



13 & 14 Mars 2018



**E
P
I
G
E
N**

L'épigénétique dans la réponse du vivant
aux facteurs environnementaux

Biocitech Romainville-Grand Paris

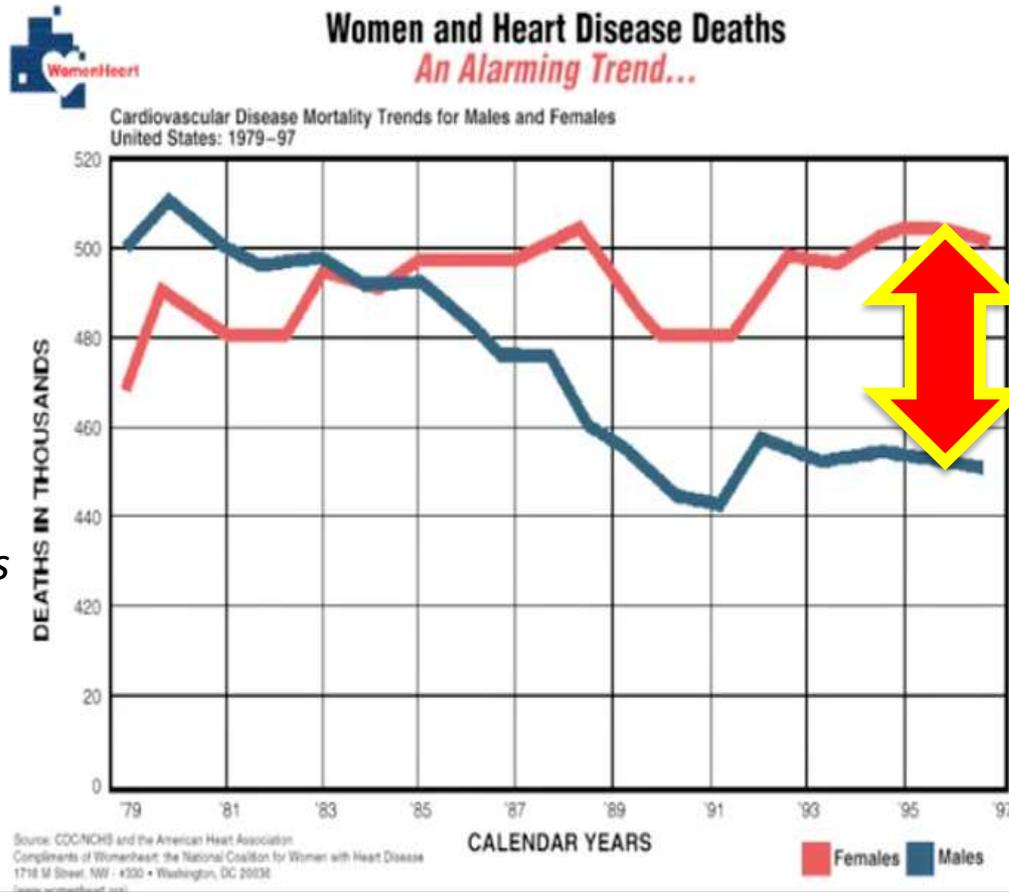
De la conception à la fin de vie : l'épigénétique orchestre le trio sexe/genre/environnement

Pr Claudine Junien

UVSQ, Biologie du développement et reproduction, Inra,
Enva, Université Paris Saclay, Jouy-en-Josas

Les femmes payent le prix fort pour le **déni** des différences biologiques entre les sexes

- ◆ *Génétique*
- ◆ *Style de vie*
- ◆ *Différences prévention diagnostic traitement mortalité*
- ◆ *Stéréotypes de genre*



- ◆ 50 ans de recherche clinique sur les hommes et expérimentales sur les mâles
- ◆ Tabac
- ◆ Pilule
- ◆ Stress psycho-sociaux
- ◆ Précarité
- ◆ Sexe/genre du médecin expérimentateur

Les **hommes aussi** sont négligés: limiter les dommages secondaires au tissu cérébral après un AVC?

Journal of Neuroscience Research 95:17–20 (2017)

Commentary

Is It Time to Resurrect “Lazaroids”?

Larry Cahill^{1*} and Edward D. Hall^{2,3}



Tirilazad

Mortalité

Hommes 53% → 0%

Femmes 37% → 32%

Rôle des stéréotypes de genre

Sexe/genre du patient/du médecin

Original scientific paper

European Journal of
**Preventive
Cardiology** 
EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Primary prevention of cardiovascular disease: More patient gender-based differences in risk evaluation among male general practitioners

Raphaëlle Delpech¹, Virginie Ringa², Hector Falcoff^{3,4} and Laurent Rigal^{1,2}

European Journal of Preventive
Cardiology

2016, Vol. 23(17) 1831–1838

© The European Society of
Cardiology 2016

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/2047487316648476

ejpc.sagepub.com



Avant même le début de la maladie cardiovasculaire, les femmes recevaient **moins de mesures préventives que les hommes**, et ces différences sont encore plus marquées lorsque le **médecin est un homme**.

**De la conception à la fin de vie
l'épigénétique orchestre
le trio sexe/genre/environnement**

**La biologisation
du social**



Genre

Construit socialement puis biologiquement

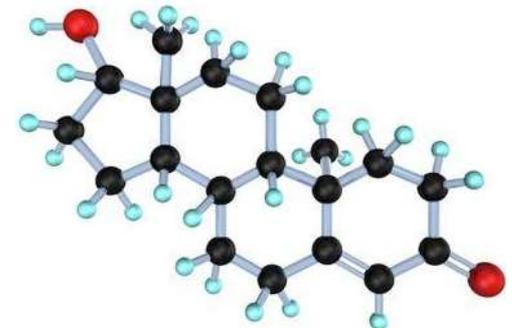
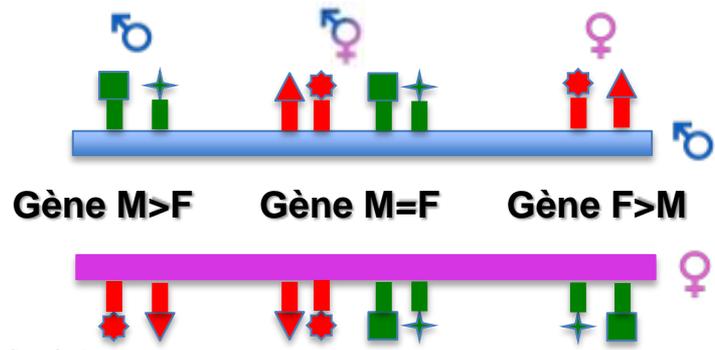
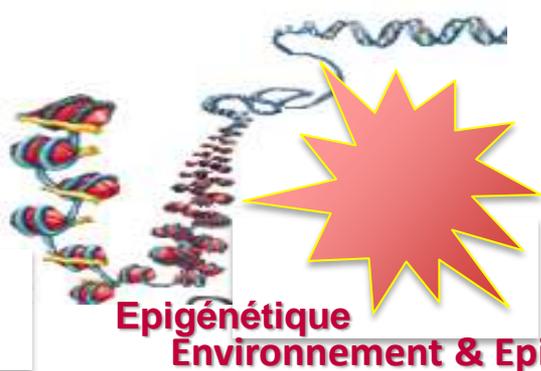
Faits, Rôles, Comportements, Activités, Attributs, Stéréotypes
Socio-culturels, Civilisation

Sexe

Déterminé biologiquement

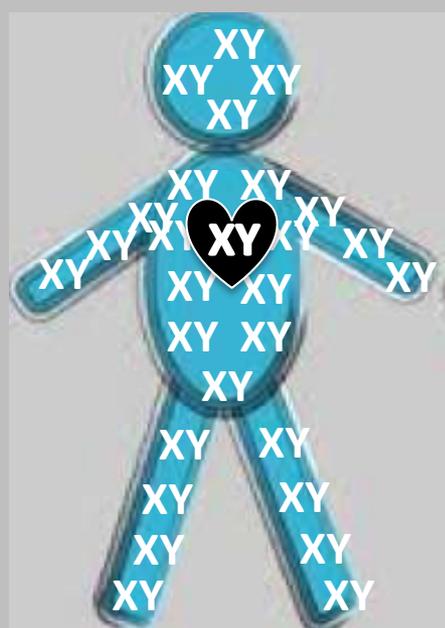
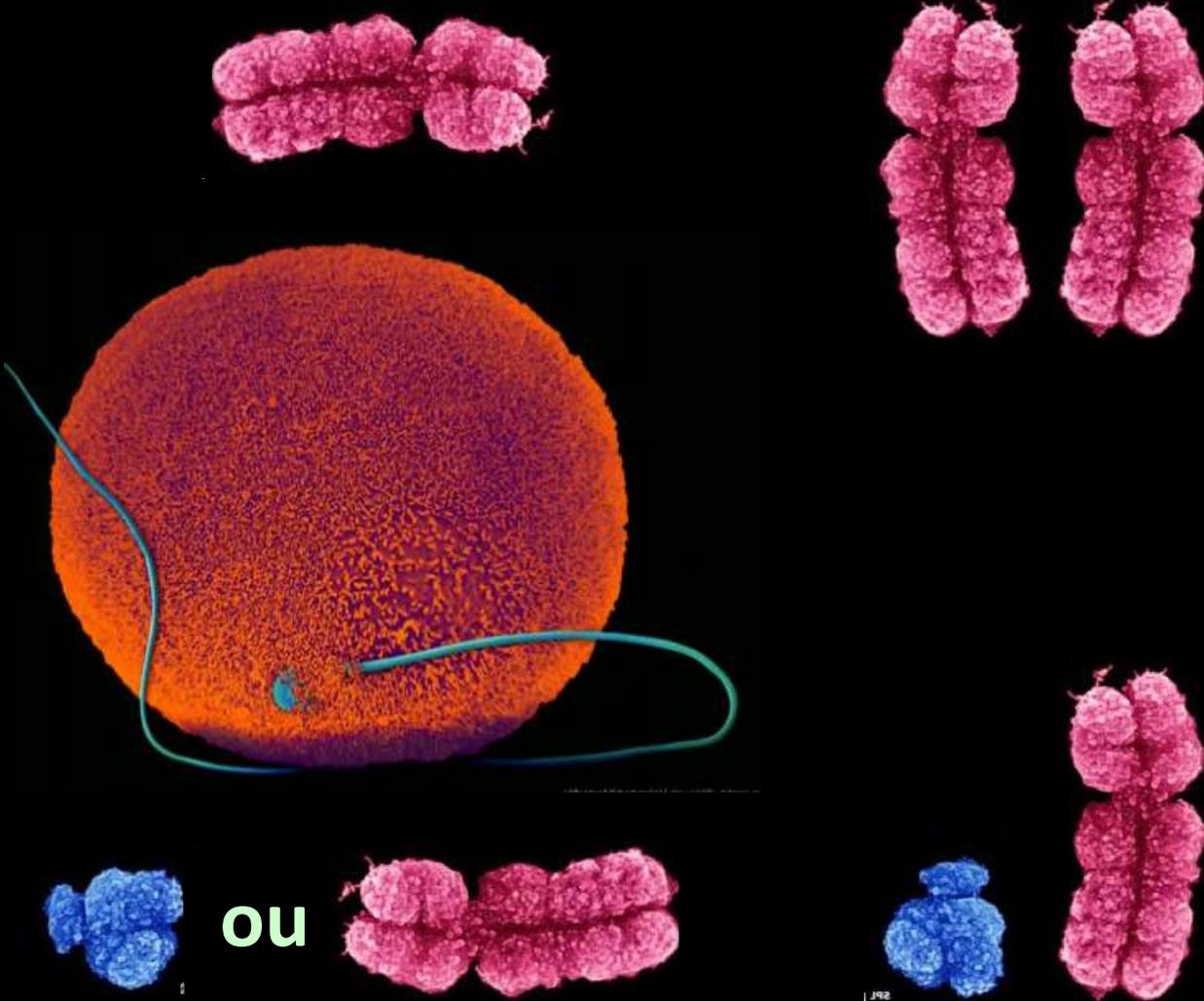
Faits Biologiques et Physiologiques
Génétique, Epigénétique & Hormones
Evolution

Génétique



Hormones

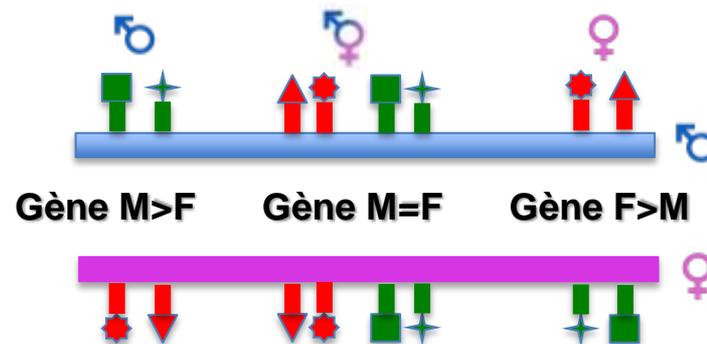
Depuis la conception... jusqu'à l'âge adulte et au delà



Comment l'environnement social
devient biologique :
*en s'inscrivant **non pas dans**
mais **SUR** les gènes*



La révolution de l'épigénétique



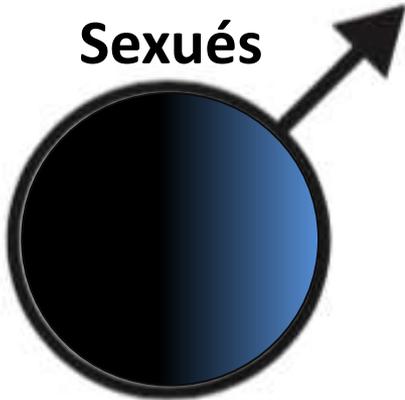
Le social se dissout dans le biologique

Conception

Naissance

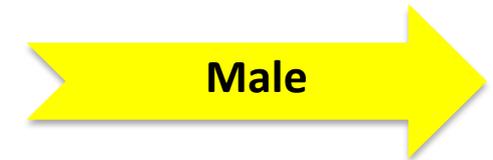
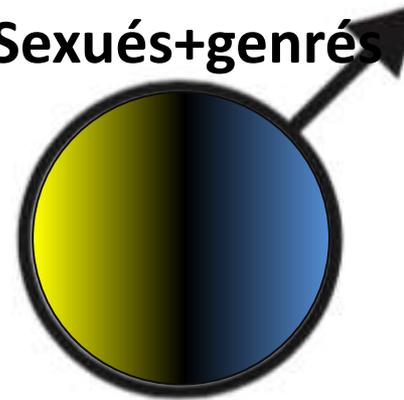
BIOLOGIQUE

Génétique
Epigénétique
Sexués



BIOLOGIQUE

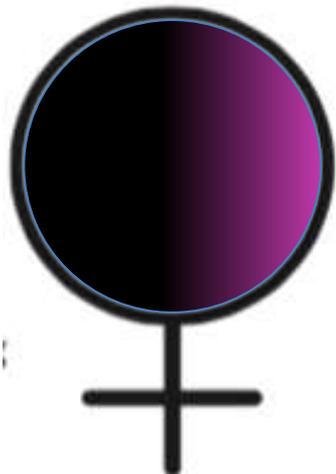
Génétique
Epigénétique
Sexués+genrés



Stéréotypes, Injonctions

SOCIALES

Genrées



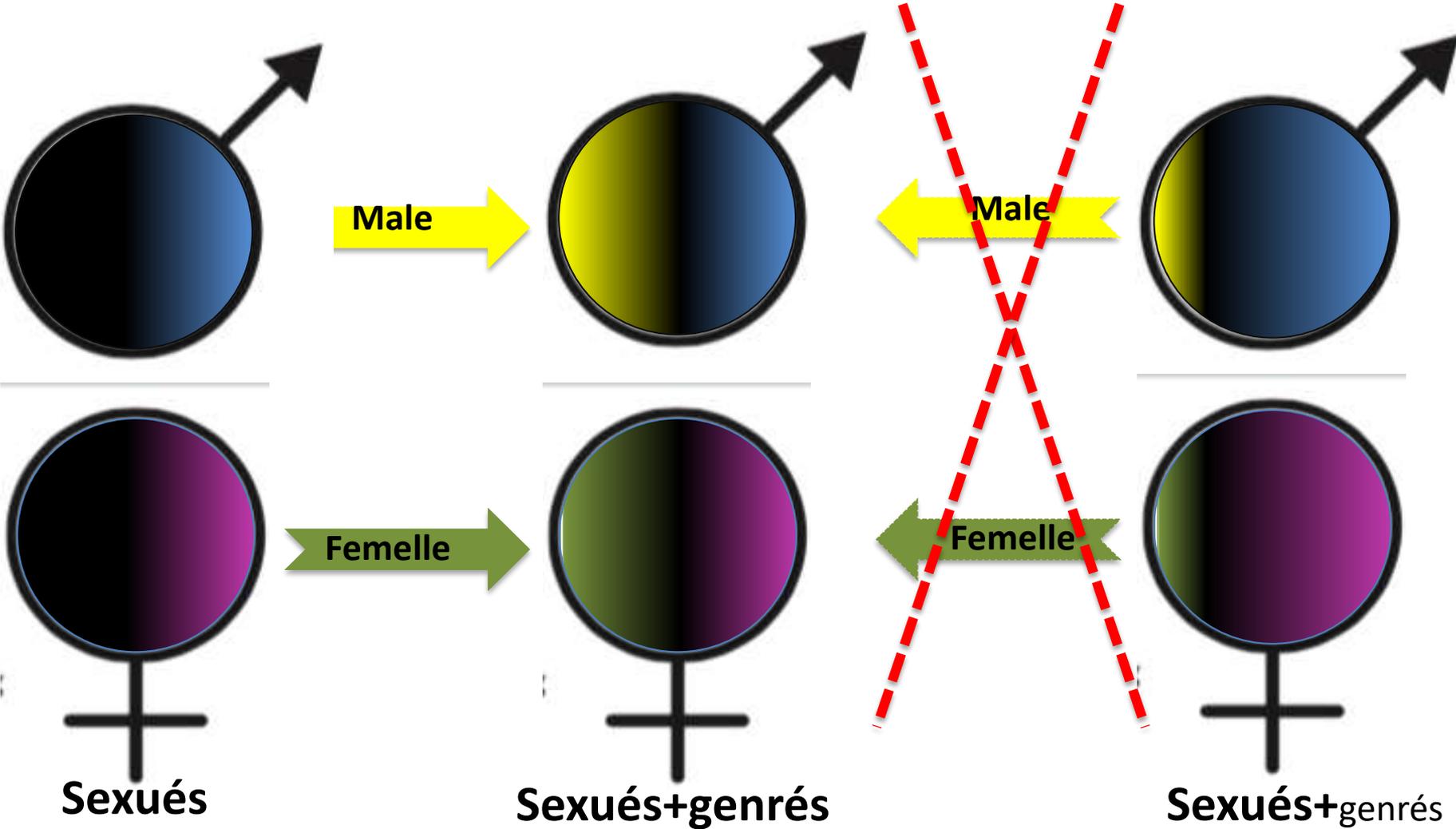
SANTE
COMPORTEMENTS

Sexués+genrés

Déconstruction des assignations genrées (genre)



Révélation des différences de base (sexe)



De la conception à la fin de vie l'épigénétique orchestre le trio sexe/genre/environnement

- 1 -

Génétique : Des différences quantitatives et qualitatives

- 2 -

Epigénétique : Pas seulement la régulation de l'expression des gènes...mais aussi de nombreuses autres fonctions

- 3 -

Environnement : l'épigénétique est soumise en permanence à l'impact d'un environnement intérieur + extérieur et fluctuant

- 4 -

Différences liées au sexe : -Dimorphisme sexuel -Différences de base -
Différences convergentes, divergentes, en réaction à l'environnement

- 1 -

Génétique

Des différences
quantitatives
et qualitatives

Différences : le poids de la génétique



0.1%



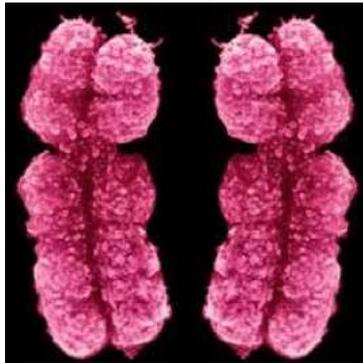
1.5 %

1.5 %



et de l'épigénétique : 40% des gènes
différentiellement exprimés

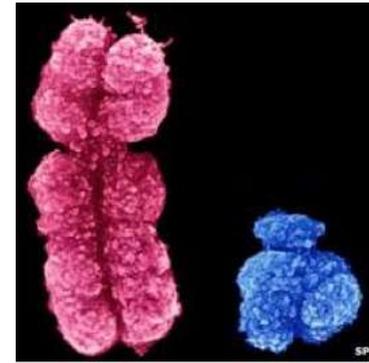
Gènes des chromosomes X et Y : différences quantitatives et qualitatives



X : Deux copies
1400 gènes

1X sur 2X est inactivé
mais 15-25% échappent à
l'inactivation de l'X = 2 copies

Gènes régulateurs (paralogs)



X : Une seule copie

Y : <100 gènes

conservés
Spécifiques du mâle (SRY....)
Gonade, cerveau, rein, surrénales

Gènes régulateurs (paralogs)

= fonctions régulatrices différentes

Au stade blastocyste (100 cellules) **30%** des gènes sont exprimés
différentiellement

Bellott et al Nature 2014

Bermejo et al PNAS 2010

La biologie du sexe : des versions archaïques, obsolètes

Centrées sur

Les gonades et leur apparition

L'environnement seulement et après la naissance

L'absence de différence génétique

Un sexe par défaut, indifférencié

Les hormones

- 2 -

Epigénétique

Pas seulement la
régulation de l'expression des
gènes...

mais aussi de nomb

Génétique et épigénétique

Génétique

Séquence de l'ADN

Inerte, stable

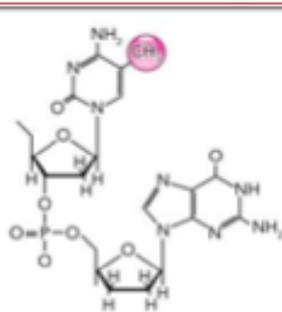


Epigénétique

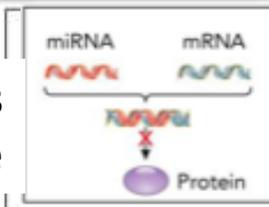
modifications post traductionnelles

Plastique, Dynamique,

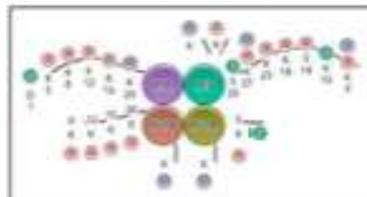
Méthylation de l'ADN



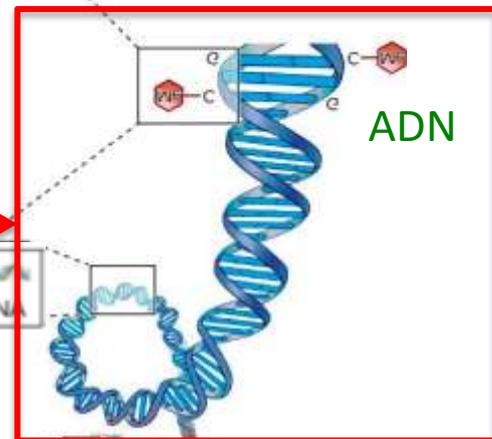
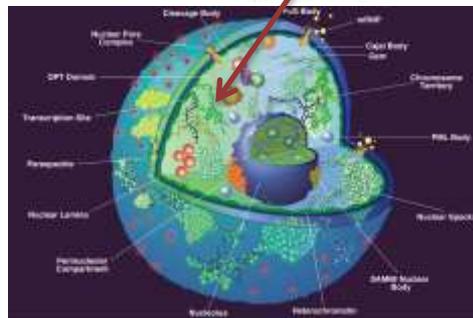
ARN non codants
ARN interférence



Modifications des histones



Facteurs de transcription



ADN

Nucléosome

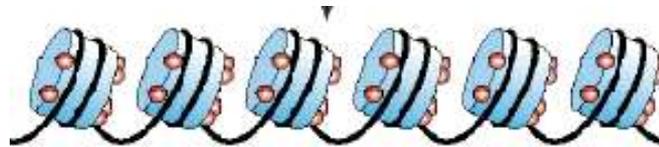
Chromatine

Chromosome

Noyau

Comment l'épigénétique module l'expression des gènes

Marques épigénétiques:

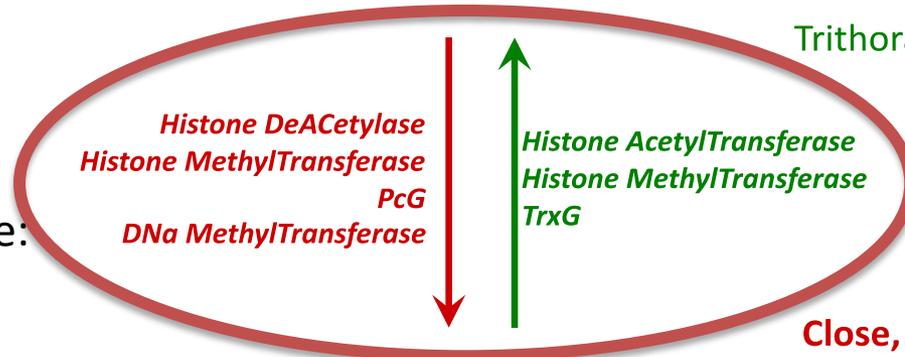


Open, permissive chromatin

H3K4me
H3K36me
H3K76me
H3ac, H4ac

Trithorax Complexes (TrxG)

Machinerie épigénétique:



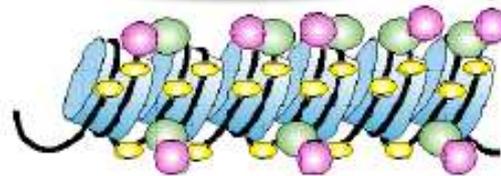
Histone DeAcetylase
Histone MethylTransferase
PcG
DNm MethylTransferase

Histone AcetylTransferase
Histone MethylTransferase
TrxG

Close, repressive chromatin

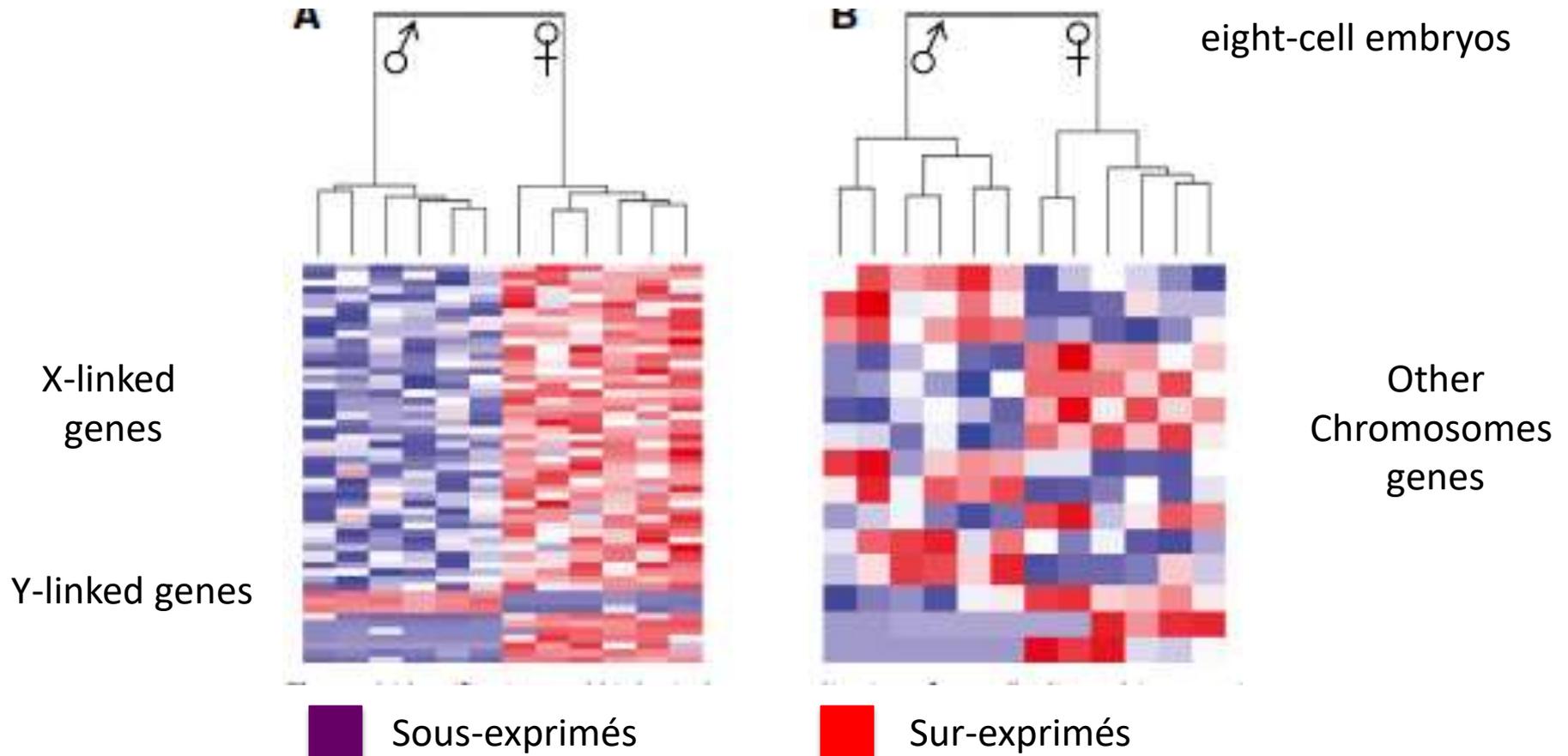
H3K9me
H3K27me
H4K20me
Polycomb Complexes (PcG)
meCpG

Environnement



Sexually dimorphic gene expression emerges with embryonic genome activation and is dynamic throughout development

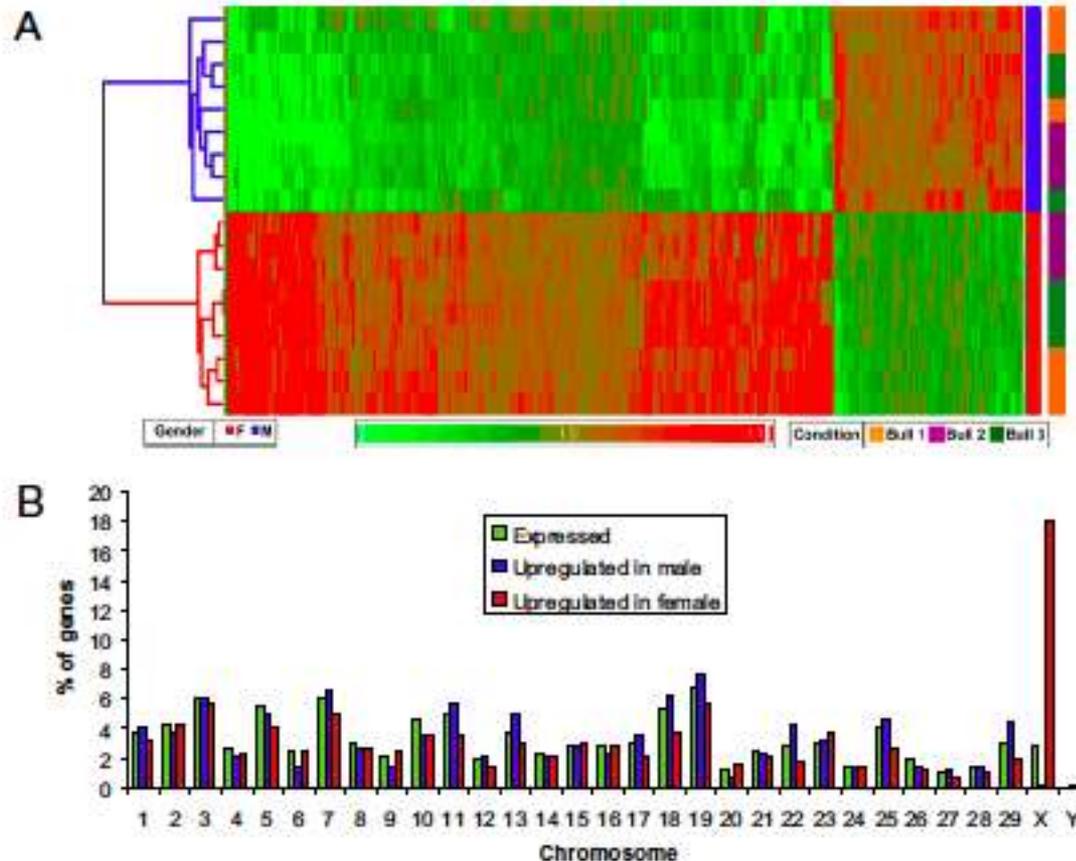
Robert Lowe[†], Carolina Gemma[†], Vardhman K Rakyan^{*} and Michelle L Holland^{*}



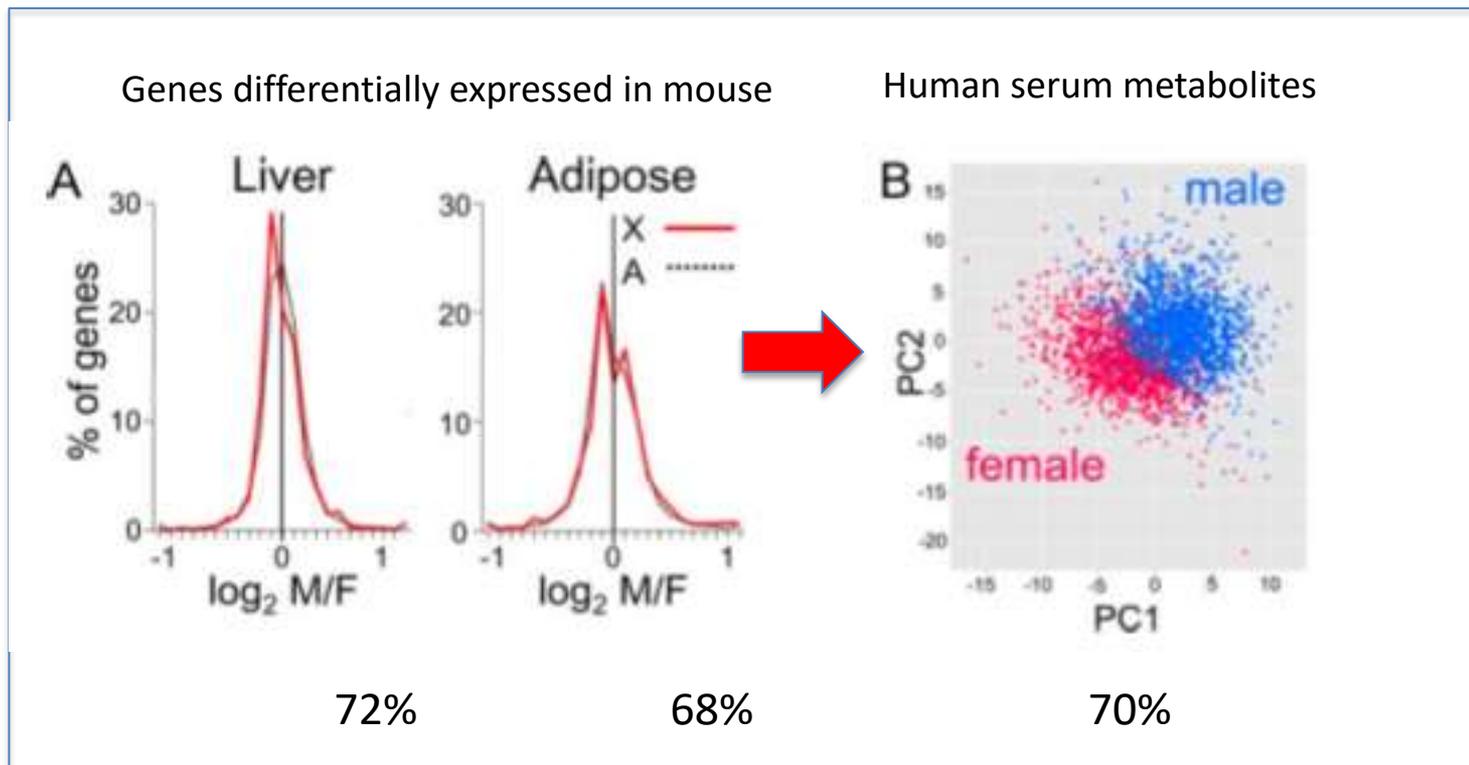
Sex determines the expression level of one third of the actively expressed genes in bovine blastocysts

P. Bermejo-Alvarez^a, D. Rizos^a, D. Rath^b, P. Lonergan^c, and A. Gutierrez-Adan^{a,1}

www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0913843107



Différences au Niveau moléculaire: Expression différentielle dans tous les tissus Et différents niveaux de métabolites

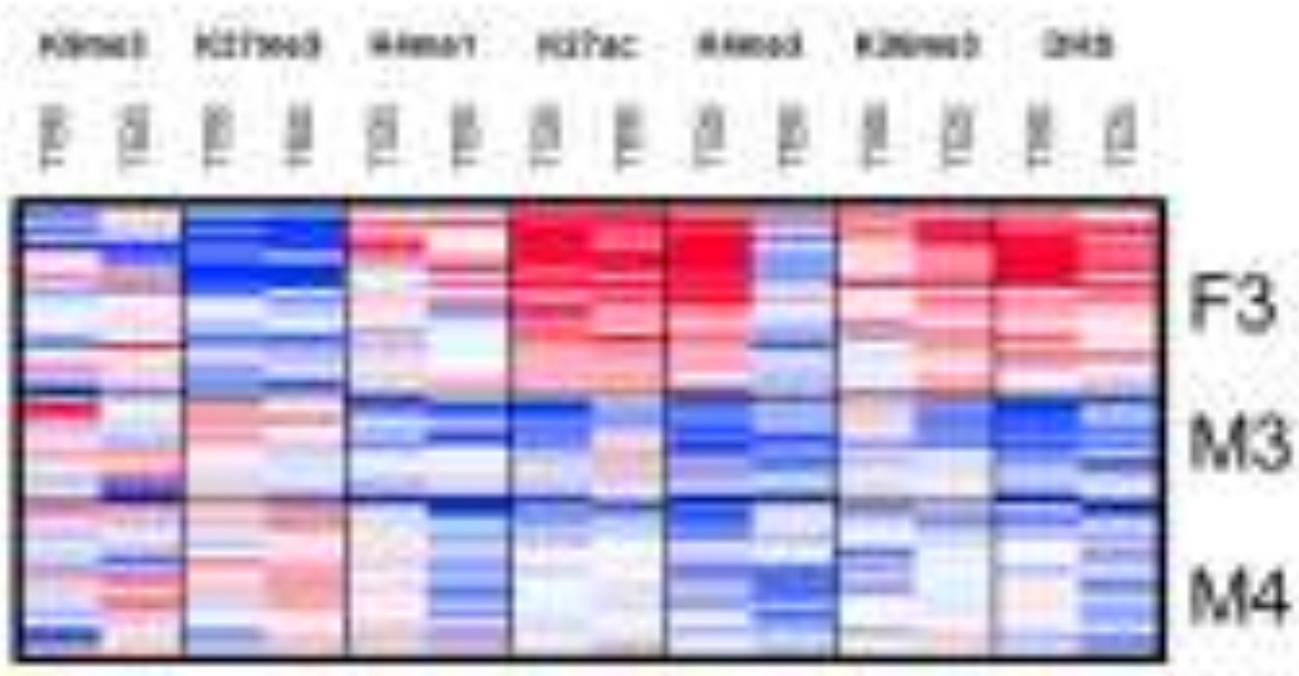


Kirstin Mittelstrass et al, *Discovery of Sexual Dimorphisms in Metabolic and Genetic Biomarkers PLoS Genetics 2011 - Arthur P. Arnold and Aldons J. Lusis Understanding the Sexome: Measuring and Reporting Sex Differences in Gene Systems Endocrinology 153: 0000 – 0000, 2012)*

Foie adulte :

Caractéristiques des gènes avec biais de sexe selon le groupe chromatinien

C



TSS Transcription Start site

TES Transcription End site



Biais femelle

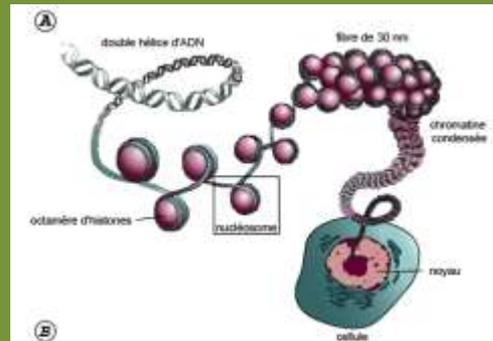


Biais mâle

- 3 -

Environnement :
l'épigénétique
est soumise en permanence
à l'impact d'un
environnement
intérieur + extérieur et fluctuant

L'exposome



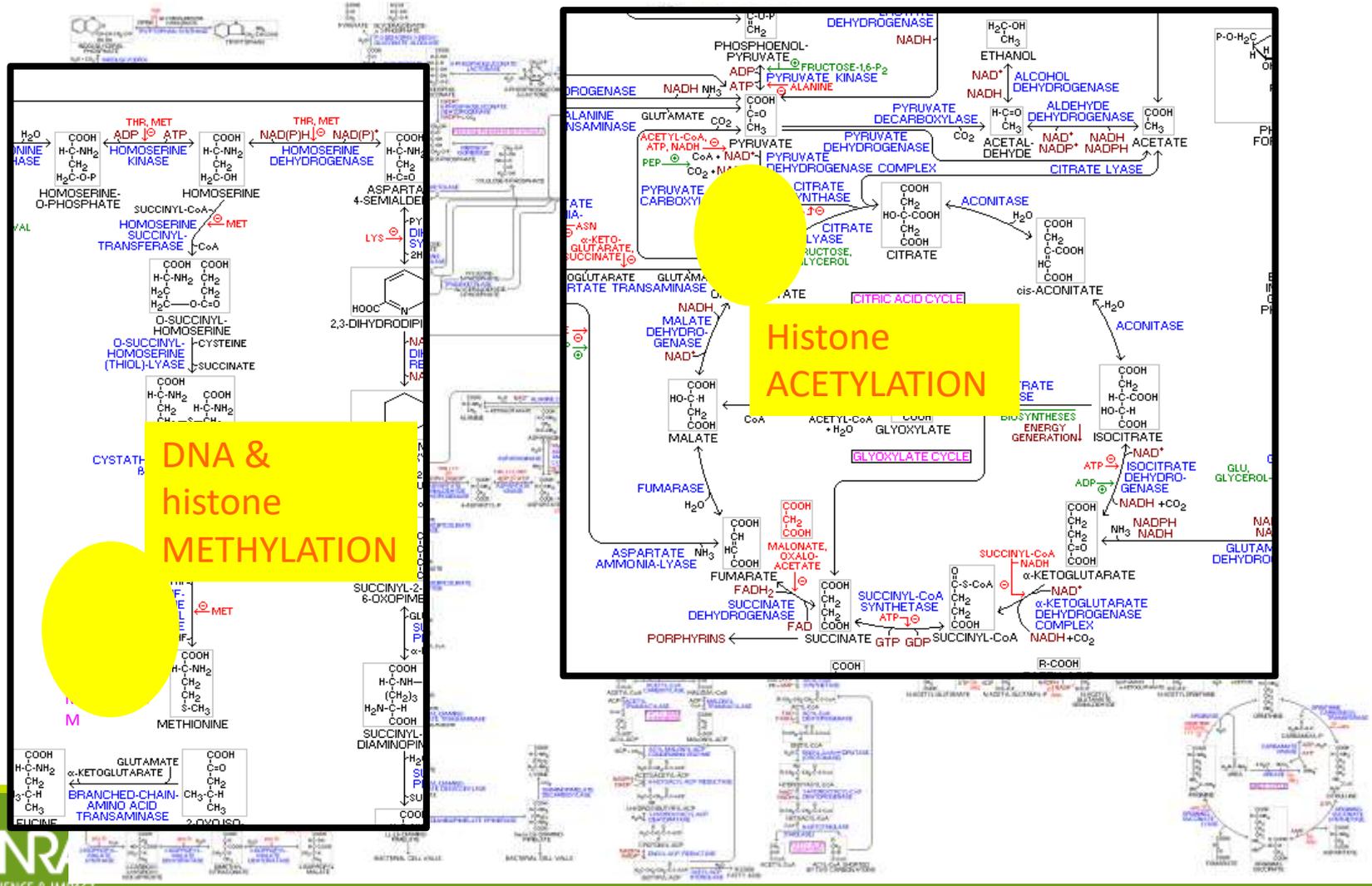
La fin de la séparation inné acquis ?

« *L'inextricable interpénétration des gènes et de l'environnement* »

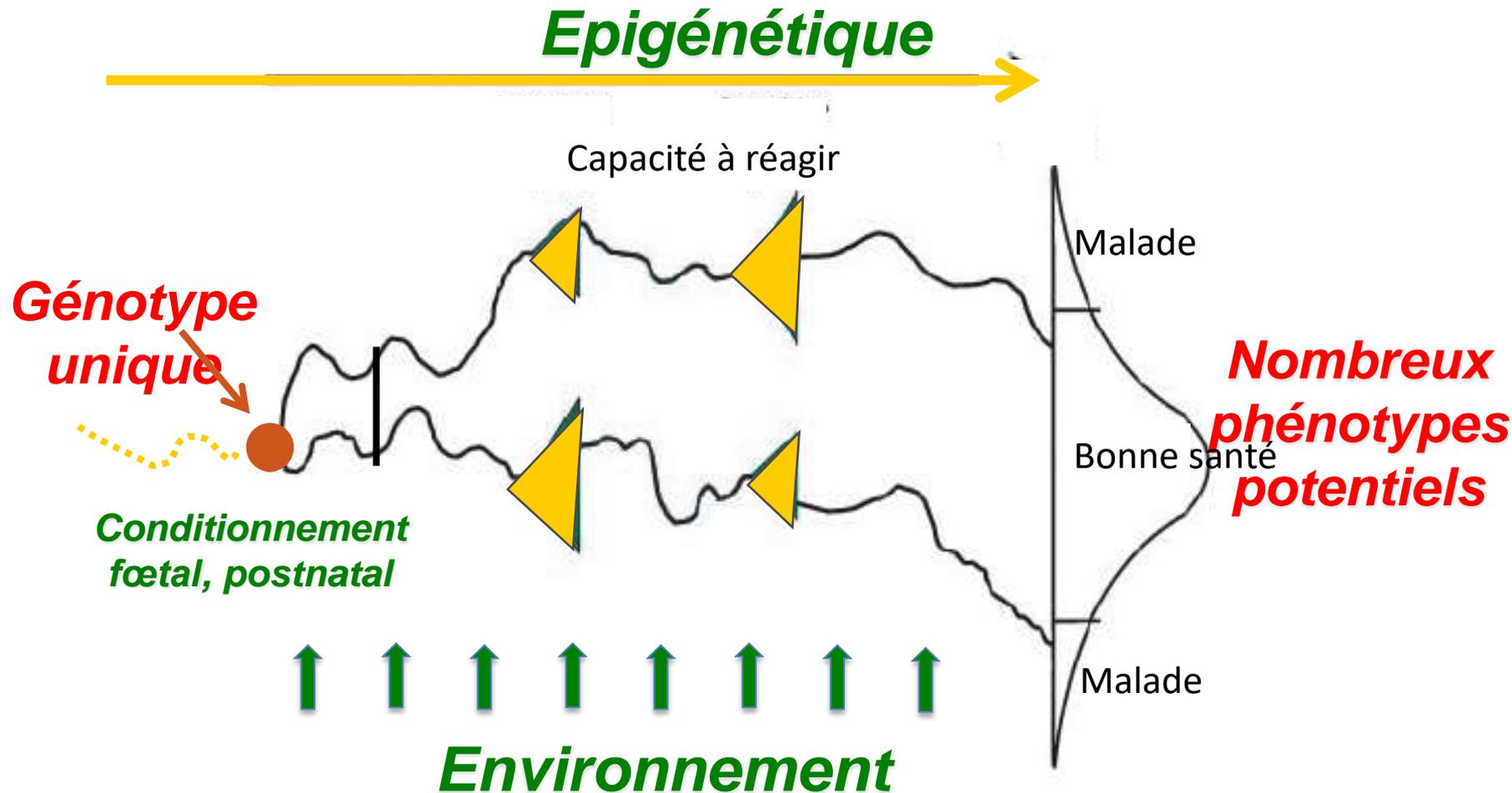
Stephen Jay Gould, *An Urchin in the Storm* (1987)

Interrelations

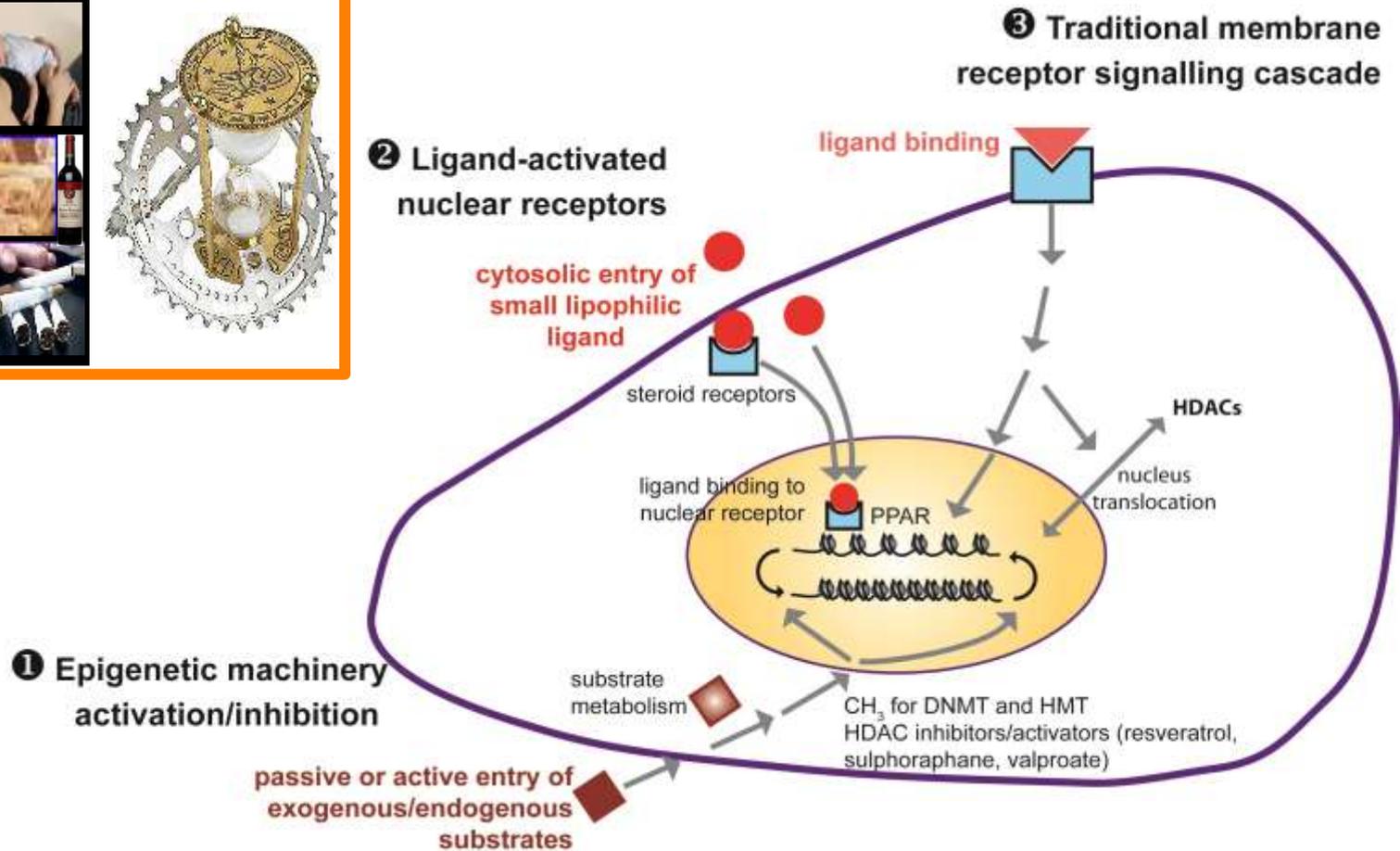
epigénétique <-> métabolisme énergétique



Trajectoires Développementales et environnementales



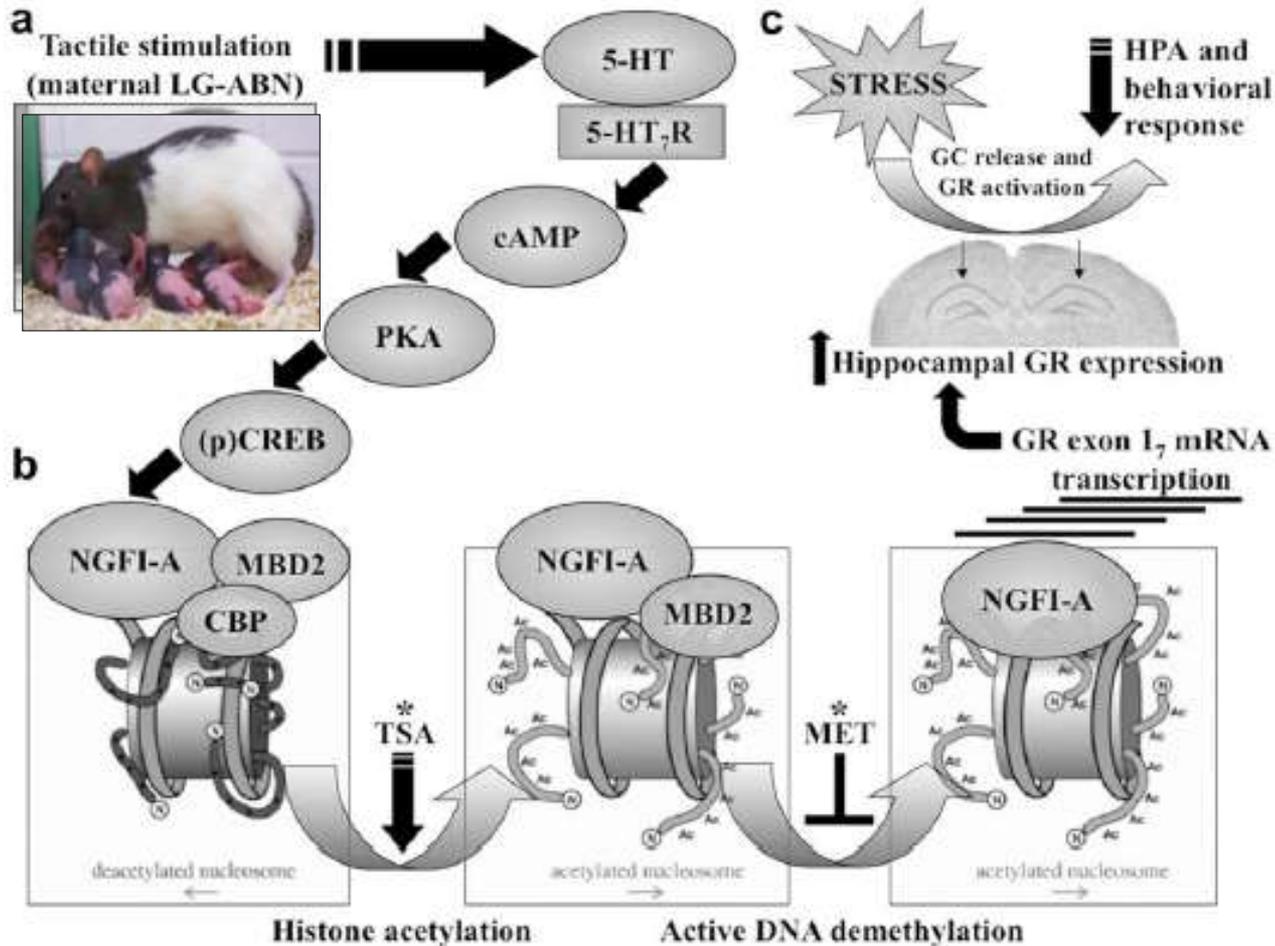
L'environnement emprunte différentes voies et mécanismes pour remodeler la chromatine



(Gabory, Attig, & Junien, MCE 2009)

Biologisation du social

Conditionnement par les soins maternels



(Weaver et al 2004)

- 4 -

Différences liées au sexe :

I - dimorphisme sexuel absolu

II - les différences de sexe existent le long d'un continuum et la moyenne diffère entre les sexes.

III - les sexes convergent vers le même état ou commencent au même niveau à l'état basal mais divergent en réponse à un défi.

IV – Transmission par les parents selon le sexe du parent et selon le sexe de l'enfant

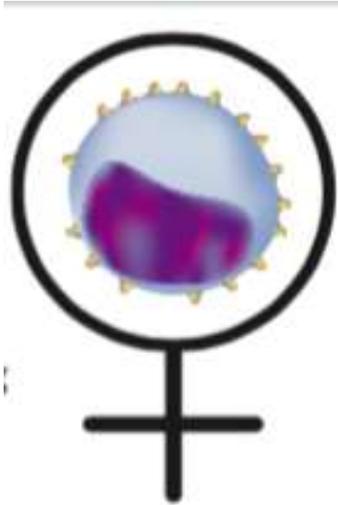
Type I - Dimorphisme sexuel



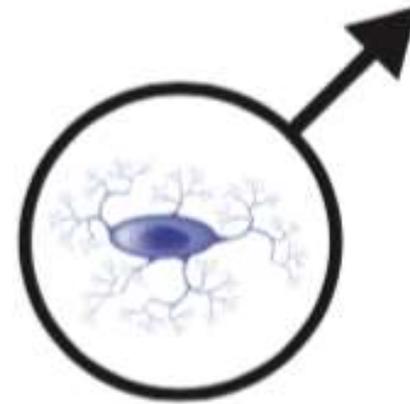
(Williams et al 2009)

Type I - Dimorphisme sexuel

Douleur : des cellules différentes



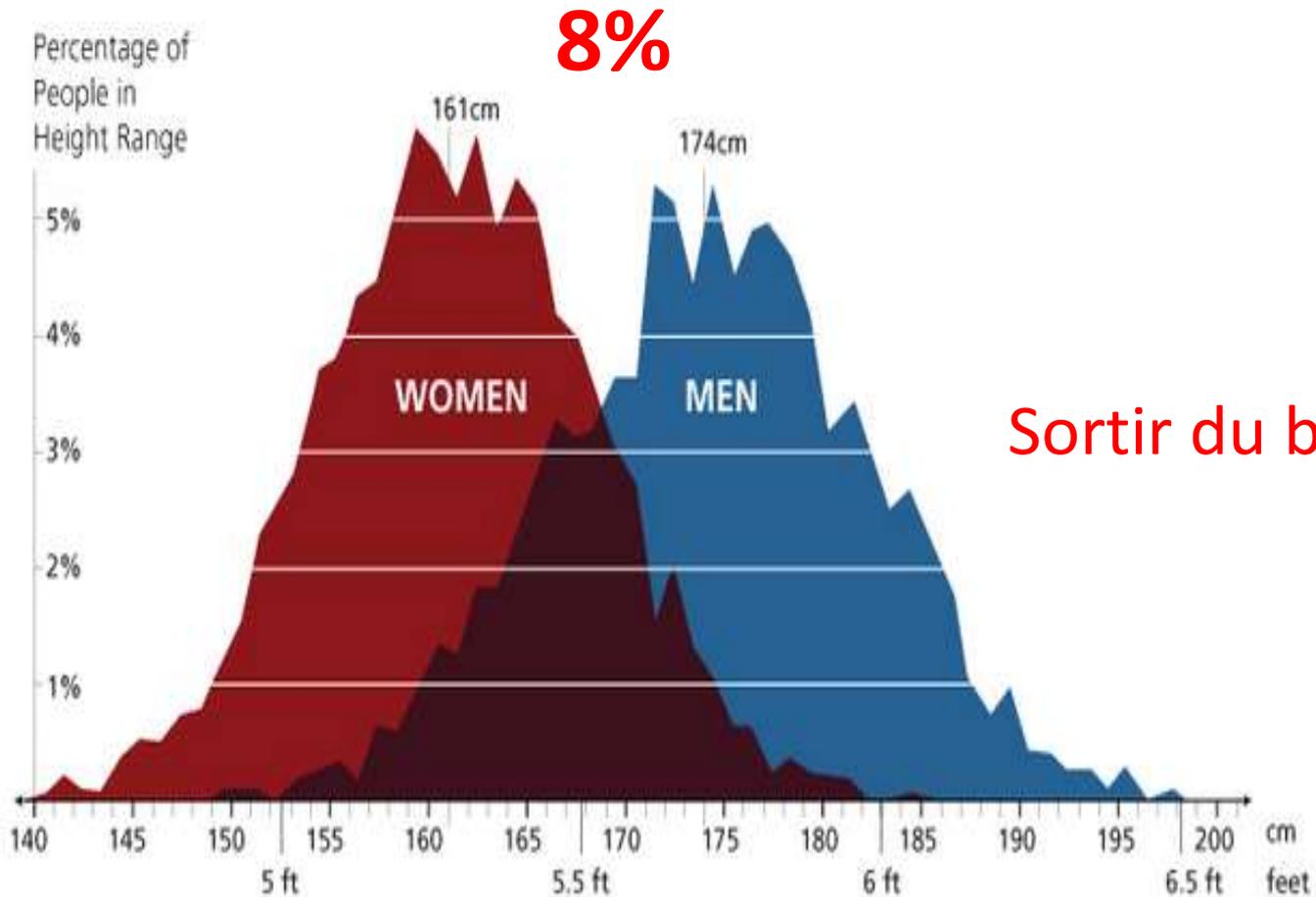
Cellules T



Microglie

**Males et femelles développent
un certain type de douleur en empruntant des
voies différentes avec des cellules différentes**

Type II – Continuum



Taille, Seuils de douleur, Préférence et prise alimentaire, Détection des odeurs, Peur, Anxiété, Apprentissage Mémoire, Réponse au stress, Processing sensoriel etc.....

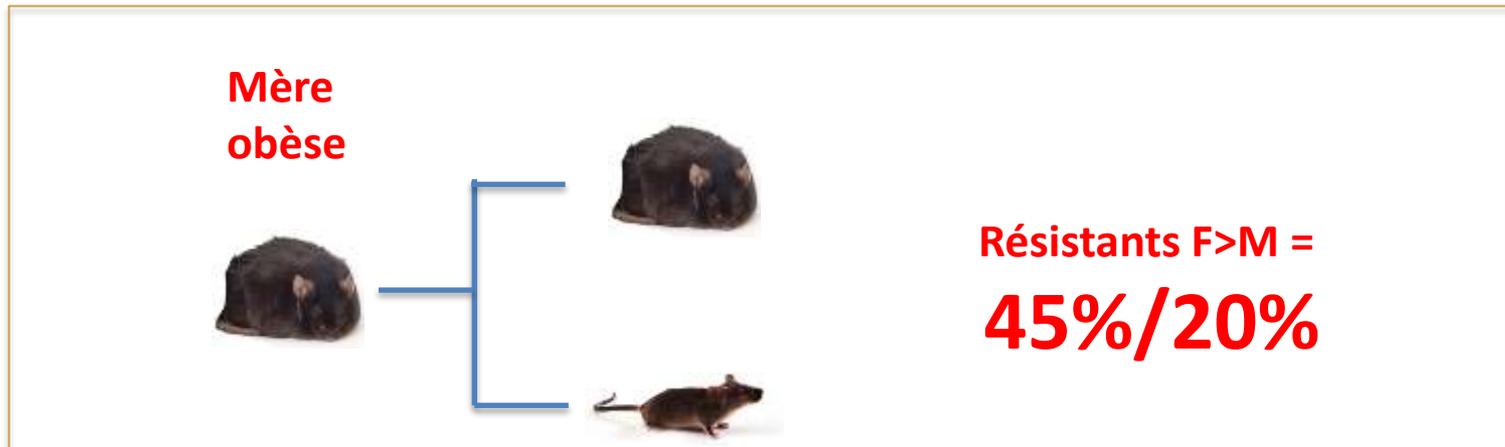
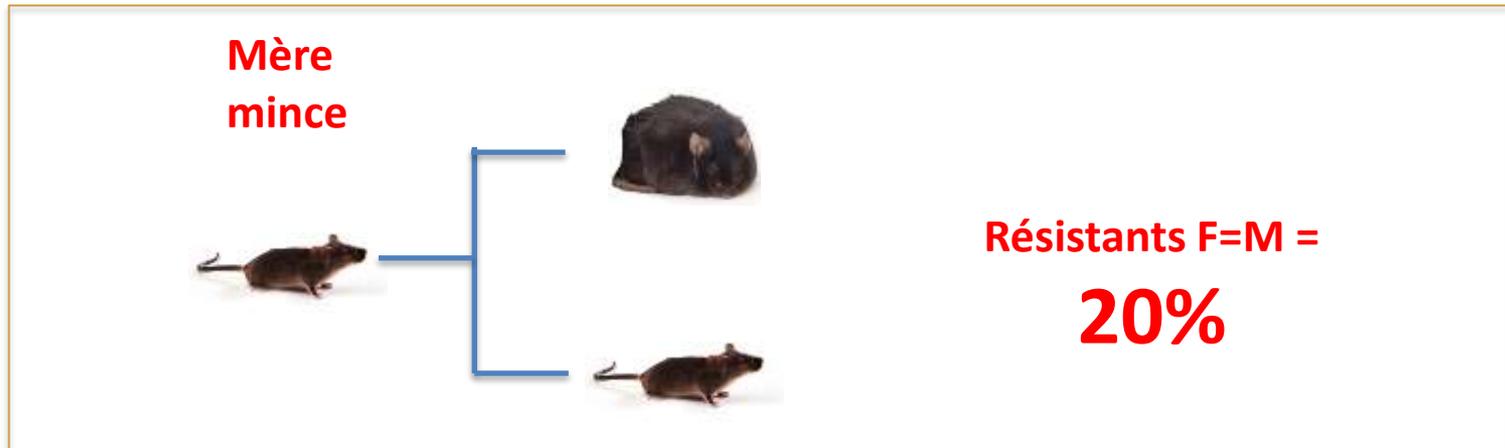
Data from U.S. CDC, adults ages 18-86 in 2007

III - TYPE III

les sexes **convergent** vers le même état ou commencent au même niveau à l'état basal mais **divergent** en réponse à un défi.

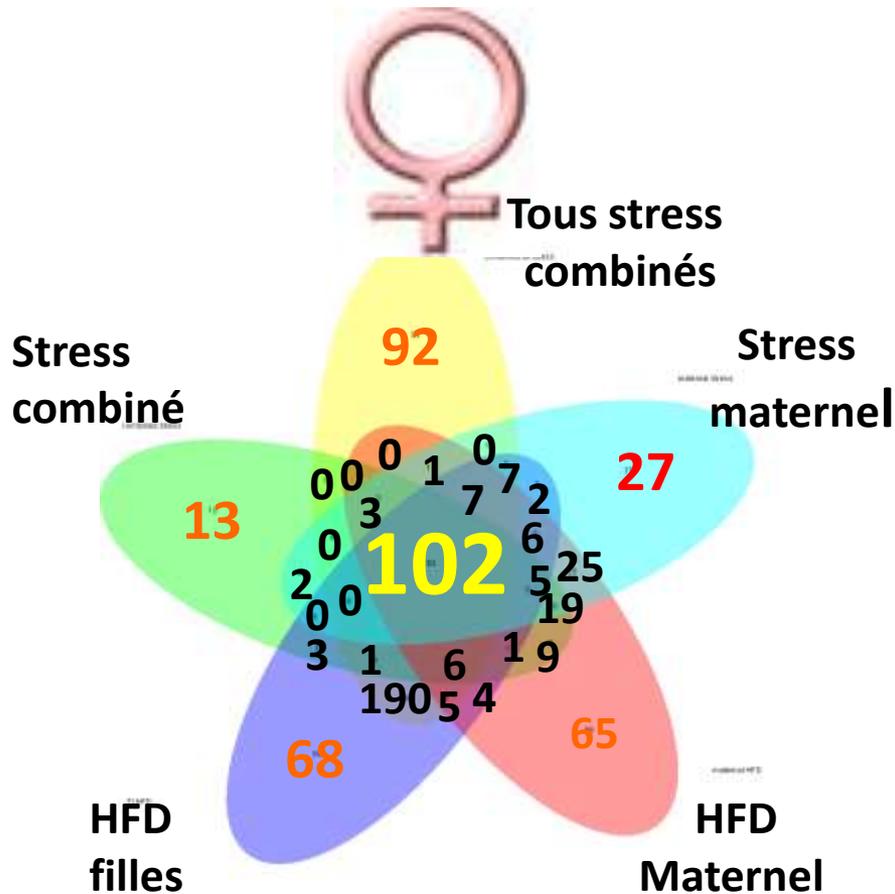
Type III—Différents types de réactivité à l'environnement

1 – Propension à prendre du poids sous régime gras selon minceur ou obésité maternelle

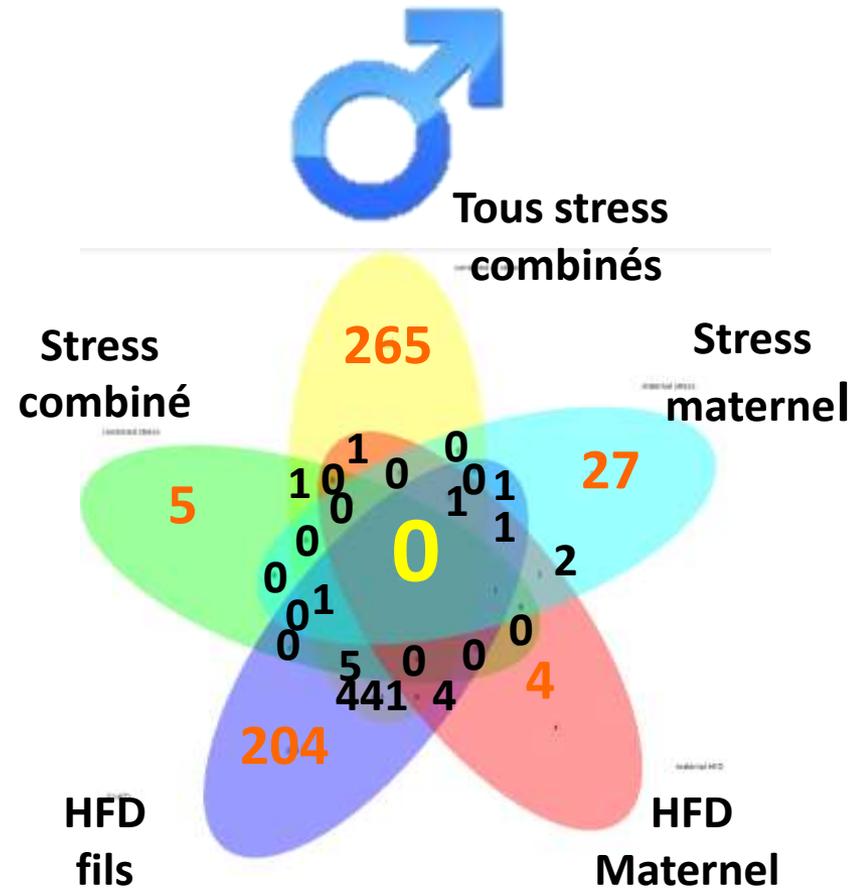


Type III—Différents types de réactivité à l'environnement

2 – combinaisons de 3 stress différents :



le foie des femelles est impacté par différents types de stress



le HF postnatal a un effet sur le foie des males

Cadre d'interprétation des Différences Liées au Sexe

- 1 -

Différences persistantes vs transitoires,

- 2 -

Dépendantes ou indépendantes du contexte

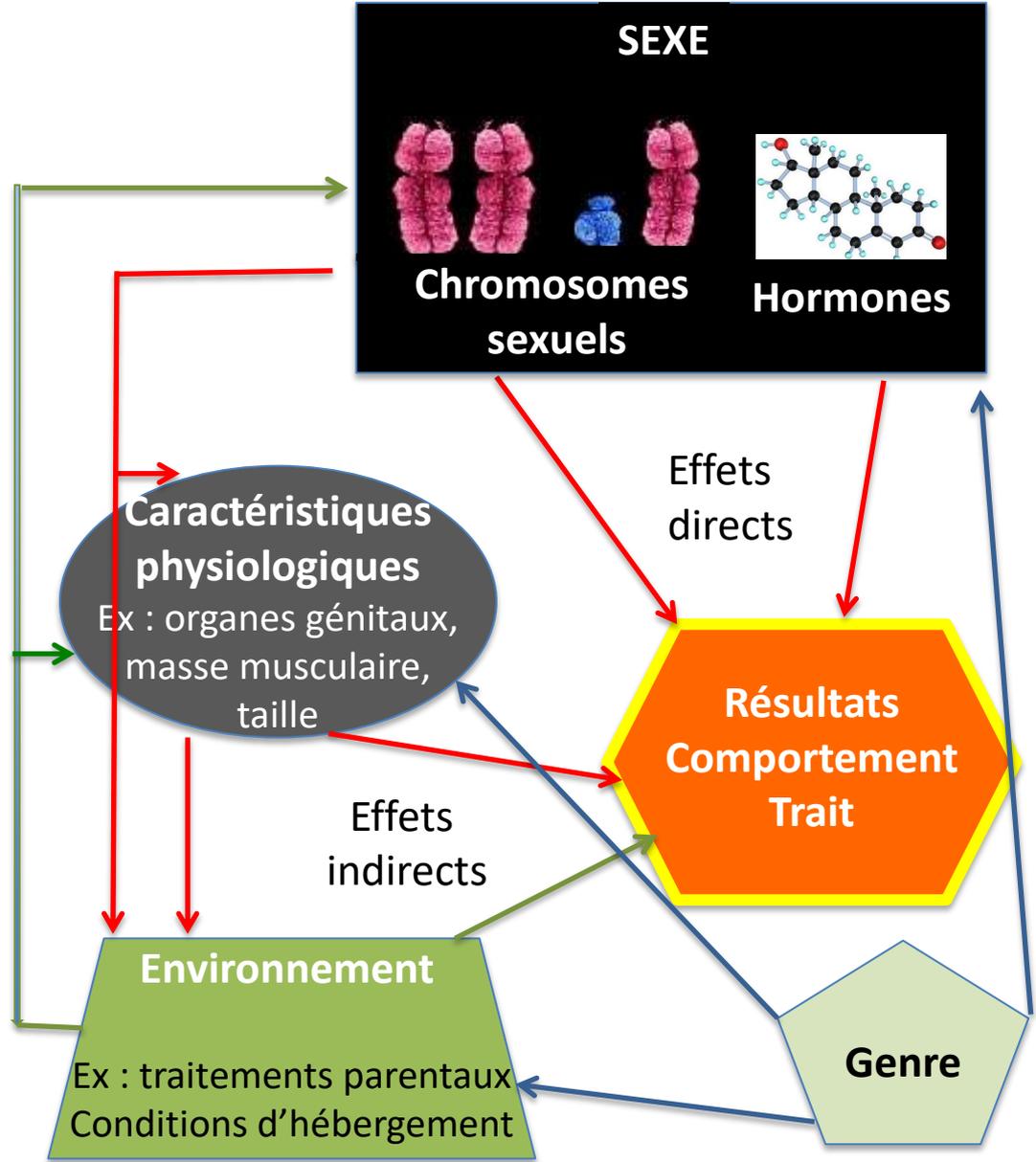
- 3 -

Caractéristiques finales dimorphiques vs continues

- 4 -

Origines directes ou indirectes des différences de sexe

Effets directs et indirects du sexe

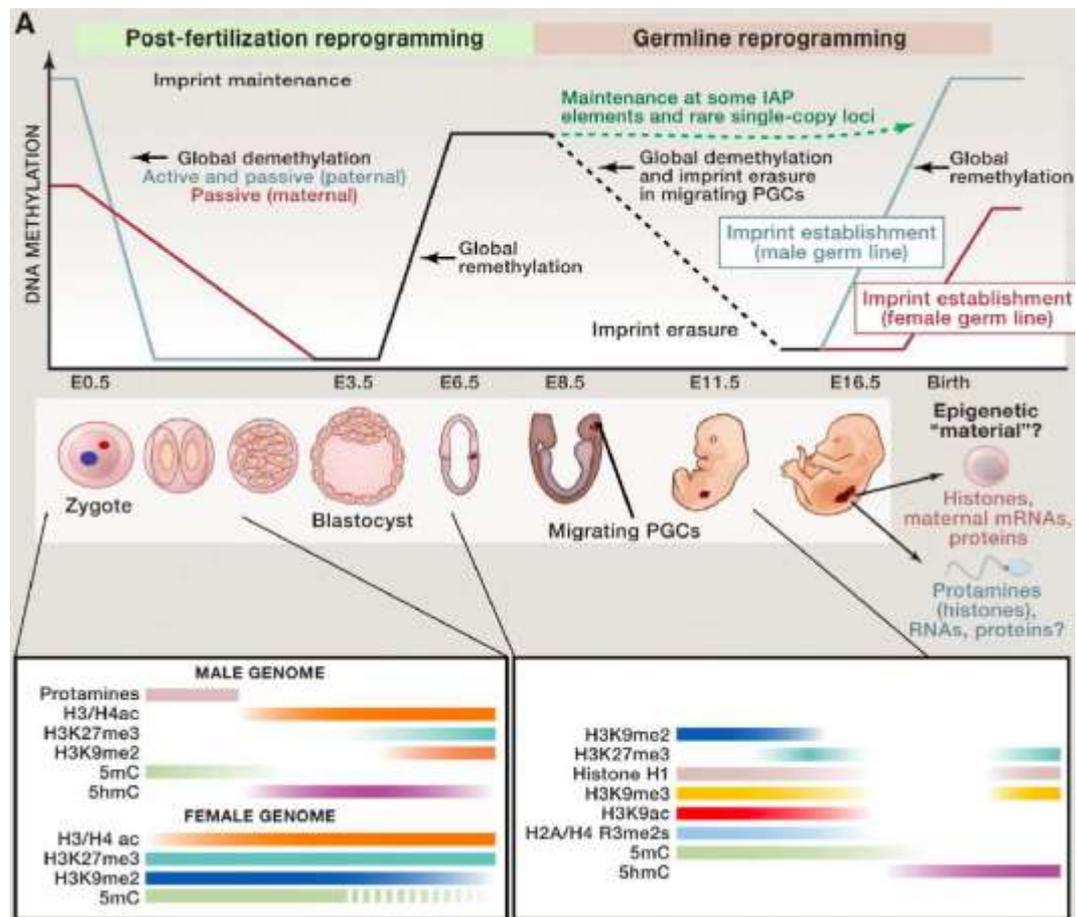


IV –

Transmission par les parents
selon le sexe du parent et
selon le sexe de l'enfant

Type IV - Effets inter/transgénérationnels Épigénétiques ou autres?

Remise à zéro (\pm) à chaque génération
-> Totipotence versus transmission



(Heard & Martienssen 2014)

Du mécanisme au réglementaire:

Ex Enurésie

Prévention

Diagnostic

Traitement



Décrire des différences ne suffit pas :

il faut en comprendre

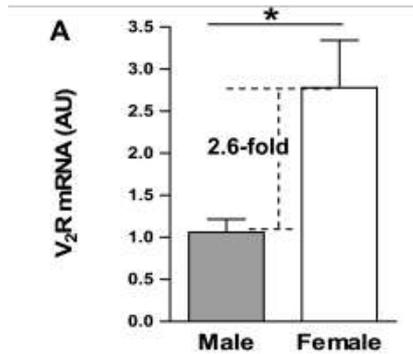
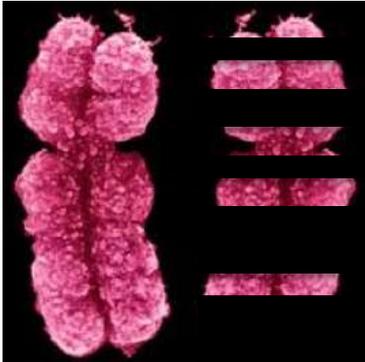
- les **origines** (Sexe ? ou Genre?)
- les **mécanismes** (cellulaire, moléculaire)

« Seul le dévoilement peut permettre de trouver les leviers adaptés qui feront bouger l'obstacle,... »

Pipi au lit et chromosome X

Genetics

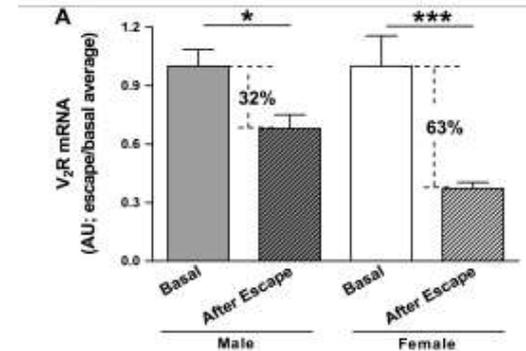
AVPR2 : 2 copies



C Disteche

Physiological

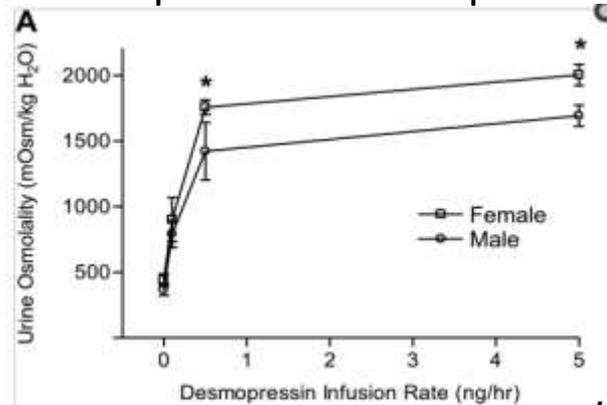
Escape from antidiuresis



G Verbalis

Clinical

Response to desmopressin



KV Juul

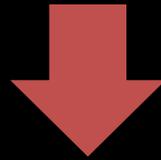
Regulatory

Stratify by sex



JP Norgaard

Ce n'est pas parce que
c'est naturel (biologique)
que c'est bon ou bien (légitime)!



Information,
Prise de conscience, Education

Sexe et/ou Genre?



John Stuart Mill

1806 1873

*"Ce que l'on appelle maintenant la nature des **femmes** est quelque chose d'éminemment **artificiel**, résultant d'une **répression imposée** à certains égards et d'une **stimulation artificielle** par d'autres"*

Sexe et/ou Genre?



John Stuart Mill

1806 1873

*"Ce que l'on appelle maintenant la nature des **hommes** est quelque chose d'éminemment **artificiel**, résultant d'une **répression imposée** à certains égards et d'une **stimulation artificielle** par d'autres"*

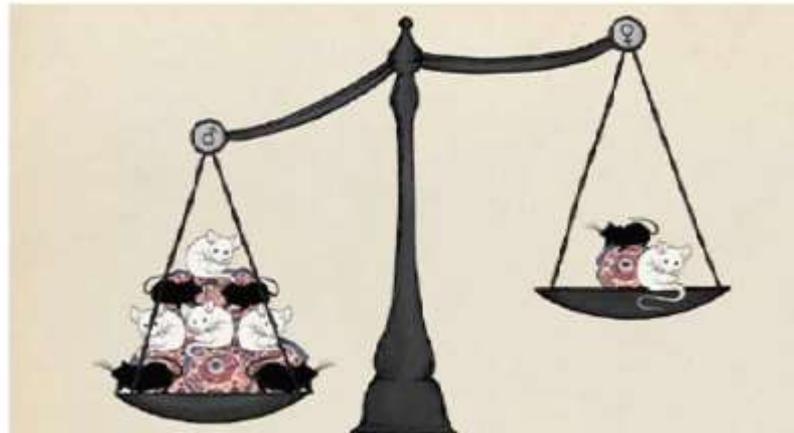
La « nature » des hommes aussi!

NIH to balance sex in cell and animal studies

Janine A. Clayton and Francis S. Collins unveil policies to ensure that preclinical research funded by the US National Institutes of Health considers females and males.

May 14 2014

COMMENT

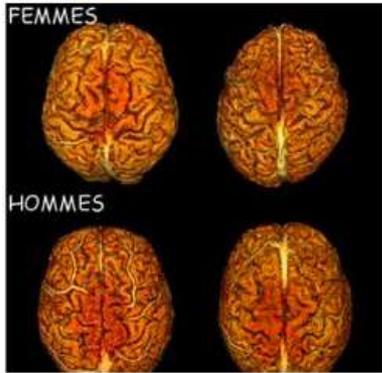


Égalité, Parité... Pièges ?
mais plutôt

Complémentarité, Équité, Solidarité !

le cerveau a-t-il un sexe ?

La controverse : le cerveau a-t-il un sexe ? une question d'échelle!



Cf Jumelles

10^{-2-3}

Comportement

Réponses
Maladies
Fonctions

Morphologie

Corps,
Organes
Tissus,



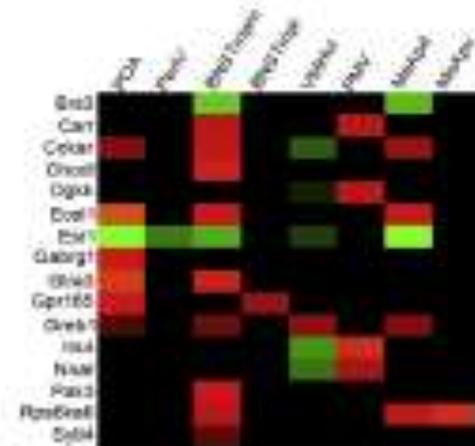
Cellulaire

Cellules (ex neurones)

Moléculaire

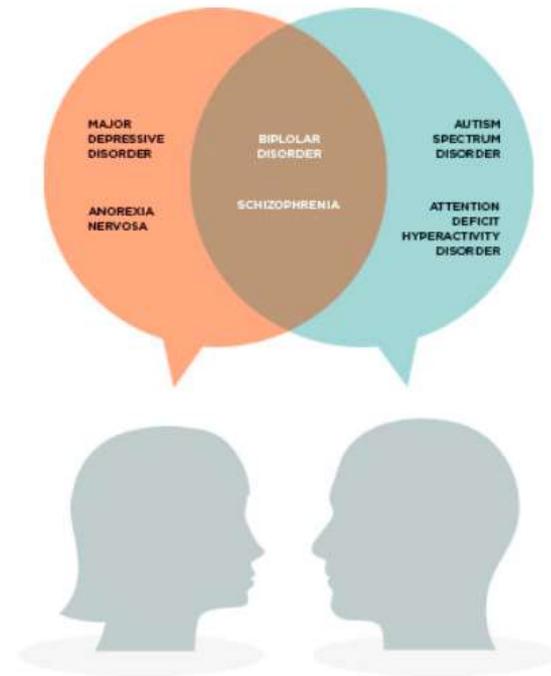
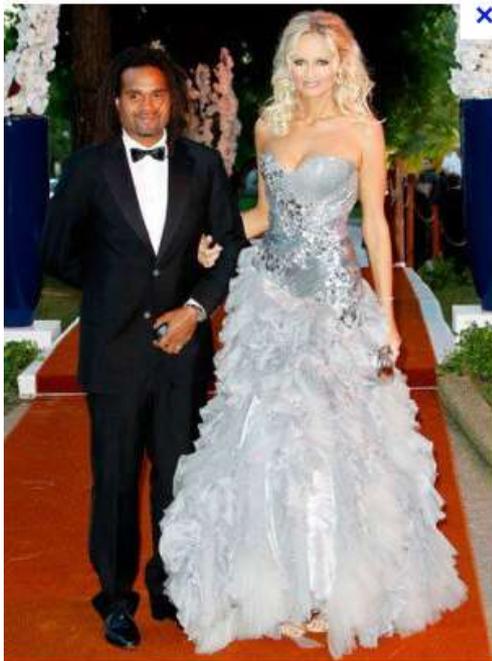
Séquence des gènes
(X & Y) (*Génétique*)

10^{-9-10} Expression des gènes
(tous) (*Epigénétique*)



Cf Téléscope

c'est autant déformer la réalité
de nier les différences que de les exagérer !



Féminisation/ masculinisation Féminité/Masculinité

Le cerveau est sexué avant l'apparition des gonades/hormones

10.5 day
> 50 genes
differentially expressed
between male and
female rat brains



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Molecular Brain Research 118 (2003) 82–90

MOLECULAR
BRAIN
RESEARCH

www.elsevier.com/locate/molbrainres

Research report

Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation

Phoebe Dewing^a, Tao Shi^{a,b}, Steve Horvath^{a,b}, Eric Vilain^{a,c,d,*}

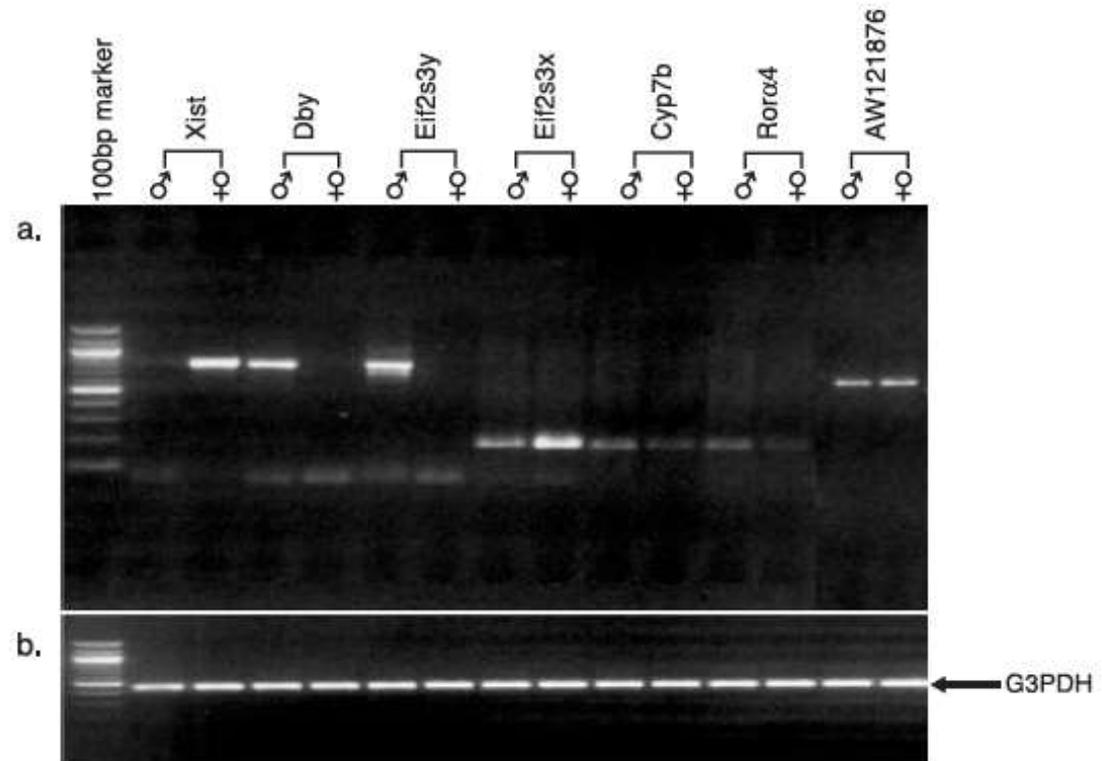
^aDepartment of Human Genetics, University of California, Los Angeles, CA, USA

^bDepartment of Biostatistics, University of California, Los Angeles, CA, USA

^cDepartment of Pediatrics and Mattel Children's Hospital, University of California, Los Angeles, CA, USA

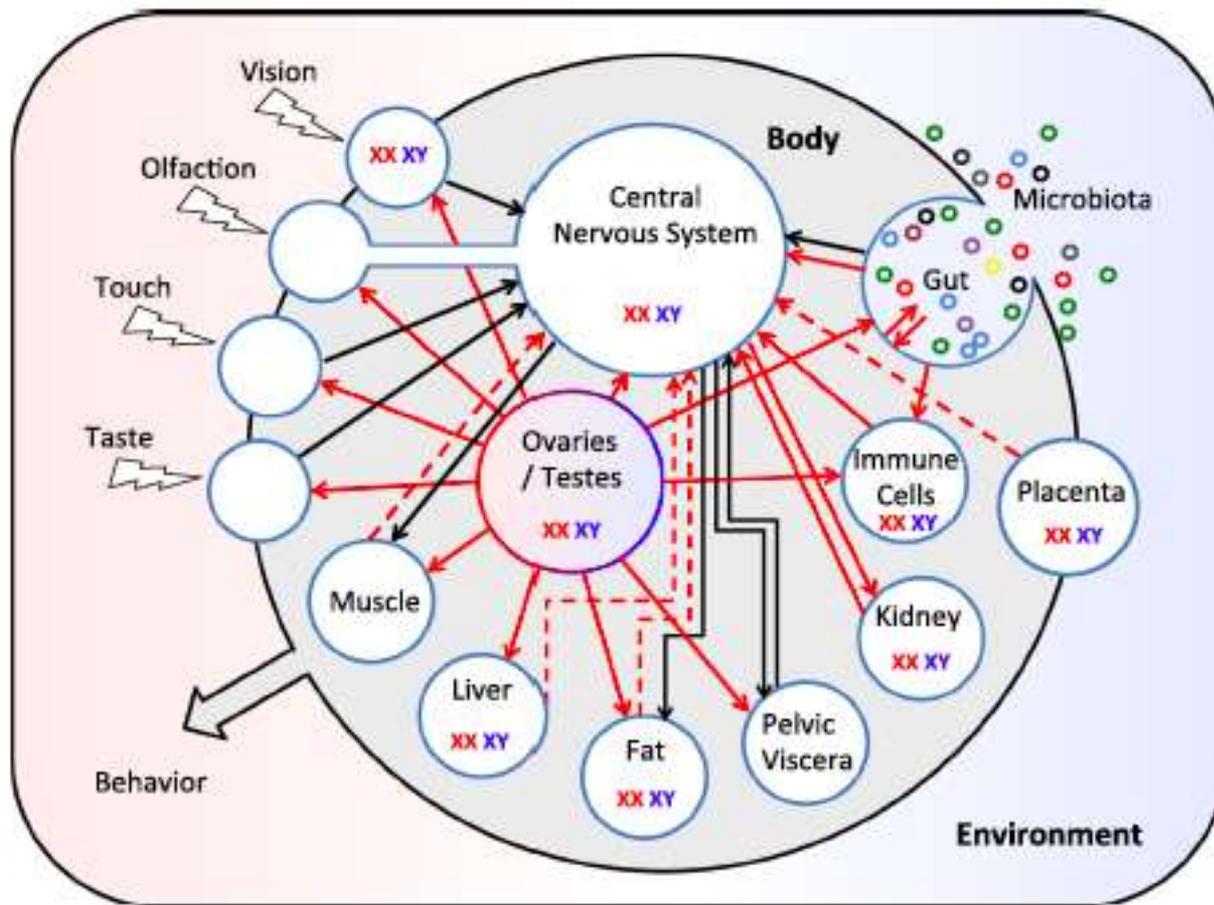
^dDepartment of Urology, University of California, Los Angeles, CA, USA

Accepted 31 July 2003

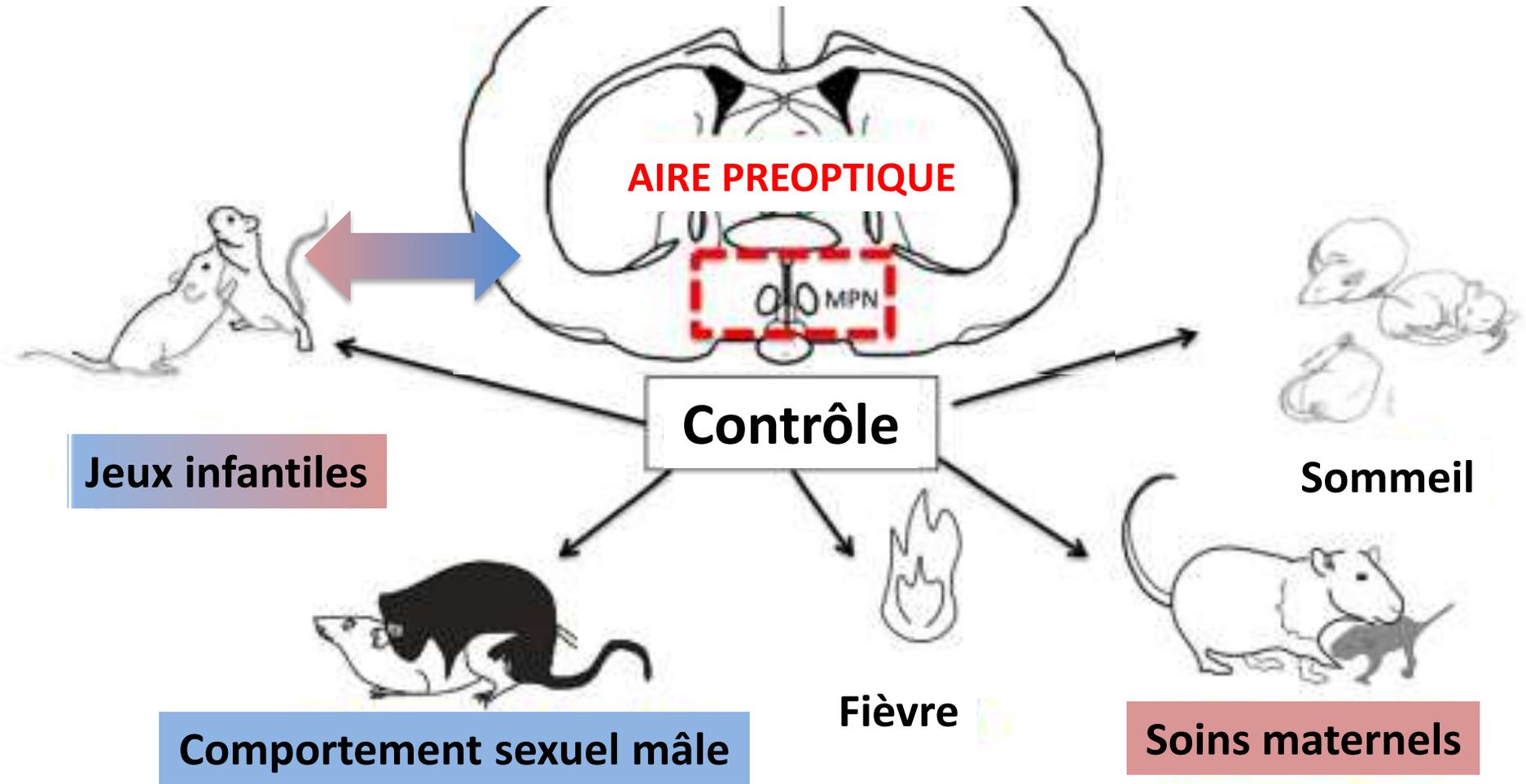


Différences liées au sexe dans le cerveau

Perspective au niveau du corps entier



Les jeux des enfants façonnent le cerveau selon le sexe

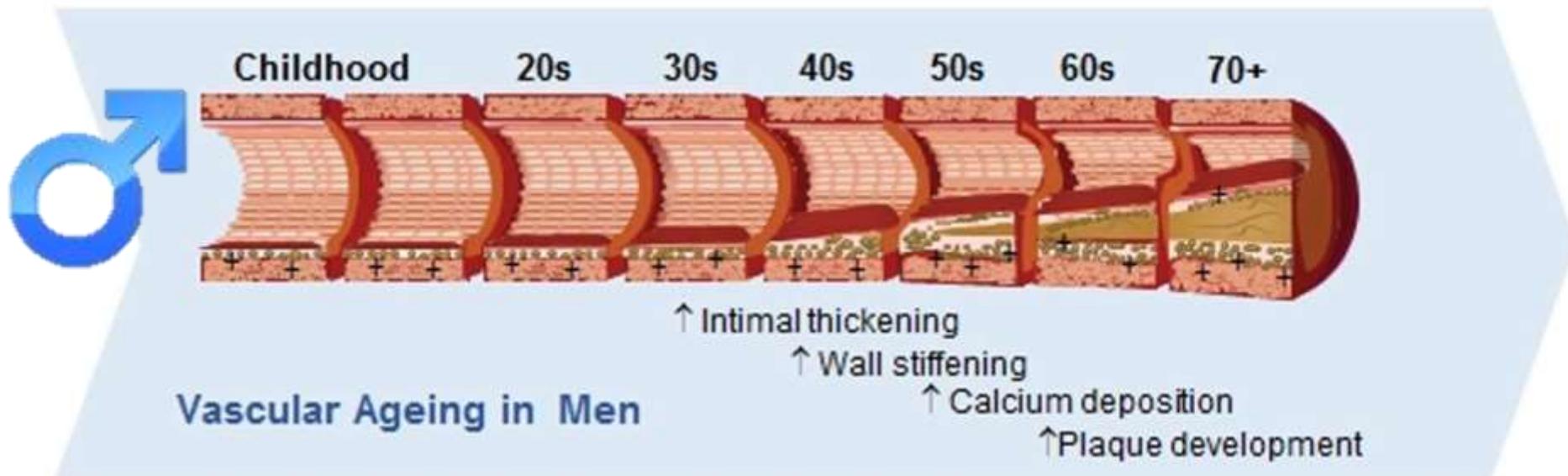
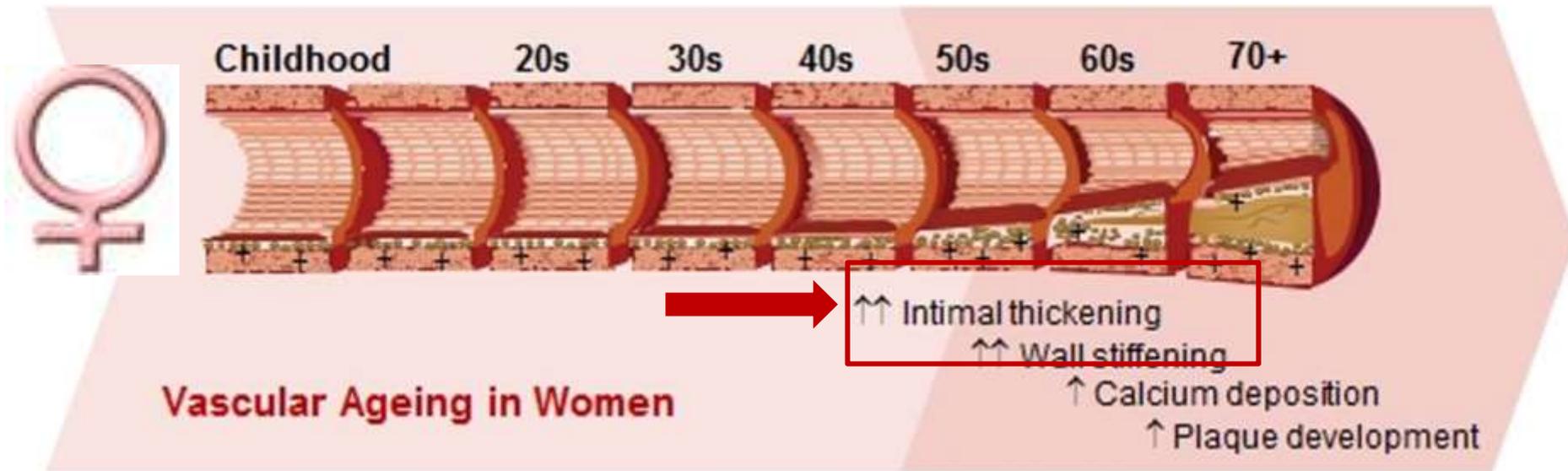


McCarthy & Wright

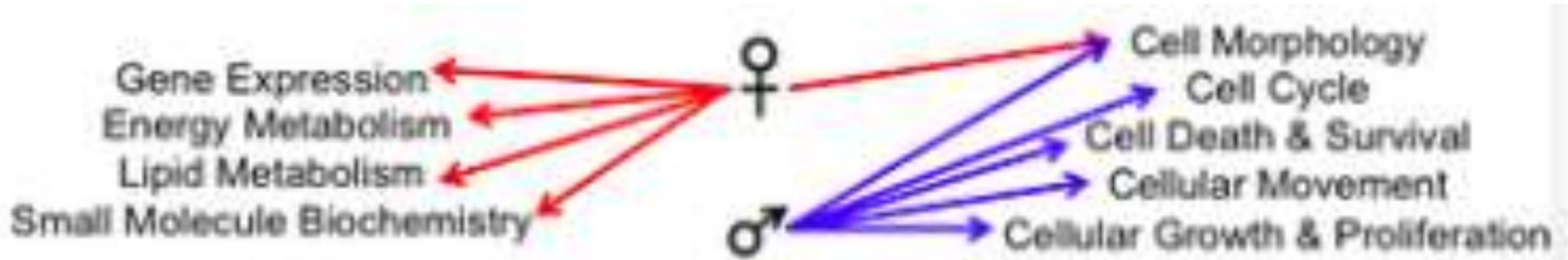
Convergence of Sex Differences and the Neuroimmune System in Autism Spectrum Disorder 2016

Quelle recherche ?:
Affections cardiovasculaires

Différences de profils de vieillissement vasculaire chez la femme et l'homme



La fonction contractile cardiaque et l'expression des gènes dépendent du sexe biologique



c

