

"Sexe et genre : comment les épigénomes se façonnent au gré de l'environnement"

Claudine Junien, BDR Biologie du Développement et Reproduction UMR INRA 1198, Domaine de Vilvert, Batiment 230, F-78352 Jouy en Josas. claudine.junien@inra.fr.

Dès la conception, avec une paire différente de chromosomes sexuels – XY pour le garçon/mâle et XX pour la fille/femelle - toutes nos cellules ont un sexe. Le chromosome Y possède des gènes spécifiques de l'Y (SRY) ou présentant de subtiles différences avec leurs homologues du chromosome X. Quant aux 2 chromosomes X de la femelle, si l'un des 2 chromosomes s'inactive au hasard, 15-20% des gènes de l'X échappent à cette inactivation et s'expriment en double dose chez la femelle.

Alors que la génétique renvoie à la forme écrite des gènes, l'épigénétique renvoie, elle, à leur lecture : un même gène pourra être lu différemment selon le tissu ou certaines circonstances. La lecture ou l'expression de nos gènes est modulée, par le biais de l'épigénétique (epi = sur) qui comprend un ensemble de différentes sources d'information apportées par certaines *marques épigénétiques* - apposées ou retirées par une *machinerie épigénétique* qui modifie la méthylation de l'ADN ou la conformation des histones, les protéines autour desquelles s'enroule l'ADN- ou par certains facteurs comme les ARN non codants ou encore par la structuration du noyau.

Les différences quantitatives et qualitatives au niveau des gènes des chromosomes X et Y pour l'homme (XY) ou pour la femme (XX) entraînent à leur tour une expression différentielle d'un grand nombre de gènes portés par les 22 paires des autres chromosomes. Ainsi, dans les 200 types de cellules qui composent leurs tissus et leurs organes, les gènes s'expriment différemment et 30 % à 40% des gènes qui s'expriment montrent des différences d'expression entre les hommes et les femmes.

Notre molécule d'ADN qui constitue notre *génome*, le substrat physique dans lequel sont gravées les caractéristiques des organismes, est donc stable, définitif et, mis à part les gènes de l'X et de l'Y, identique dans chacune de nos cellules.

Quant à l'épigénétique, de nombreuses découvertes récentes montrent son implication, par sa malléabilité, dans la génération des phénotypes, c'est à dire l'ensemble des caractères observables, apparents, d'un individu, d'un organisme, dus aux facteurs héréditaires (*génotype*) et aux modifications épigénétiques apportées par le milieu environnant, y compris les conditions psychologiques et socio-économiques. Selon le degré de résolution on peut parler de phénotype moléculaire (marques épigénétiques et expression des gènes), cellulaire, morphologique, et comportemental. On sait en effet maintenant que tous les environnements peuvent modifier certaines marques épigénétiques de façon éphémère ou pérenne. Depuis le micro-environnement dans lequel baigne la cellule jusqu'à l'environnement au sens large du terme, avec la notion récente d'"*exposome*" mais aussi de "*microbiome*", auxquels l'individu est confronté, quelle qu'en soit leur nature, et ce dès la conception (voire même avant), Les mécanismes épigénétiques sont capables d'intégrer les signaux intrinsèques et extrinsèques sur le génome, facilitant l'adaptation à son environnement par des changements dans l'expression des gènes et constituant ainsi le lien entre les gènes et l'environnement.

De nombreuses données soulignent également les étroites relations entre épigénétique et génétique : des marques épigénétiques, modifiables par l'environnement à différents moments de la vie, modulent l'expression des milliers de variants génétiques qui jalonnent notre génome et conditionnent nos sensibilités, nos risques ou notre résilience .

Ces données remettent en cause la séparation entre l'inné et l'acquis. Nous sommes donc beaucoup plus que la somme de nos gènes et la complémentarité des sexes constitue, par sa diversité, une richesse supplémentaire encore sous-exploitée.

C'est donc seulement à partir de la naissance que les effets de la pression sociétale, avec les stéréotypes de genre, viennent s'inscrire, eux aussi, dans nos épigénomes. A ce stade, quand le nouveau-né fait son entrée dans la société, il est alors primordial de faire la distinction entre les

deux facteurs qui façonnent la "nature" des hommes et des femmes : le « sexe » et le « genre ». Quand on parle de « sexe », on se réfère uniquement aux caractéristiques chromosomiques qui différencient les hommes des femmes avec une paire différente de chromosomes sexuels – XY pour le garçon et XX pour la fille. Le « genre », lui, désigne les rôles, comportements et attributs différenciés déterminés culturellement par le fait que la société les considère comme appropriés au masculin ou au féminin. La confrontation avec les différences de comportements des parents, de l'entourage, des modes d'éducation mais aussi des préjugés et stéréotypes de la société entraînent à leur tour des modifications de certaines marques épigénétiques. Ainsi, l'ensemble des différentes marques épigénétiques observées, l'épigénome est la résultante des effets de l'environnement, à la fois de ceux qui dépendent du sexe chromosomique et de ceux imposés par les stéréotypes de genre, avec des conséquences globales dont il est impossible de dissocier les influences des uns et des autres. De sorte que ce sont les différentes configurations épigénétiques, enrichies par tous les événements/expériences vécus, qui vont conditionner d'une manière spécifique à la fois du sexe et du genre - la réactivité, l'adaptabilité de l'enfant à son environnement *ex utero* et tout au long de son adolescence et de sa vie adulte.

Selon le nouveau concept des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD), des modifications épigénétiques retiennent la mémoire de l'impact des facteurs environnementaux et des déterminants sociaux de la santé, de façon spécifique du sexe au cours du développement. La période cruciale - les 1000 jours - est celle du développement précoce, pré- et postnatal pendant laquelle l'individu construit son capital santé pour répondre ultérieurement, plus ou moins bien, aux aléas de la vie, sachant que l'épigénome y est particulièrement sensible aux effets de l'environnement. Le défi pour la recherche est de déchiffrer comment les facteurs conférant une susceptibilité accrue ou une résilience vis-à-vis du développement de certaines maladies chroniques influencent les mécanismes épigénétiques.

L'espérance de vie ne cesse d'augmenter mais, face à l'explosion des maladies chroniques - selon l'OMS plus de 17% pour la prochaine décennie cette embellie risque d'être de courte durée et de grever considérablement les budgets de santé. Un changement de paradigme s'impose pour passer du traitement, trop tardif et souvent peu actif, à la prévention. Le défi pour les responsables de la santé est de traduire en actions et en bénéfices pour la santé ces découvertes scientifiques pour enrayer les effets des facteurs environnementaux. Ces données risquent de déplacer le curseur des responsabilités, en termes de santé, de la sphère privée vers la sphère socio-géographico-politique.

La tâche est d'autant plus complexe que l'épigénome semble garder la trace de facteurs environnementaux remontant parfois au stade pré-conceptionnel, voire aux génération(s) précédente(s). De nombreuses études épidémiologiques chez l'Homme et des expérimentations chez l'animal ont largement démontré l'existence de mécanismes non génétiques, non culturels, assurant le transfert de la mémoire de l'exposition des parents, voire des grands-parents, à divers environnements. La révolution sanitaire doit passer d'abord par la reconnaissance des influences des facteurs environnementaux – nutrition, stress, facteurs psycho-affectifs, toxiques, bactéries, exercice physique - sur les processus épigénétiques, pour ensuite éviter leurs effets délétères.

On sait que, après la fécondation, les marques épigénétiques des génomes maternel et paternel doivent être effacées pour permettre l'acquisition de nouvelles marques épigénétiques totipotentes capables de générer tous les types cellulaires au cours du développement. Cependant, il apparaît que certains gènes, certaines séquences, pourraient être réfractaires à la reprogrammation, ce qui laisse entière la question de savoir quels sont les mécanismes impliqués, quels rôles, quel impact respectif leur attribuer et quelle persistance leur reconnaître au fil des générations. Idéalement, avant de conclure à la nature épigénétique de ces effets/réponses, et en raison des relations entre génétique et épigénétique, il faudrait exclure d'autres mécanismes, comme une mutation, ou des prions. Mais, si la mémoire de l'exposition à des facteurs environnementaux est effectivement transmissible, le principal défi pour l'individu, et surtout pour les pouvoirs publics, est de pouvoir éviter ceux qui présenteraient des risques pour la descendance.

Il est temps de sortir de la dichotomie sexe et genre : on ne peut pas dissocier la biologie du contexte sociétal, économique et culturel dans lequel elle s'inscrit, de la même manière qu'on ne peut pas isoler les influences environnementales et culturelles des socles, des prédispositions biologiques qu'elles viennent renforcer ou, au contraire, atténuer. C'est un tout. Bien que conceptuellement différentes au départ, les deux dimensions sont parfaitement imbriquées au sein de notre biologie. Ceci se traduit par de subtiles différences de base, et en réponse à divers environnements, mais aussi de comportements de susceptibilité, différentes, aux maladies pour les femmes et pour les hommes.

Il a été trop longtemps admis que, hormis les systèmes reproductifs clairement différenciés selon le sexe, les différences de "nature" entre femmes et hommes n'étaient que le produit de processus socioculturels imposés très tôt dès la naissance. *«Ce que l'on appelle aujourd'hui la nature des femmes (des hommes) est quelque chose d'éminemment artificiel, résultant d'une répression forcée par certains côtés et d'une stimulation contre nature par d'autres»*. (John Stuart Mill 1806-1873). Cette réticence à envisager les différences génétiques comme causalité spécifique est si bien entretenue par le recours exclusif à des explications sociales, économiques ou psychologiques que s'est profondément enracinée dans toutes les sociétés la croyance selon laquelle il suffirait d'un gommage des stéréotypes pour aboutir à une égalité de fait entre femmes et hommes...

A l'heure de la médecine « personnalisée », la dimension sexe/genre doit être le fondement même d'une réelle prise en charge de l'individu. Elle décide de nos maladies, de nos sensibilités particulières aux médicaments et à notre environnement, à notre perception des soins ; elle définit la trajectoire santé de chacun de nous, depuis son origine et tout au long de sa vie. Nos relations aux soignants en dépendent, influençant le mode même de fonctionnement des systèmes de santé. A quoi viennent s'ajouter, dans une complémentarité indissociable, d'autres caractéristiques « personnelles », comme l'âge, l'origine ethnique, le statut socio-économique, la localisation géographique... Nous n'avons plus le droit de prendre des risques inutiles, de passer à côté des nouveaux clignotants de la santé, plus précisément définie aujourd'hui, au-delà de notre organisme physique, mental et social, dans la globalité de notre relation au monde.