

Altération de la méthylation de l'ADN

Vers une meilleure compréhension de l'anorexie

Par **Kathleen Couillard**

Plusieurs préjugés subsistent toujours au sujet de l'anorexie mentale. L'équipe du Dr Howard Steiger de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas s'est tournée vers l'étude des processus épigénétiques pour tenter d'expliquer le développement de cette maladie et pour permettre aux intervenants de mieux comprendre les jeunes femmes anorexiques.

Les résultats du Dr Steiger, publiés dans l'*International Journal of Eating Disorders*, sont les premiers à décrire à travers tout le génome l'état de méthylation de l'ADN chez des patientes atteintes d'anorexie. « Ce que nous avons démontré, c'est que la méthylation de l'ADN est altérée chez les gens atteints d'anorexie nerveuse », précise le Dr Steiger.



Dr Howard Steiger
Chef du programme des troubles de l'alimentation à l'Institut Douglas

« Paradoxalement, en développant une compréhension biologique de l'anorexie, on humanise notre façon de voir cette maladie. »

Deux groupes de gènes seraient particulièrement touchés : ceux impliqués dans le métabolisme et ceux liés au fonctionnement cérébral, psychologique et émotionnel. « Encore plus important, nous avons démontré une corrélation entre la durée de la maladie et le degré d'altération de la méthylation dans ces zones critiques de l'ADN », ajoute le Dr Steiger. Cela signifie que plus la maladie dure longtemps, plus elle s'ancre dans le génome. La méthylation anormale de l'ADN chez les patientes anorexiques pourrait donc expliquer comment la maladie peut devenir chronique chez certaines d'entre elles.

Qu'est-ce que l'épigénétique et la méthylation de l'ADN ?

L'épigénétique est l'étude des modifications chimiques que l'on trouve sur certains gènes d'un individu en réponse à des signaux dans son environnement, par exemple les hormones maternelles ou d'autres substances chimiques. Ainsi, l'exposition du fœtus à ces signaux pendant la grossesse pourrait provoquer des modifications sur son ADN. L'une de ces modifications, la méthylation, est l'ajout sur l'ADN de petites molécules appelées méthyles qui vont modifier l'expression des gènes.

Un nouveau modèle

« L'ancien modèle pour expliquer l'anorexie proposait que ces jeunes filles étaient capricieuses, bornées et manipulatrices », déplore le Dr Steiger. On prétendait également que leurs mères étaient parfois surprotectrices et trop impliquées. Selon les résultats du Dr Steiger, la trajectoire qui mène à un trouble alimentaire est beaucoup plus complexe. En effet, les altérations dans la méthylation observées par son équipe pourraient avoir plusieurs origines.

Le stress vécu pendant le développement embryonnaire pourrait en expliquer une partie. Avec la collaboration de Suzanne King, chercheuse aussi à l'Institut Douglas, il a étudié les comportements associés à l'anorexie chez les enfants du verglas. Cet épisode stressant pour leur mère était idéal pour analyser l'effet du stress pendant la grossesse sur le développement. « Ce que nous avons vu, c'est qu'à l'âge de 13 ½ ans, les enfants dont les mères avaient été exposées de façon importante au stress pendant leur troisième trimestre de grossesse

avaient plus de symptômes alimentaires », explique le Dr Steiger. Dans un contexte social où l'accent est mis sur la minceur, ces jeunes filles seraient donc plus susceptibles d'entreprendre un régime extrême. Cette restriction calorique excessive provoquerait à son tour des altérations à la méthylation de l'ADN, ce qui favoriserait la chronicité de la maladie.

Le nouveau modèle proposé par le Dr Steiger a l'avantage de blâmer beaucoup moins les jeunes filles et leur famille. Cela est particulièrement important puisque certaines études indiquent que les intervenants travaillant dans les unités psychiatriques ont tendance à avoir une attitude très négative envers les femmes atteintes d'anorexie nerveuse. Les travaux du Dr Steiger permettent d'offrir une autre perspective. « Ce ne sont pas des gens capricieux ou manquant de force de caractère qui développent des troubles de l'alimentation, insiste-t-il. Nos résultats expliquent pourquoi une personne peut devenir anorexique et pourquoi il lui est ensuite très difficile de s'en sortir. » ■

Sources

Booij, L., K.F. Casey, J.M. Antunes, M. Szyf, R. Joobert, M. Israel et al. « DNA methylation in individuals with anorexia nervosa and in matched normal-eater controls: A genome-wide study », *International Journal of Eating Disorders*, 23 mars 2015. [En ligne : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eat.22374/abstract>].

Entrevue avec le Dr Howard Steiger le 26 mai 2015.

Institut universitaire en santé mentale Douglas. « Anorexie mentale – L'importance de se faire soigner avant que l'anorexie ne devienne chronique » (communiqué), 8 février 2015. [En ligne : www.douglas.qc.ca/news/1322]

St-Hilaire, A., H. Steiger, A. Liu, D.P. Laplante, L. Thaler, T. Magill et al. « A prospective study of effects of prenatal maternal stress on later eating-disorder manifestations in affected offspring: Preliminary indications based on the project ice storm cohort », *International Journal of Eating Disorders*, vol. 48, n° 5, juillet 2015, p. 512-516.

LE PANCRÉAS ARTIFICIEL

Une solution aux hypoglycémies nocturnes

Chez les patients atteints de diabète de type I, 75 % des hypoglycémies surviennent la nuit. Selon une équipe de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, le pancréas artificiel à double hormone pourrait bien être le traitement le plus efficace pour diminuer la fréquence de ces incidents. Ces résultats ont été publiés dans le journal *The Lancet Diabetes and Endocrinology*.

Les pompes à insuline actuellement sur le marché permettent d'injecter de l'insuline de façon continue. Leur dosage doit être réglé par le patient en fonction de sa glycémie. « Le pancréas artificiel prend le contrôle de la pompe et l'ajuste toutes les dix minutes selon les profils glycémiques obtenus par le

lecteur posé sur la peau », explique le Dr Rabasa-Lhoret, chercheur principal du projet. « L'objectif est de simplifier et d'automatiser le contrôle de la glycémie. »

Son équipe n'est pas la seule à travailler sur le pancréas artificiel. « Les autres ont développé soit la version simple hormone, soit la version double hormone, explique-t-il. Notre marque de fabrique, c'est d'avoir les deux. Nous pensons que pour savoir quelle version développer, il faut pouvoir les comparer face à face. » C'est ainsi que son équipe a évalué l'efficacité de trois traitements : la pompe à insuline traditionnelle, le pancréas artificiel à simple hormone (insuline) et le pancréas artificiel à double hormone (insuline/glucagon). Leur



Dr Rémi Rabasa-Lhoret
Endocrinologue, Institut
de recherches cliniques
de Montréal

« Contrôler le diabète uniquement avec une pompe à insuline, c'est comme conduire une voiture avec la pédale d'accélérateur seulement. Ce que le glucagon apporte, c'est la capacité d'avoir une pédale de frein, c'est-à-dire une "anti-insuline" qui permet de faire remonter la glycémie. »

étude, réalisée auprès de 33 enfants âgés de 9 à 17 ans, démontre que le pancréas artificiel utilisant l'insuline et le glucagon réduit huit fois les cas d'hypoglycémie nocturne alors que celui avec insuline les réduit quatre fois seulement.

Ce meilleur contrôle glycémique aurait de nombreux avantages pour la santé des patients. « Le pancréas artificiel réduit à la fois les hypoglycémies et les hyperglycémies. À court terme,

QUARISMA

De meilleurs soins en salle d'accouchement

Au Québec et dans le monde entier, le nombre de césariennes augmente. Lorsque ces interventions ne sont pas requises médicalement, elles comportent des risques pour le bébé et la mère et entraînent des coûts plus élevés pour le système de santé. Grâce au programme QUARISMA, Nils Chaillet et son équipe ont permis une diminution relative de 8 % du taux de césarienne dans seize hôpitaux québécois. Ces résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*.

« Avec QUARISMA, nous avons demandé aux médecins de réviser leur pratique pour déterminer si certaines césariennes ou certaines

interventions pourraient être évitées », explique Nils Chaillet. Les professionnels des hôpitaux participants ont donc reçu une formation donnée par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC). Un processus d'audit a également été mis en place dans chaque hôpital pour évaluer si les césariennes réalisées étaient nécessaires et pour émettre des recommandations au besoin.

Améliorer les pratiques

En plus d'avoir un impact sur les taux de césarienne, QUARISMA a contribué à améliorer les pratiques en obstétrique. En effet, sur 100 000 accouchements par année, le programme QUARISMA préviendrait



Nils Chaillet
Professeur subventionné au Département d'obstétrique et gynécologie de la Faculté de médecine de l'Université Laval

« Dans les formations, ce ne sont pas les gros problèmes qui étaient oubliés, mais plutôt des choses pointues que les médecins ne faisaient pas de manière standardisée. La formation a donc permis d'uniformiser les pratiques. »

non seulement 2 300 césariennes, mais aussi 1 100 accouchements vaginaux assistés, 4 500 inductions et plus de 800 morbidités néonatales majeures. Les effets mesurés étaient également différents selon le type de grossesse. « Chez les femmes à faible risque de complications, nous avons obtenu une diminution relative d'environ 20 % des césariennes, affirme Nils Chaillet. Chez les femmes poursuivant des grossesses à risque, les césariennes n'étaient

cela pourrait réduire les malaises, les séjours à l'urgence, le stress, le coma, les convulsions et, à long terme, le risque de cécité, d'hémodialyse, d'amputation et de complications cardiovasculaires », espère le chercheur.

Quand ?

Si le glucagon améliore effectivement le contrôle de la glycémie, il demeure cher et complexe à utiliser. Le Dr Rabasa-Lhoret estime donc que le défi des prochaines années sera de mesurer les bénéfices obtenus par l'ajout du glucagon, mais aussi la complexité supplémentaire que son utilisation introduit. Selon le chercheur, le pancréas artificiel à double hormone pourrait être réservé à des patients en particulier, comme ceux qui ont perdu la capacité de sentir les symptômes d'hypoglycémie.

L'utilisation du pancréas artificiel représentera également un défi pour le système de santé, croit-il. « La pompe à insuline elle-même amène beaucoup de complexité en matière d'organisation. À l'Institut de recherches cliniques de Montréal, les infirmières jouent d'ailleurs un rôle majeur pour ajuster les doses et gérer l'équipement. »

Selon le Dr Rabasa-Lhoret, le pancréas artificiel devrait être disponible pour les patients dans cinq à sept ans. ■■ **K.C.**

Sources

Entrevue avec le Dr Rémi Rabasa-Lhoret le 21 août 2015.

Haidar, A., L. Legault, L. Matteau-Pelletier, V. Messier, M. Dallaire, M. Ladouceur et al. « Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial », *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 3, n° 8, août 2015p. 595-604.

pas nécessairement évitées, mais la morbidité néonatale sévère diminuait de beaucoup. »

Selon le chercheur, la formation offerte par la SOGC permet de diminuer l'hétérogénéité dans la pratique. Mais à elle seule, la formation ne suffit pas. « La formation donne les meilleures évidences, mais encore faut-il que tout le monde y croit et les applique, souligne Nils Chaillet. C'était intéressant de demander aux professionnels d'évaluer la pratique dans leur hôpital parce qu'ils réalisaient alors qu'il y avait des problèmes qui nécessitaient une intervention. Souvent, les solutions étaient déjà presque toutes trouvées. Il fallait seulement identifier le problème pour les implanter. »

Nils Chaillet et son équipe travaillent maintenant à rendre le programme accessible à l'ensemble du Québec de même qu'au Canada et ailleurs en Amérique du Nord. « Nous avons développé le programme QUARISMA Plus. Il s'agit du programme de formation donné au début de l'étude, mais nous y avons intégré les changements et l'expertise générés par les hôpitaux participants. »

QUARISMA Plus devrait être disponible pour tous les hôpitaux qui participent au programme AMPRO (Approche multidisciplinaire en prévention des risques obstétricaux) cet automne. ■■ **K.C.**

Sources

Chaillet, N., A. Dumont, M. Abrahamowicz, J.-C. Pasquier, F. Audibert, P. Monnier et al. « A cluster-randomized trial to reduce cesarean delivery rates in Quebec », *New England Journal of Medicine*, vol. 372, n° 18, 30 avril 2015, p. 1710-1721.

Entrevue avec Nils Chaillet le 24 juillet 2015.