qu'un plus petit volume hippocampique était associé à une production d'hormones de stress plus importante chez les personnes âgées.

Le rétrécissement du télomère est associé au stress oxydatif et à l'inflammation, deux processus biologiques qui sont augmentés par le stress psychologique et par le mauvais fonctionnement des hormones de stress. Étant donné la relation entre la longueur des télomères, le stress et les maladies liées au vieillissement, les chercheurs ont commencé à explorer des stratégies préventives pour diminuer le stress afin de maintenir la longueur des télomères. Il a été suggéré que les techniques qui diminuent le stress peuvent également ralentir le vieillissement cellulaire.

De plus, une interaction entre le stress chronique et l'activité physique a été rapportée. De façon plus spécifique, une augmentation du stress chronique était associée à de plus courts télomères chez les individus sédentaires. Par contre, cette association n'était pas présente chez les individus physiquement actifs. Les auteurs ont conclu que l'exercice peut inhiber le rétrécissement des télomères en servant de protecteur contre les effets néfastes du stress chronique. De plus, de courts

télomères sont associés au tabagisme et à la suralimentation, deux comportements qui sont affectés par le stress chronique. Finalement, un autre groupe de chercheurs a commencé à s'interroger sur les effets bénéfiques potentiels de la méditation sur la longueur des télomères en diminuant le stress psychologique et en augmentant les niveaux de certaines hormones qui contribuent à leur maintien.

Plusieurs personnes dans la société d'aujourd'hui vivent avec les effets négatifs du stress chronique. Les recherches suggèrent maintenant que les conséquences liées au stress sont peut-être déterminées par la sénescence cellulaire ou par le rétrécissement des télomères avec le temps. Il est important de comprendre le lien entre stress, vieillissement cellulaire et santé afin de pouvoir développer des stratégies pour améliorer ou maintenir la qualité de vie pendant le vieillissement. En général, il semble que le fait d'adopter de bonnes habitudes de vie en évitant de fumer, en s'alimentant sainement et en étant actif physiquement, peut aider à maintenir les ferrets au bout des lacets de nos chromosomes et ainsi, ralentir le vieillissement cellulaire. Cela peut par la suite contribuer à prévenir certaines maladies liées au vieillissement qui sont souvent associées au stress chronique et donc, ultimement, promouvoir la longévité. 



Prochain numéro

Plusieurs d'entre nous sont aidants naturels pour des parents ou des proches ayant des problèmes de santé physique ou mentale. Cet acte de générosité et de grand dévouement enrichit la vie de la personne malade. Malheureusement, ces soins peuvent être dommageables pour l'aidant naturel. Le désespoir, la stigmatisation et la détresse sont très communs et nuisibles pour la santé et le bien-être de l'aidant naturel.

Dans notre prochain numéro, nous explorerons ce sujet sensible afin d'informer les lecteurs de cette réalité et aussi, leur fournir certaines stratégies pour mieux s'adapter au stress.



ÉDITEURS EN CHEF

Marie-France Marin, B.A., M. Sc.
Robert-Paul Juster, B.A., M. Sc.

ÉDITION

Jean Lepage, B.A., conseiller en communication
Sonia Lupien, Ph. D., directrice CESH

ÉQUIPE DE RÉDACTION

Alexandra Fiocco, Ph. D.
Isabelle Ouellet-Morin, Ph. D.
Nadine Provençal, B. Sc.
Shireen Sindi, B.A., M. Sc.

TRADUCTION

Marie-France Marin, B.A., M. Sc.

MISE EN PAGE

Marcel Bélisle, infographiste