



Risque et vulnérabilité du bébé : comment intégrer en clinique la complexité des découvertes épigénétiques ?

Lisa Ouss

DANS **CONTRASTE** 2024/2 n° 60 , PAGES 23 À 37

ÉDITIONS **ÉRÈS**

ISSN 1254-7689

DOI 10.3917/cont.060.0023

Date de mise en ligne : 25/09/2024

Article disponible en ligne à l'adresse

<https://shs.cairn.info/revue-contraste-2024-2-page-23?lang=fr>



Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...
Scannez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.



Distribution électronique Cairn.info pour érès.

Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur [cairn.info/copyright](https://shs.cairn.info/copyright).

Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.

Risque et vulnérabilité du bébé : comment intégrer en clinique la complexité des découvertes épigénétiques ?

Lisa Ouss

Résumé

Les données épigénétiques bouleversent des notions qui sous-tendent les pratiques de la petite enfance et nous obligent à questionner certaines de nos actions. Les termes de *vulnérabilité* et de *risque* sont souvent évoqués par les professionnels pour décrire leurs inquiétudes concernant certains bébés, sans que cependant ces notions ne soient bien distinguées. Nous définirons chacun de ces termes. Nous développerons ensuite ce qu'est l'épigénétique, et le DOHAD (*developmental origins of health and disease*), en reliant ces notions avec notre regard de clinicienne en psychopathologie. Nous proposerons ensuite une série de questions conceptuelles et pratiques posées à notre pratique clinique : quand le « précoce » commence-t-il ? Ne devons-nous pas réviser la notion d'après-coup à l'éclairage des phénomènes d'effacement et/ou de persistance des traces épigénétiques parentales ? Nous définirons ensuite l'exposome, et finirons sur

Lisa Ouss, *pédopsychiatre, psychothérapeute, hôpital Necker-Enfants malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, lisa.ouss@aphp.fr*

des questions cliniques. La dimension épigénétique nous amène à inverser la logique de la prédiction, pour ouvrir aux possibles du développement. La position du psychopathologue, clinicien du bébé, est cruciale par sa double spécificité du précoce et de l'intervention sur l'environnement social premier, qui doit être au service de l'enfant, et non seulement sur sa condition d'existence d'être néotène.

Mots-clés

Risque, vulnérabilité, épigénétique, génétique, développement, prédiction.

Les termes de *vulnérabilité* et de *risque* sont souvent évoqués par les professionnels pour décrire leurs inquiétudes concernant certains bébés, sans que cependant ces notions ne soient bien distinguées.

Le risque est défini par un « danger éventuel, plus ou moins prévisible, inhérent à une situation ou à une activité » ou une « éventualité d'un événement futur, incertain ou d'un terme indéterminé, ne dépendant pas exclusivement de la volonté des parties et pouvant causer la perte d'un objet ou tout autre dommage¹ ». Cette notion comprend celles de danger, d'incertitude, de contextualisation, de dommage.

La vulnérabilité renvoie étymologiquement au sujet « qui peut être blessé », « touché », « facilement atteint ou attaqué », « exposé ». Il comprend les notions d'exposition, d'attaque, par des événements surtout externes. Les géographes distinguent l'aléa (phénomène naturel ou technologique plus ou moins probable sur un espace donné), la vulnérabilité (niveau d'effet prévisible de ce phénomène sur des enjeux humains), et le risque (probabilité d'occurrence de dommage compte tenu des interactions entre aléas et vulnérabilité), qui serait le résultat d'un aléa qui croiserait la vulnérabilité.

Si le sens commun permet de cerner les aléas et les vulnérabilités les plus fréquentes et prises en compte dans le champ du développement de l'enfant, les notions d'épigénétique et d'exposome éclairent avec une complexité croissante ce que nous pensions savoir, exacerbant notamment la notion d'incertitude malgré la multiplication des interventions

1. CNRTL : Centre national de ressources textuelles et lexicales.

« *evidence based* ». Il est donc difficile de se repérer dans cet environnement scientifique mouvant, aux données exponentielles, dont Barabási disait que « plus nous en savons sur le fonctionnement des gènes individuels, les banques de neurones, moins nous comprenons le système comme un tout. En conséquence, un nombre croissant de grandes questions de la science contemporaine viennent du même problème : nous avons atteint les limites du réductionnisme » (Barabási et coll., 2011).

Cet article propose non pas d'exposer tous les apports de l'épigénétique dans notre clinique, ni toutes les dernières avancées dans ce domaine, mais de réfléchir sur ce que ces connaissances en épigénétique, lues par des cliniciens, permettent, ou pas, de changer dans notre compréhension de la vulnérabilité, du risque de troubles précoces de l'enfant, et dans la manière dont nous pouvons y répondre.

L'épigénétique : c'est quoi ? Une vertigineuse traversée

L'épigénétique (contraction d'*épigenèse* et de *génétique*) est la discipline de la biologie qui étudie la nature des mécanismes modifiant de manière réversible, transmissible (lors des divisions cellulaires) et adaptative l'expression des gènes, sans en changer la séquence nucléotidique (ADN). Alors que la génétique correspond à l'étude des gènes, l'épigénétique s'intéresse aux phénomènes qui influent sur la manière dont ces gènes sont susceptibles d'être utilisés par une cellule. L'épigénétique n'est pas un processus fixe, mais une force active de la variation phénotypique. L'épigénétique porte la notion de mémoire d'un événement, lui imprime son caractère évolutif, même lorsque le stimulus initial a disparu. La métaphore suivante est souvent utilisée : la génétique correspond à l'écriture des informations, l'épigénétique à leur lecture.

Certains effets épigénétiques sont bien connus en zoologie : le statut reproductif des abeilles dépend de leurs conditions d'alimentation au stade larvaire. Ces modifications, qui aboutissent à l'expression ou la mise en silence d'un gène, s'effectuent essentiellement par deux

variables : 1) les régulateurs transcriptionnels (qui permettent la copie du code génétique de l'ADN en ARN) et 2) l'état de compaction de l'ADN. Les histones forment une « bobine » autour de laquelle vient s'enrouler l'ADN, dont chaque boucle avec un complexe de 8 histones forme un nucléosome. La modification de conformation spatiale de l'histone va déterminer la capacité des facteurs de transmission à moduler l'expression des gènes sous l'effet de phénomènes chimiques comme la méthylation, l'acétylation, la phosphorylation..., autant de marques épigénétiques. Mais l'expression d'un gène peut également être régulée par une modification chimique directe de l'ADN par méthylation.

Ces modifications épigénétiques ont été montrées chez la souris (Meaney, 2001). Meaney a modifié génétiquement des souris, ce génotype aboutissant à un phénotype de comportements maternels altérés (mauvais léchage des petits). En échangeant les portées de souriceaux entre une mère génétiquement modifiée et « mauvaise lécheuse » avec les portées d'une mère « bonne lécheuse », il a montré que le phénotype, c'est-à-dire le comportement des souris, était déterminé par la manière dont elles avaient été léchées, et non pas par leur bagage génétique, et que ce comportement était transmis aux générations ultérieures. La méthylation de l'ADN ou de l'histone (marque épigénétique) a imprimé le signal maternel (mère bonne lécheuse) dans le génome des descendants, en produisant des variations stables de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes qui sont impliqués dans la régulation du stress.

Quelles conséquences des modifications épigénétiques ? **Le DOHAD (*developmental origins of health and disease*)**

Ce concept a été développé à partir de la notion de programmation fœtale (Barker et Osmond, 1986). L'environnement dans lequel se trouve l'individu au cours de son développement précoce (périodes préconceptionnelles, *in utero* et postnatale précoce) peut avoir des conséquences importantes sur sa santé, au cours de sa vie adulte, conduisant à des maladies chroniques non transmissibles, résultant

d'une combinaison de facteurs génétiques, physiologiques, environnementaux et comportementaux, telles que les maladies métaboliques (hypertension, diabète, obésité).

La théorie de la « réponse adaptative prédictive » postule que l'environnement prénatal (comme l'obésité, ou la dénutrition maternelle) affecte la trajectoire de développement pour adapter la physiologie du futur individu adulte à cet environnement. Le corollaire est qu'une modification postnatale de l'environnement, même vertueuse, peut produire des effets délétères par la non-adaptation de la physiologie du bébé à ce nouvel environnement, en raison du conditionnement par l'environnement prénatal.

Mais les choses sont plus complexes. Chez les mammifères, il y a surtout deux phases où l'épigénome s'efface puis se rétablit : la gaméto-génèse (soumise aux influences de l'environnement pour les deux parents) et le développement embryo-fœtal, qui se décompose en trois étapes (Safi-Stibler et Gabory, 2020) :

- l'embryon préimplantatoire (où s'opère un effacement de l'identité de la gamète, pour donner la possibilité de former tous les types de cellules du corps humain) (influences des deux parents). Pendant cette période, s'opère une « dédifférenciation » de l'identité gamétique vers la totipotence, qui permet à la cellule gamétique de donner naissance à n'importe quelle autre cellule, par déméthylation, c'est-à-dire un effacement des traces épigénétiques parentales. Il existe cependant des régions réfractaires à l'effacement, qui conservent des traces parentales. L'épigénome subit une restructuration complète, il s'agit donc d'une fenêtre critique de vulnérabilité aux changements environnementaux ;
- l'organogenèse et la croissance fœtale (influences maternelles). Il s'agit d'une période de différenciation tissulaire et des organes, sous le contrôle du placenta, période essentielle pour le développement ultérieur de maladies cardiovasculaires ;
- la période postnatale (influences de la mère et du père) où, pendant la différenciation cellulaire, l'épigénome s'écrit dans chaque cellule pour permettre l'acquisition d'un profil d'expression spécifique, et

une identité cellulaire. C'est la période de maturation des organes, de transition nutritionnelle de l'alimentation ombilicale à l'alimentation orale. Le système nerveux subit un développement et une maturation remarquables, liés aux soins parentaux et à l'environnement social.

Il existe donc un dimorphisme sexuel de l'héritabilité non génétique. Mais ce dimorphisme se joue aussi à d'autres niveaux. Dès la conception, les gamètes délivrent (Safi-Stibler et Gabory, 2020) le patrimoine génétique, l'ADN, soit le génome de l'embryon, des deux parents ; des épigénomes et ARN paternels et maternels différents ; des protéines, et des mitochondries, mais uniquement maternelles.

Les informations épigénétiques, véhiculées par les modifications protéiques, métaboliques, associées aux expositions antérieures des parents à des facteurs environnementaux, quelle que soit leur nature (l'état physiopathologique, l'âge, la classe sociale, l'éducation, le poids de naissance, l'expérience...), sont donc transmises au fœtus. L'hypothèse que des impacts environnementaux ayant touché les parents plusieurs années avant la conception de l'enfant, réfractaires à l'effacement, pourraient être à l'origine de réponses transgénérationnelles chez la descendance est donc plausible. Enfin, la place du microbiote, transmis de la mère aux enfants et présent de la naissance à l'âge adulte, est de plus en plus étudiée dans le DOHAD.

La question est de savoir si ces phénomènes épigénétiques consistent en une programmation, ou un conditionnement. L'environnement précoce ne conduirait pas à un phénotype lui-même, mais augmenterait la sensibilité de l'individu à des influences ou agressions environnementales : il s'agit plus d'une vulnérabilité, d'un « conditionnement », qui attend l'aléa, plutôt que d'une « programmation » (Hanson et Gluckman, 2014).

Ces phénomènes épigénétiques semblent également dépendre d'« horloges épigénétiques ». L'épigénome évolue au cours de la vie de l'individu : certains sites se méthylent de plus en plus avec les années, d'autres se déméthylent de plus en plus. À partir des profils de méthylation, il est donc possible de prédire « l'âge épigénétique »

de l'individu. Le rythme de cette horloge est variable selon les individus et selon leurs expériences, parfois accéléré, ce qui est associé à un risque accru de maladies chroniques et de mortalité (Horvath et Raj, 2018).

Quelles implications conceptuelles et pratiques ?

Ce bref et réducteur rappel des phénomènes épigénétiques nous amène à des questions majeures pour les professionnels du développement précoce de l'enfant. Nous développerons plusieurs points, mais à ce stade de connaissances transmissibles aux cliniciens, il s'agit plus de questions, éthiques pour certaines, que de réponses.

Quand le « précoce » commence-t-il ?

Intervenir précocement, et de manière à privilégier une synchronie parents/enfant, est un leitmotiv des interventions précoces. Cette dimension temporelle guide le travail de prévention et organise la réponse à la vulnérabilité. La question de la temporalité est bien illustrée par les périodes critiques. Une période critique fait référence à une période finie au cours de laquelle l'expérience fournit des informations essentielles au développement normal et modifie les performances de manière permanente (Knudsen, 2004). Si les expériences essentielles à la spécialisation corticale ne se produisent pas pendant cette période, le fonctionnement des aires corticales affectées à la compétence particulière sera altéré, sans plasticité résiduelle. Une période sensible fait référence à une période au cours de laquelle l'effet de l'expérience sur le cerveau est particulièrement fort pendant une période limitée du développement. Si les expériences essentielles à la spécialisation corticale ne se produisent pas, il peut être difficile de réorienter le développement selon une trajectoire typique ; la plasticité existe mais dans une mesure limitée. Ces deux concepts renvoient à deux mécanismes. Les mécanismes d'attente d'expérience (Greenough et coll., 1987) facilitent le codage biologique de stimuli environnementaux attendus pendant des fenêtres de développement contraintes, tandis que les

stimuli dépendant de l'expérience sont des processus idiosyncrasiques qui facilitent l'apprentissage tout au long de la vie sans contraintes ontogénétiques.

Ce que nous savons mieux maintenant (Reh et coll., 2020), c'est que : 1) ces fenêtres se produisent pour des domaines distincts et à des moments différents au cours du développement ; 2) l'expérience attendue doit coïncider avec la période critique pour que chaque circuit se produise ; 3) la plasticité est régulée à plusieurs échelles de temps au cours du développement et inclue différents processus échelonnés dans le temps : « 1) des changements rapides, d'instant en instant, dans la physiologie des circuits ; 2) des événements moléculaires progressifs contrôlant la maturation des circuits corticaux dictant le début et la fermeture des périodes critiques au début de la vie ; et 3) les modifications épigénétiques au cours de la vie (ou entre les générations) qui fixent le niveau de plasticité de base » (*ibid.*). Les influences environnementales précoces impliquent donc une chronodépendance complexe du développement de l'enfant, qui ouvre des possibilités, si la stimulation est suffisante pendant ces périodes critiques. De plus, les périodes critiques sont des processus de régulation qui réduisent la vulnérabilité future à l'adversité, car les expériences survenant après des périodes critiques ont moins d'impact sur les circuits cérébraux (Takesian et Hensch, 2013). D'un autre côté, une adversité précoce peut modifier les processus de périodes critiques, y compris leur moment d'apparition et de fermeture, et, lorsqu'elle survient pendant cette période, elle a des effets durables sur le développement du cerveau.

Ce que nous nommons « précoce » en clinique s'avère donc encore plus précoce, et la fenêtre d'intervention parfois plus brève que prévu. Les événements antéconceptionnels, ou survenant pendant la brève période de l'embryon préimplantatoire, de quelques jours, ont une importance fondamentale et créent une dépendance temporelle diachronique. Mais, en plus de cette dépendance, existent des temporalités synchroniques : les rythmes (circadiens), la synchronie au sein même d'un sujet (l'importance des oscillations cérébrales...), entre deux « organismes » (le bébé et son partenaire : synchronie interactive...). Nos interventions

devraient être ciblées en fonction de ces déterminants temporels, en les connaissant et les respectant. Sur le plan synchronique, nous connaissons bien désormais l'importance de respecter les rythmes du bébé et de ses partenaires. Mais, sur le plan diachronique, doit-on envisager des interventions précocissimes ? Si la période implantatoire, et parfois préimplantatoire (quand décide-t-on de « faire » un bébé ?), n'est pas déterminée dans la conception « naturelle », devons-nous en cas de procréation médicalement assistée « calculer » un risque, comme recommander des aménagements nutritionnels maternels préconceptionnels afin de diminuer le risque de maladies métaboliques ? Pourrait-on envisager un scénario dystopique où le « choix » du partenaire de procréation se ferait de manière « optimale » pour obtenir les « meilleures » influences épigénétiques antéconceptionnelles de l'enfant ? Dans certains pays, des « catalogues » décrivant les particularités phénotypiques des donneurs et donneuses sont déjà à disposition au choix des parents en attente de gamètes : à quand les inscriptions épigénétiques ?

La notion de « chrono-interventions » ou « chrono-préventions » est-elle à développer, au risque d'une « normalisation », d'actions potentiellement anxiogènes, et de risque développemental lié à une forme « d'optimisation » environnementale ?

Effacement ou persistance des traces parentales ? Une révision de la notion d'après-coup

Le jeu entre effacement et réinscription des traces est un jeu complexe et subtil. Les traces épigénétiques parentales sont effacées lors de la phase postfécondation, sauf... certaines : lesquelles ? Sont-elles choisies de façon aléatoire ? Programmée ? Quels mécanismes conditionnent l'ouverture aux possibles de l'environnement ? Enfin, pour les enfants en difficulté développementale, les modifications épigénétiques sont-elles de même nature quand le patrimoine génétique est porteur d'une pathologie du développement ? Les notions de risque et de vulnérabilité ont donc évolué, et évolueront encore certainement avec l'avancée

des connaissances en épigénétique, nous obligeant à réviser aussi nos modèles d'intervention. Nous avons déjà évolué, passant de la notion de risque à celle de « sensibilité au contexte ». En effet, dans les modèles du stress, nous connaissons bien l'effet curvilinéaire du stress. Le stress à petites doses a un effet adaptatif sauf pour certaines personnes très sensibles au stress ; il a un effet moyen à moyennes doses, et désorganisant à fortes doses, donnant à la courbe dose/effet une allure curvilinéaire. Ce modèle a évolué vers un effet différent du stress selon l'équipement neurobiologique (« *diathesis stress* ») : la réponse au stress dépend de l'équipement génétique, notamment celui codant pour les récepteurs à la sérotonine et la dopamine, pour ensuite évoluer vers la notion de sensibilité différentielle (Belsky et Pluess, 2009 ; Boyce et Ellis, 2005), qui postule un effet variable selon, à la fois, le bagage génétique et la nature de l'événement : puisqu'un organisme est sensible aux événements extérieurs, il doit l'être aussi aux événements positifs. Enfin, la notion de « *vantage sensitivity* » postule un effet positif plus marqué pour les événements positifs (Pluess et Belsky, 2013), selon le bagage génétique ; même si ces modèles se sont révélés moins robustes par la suite. Nous voyons donc comment l'interaction entre prédisposition et environnement s'organise selon une interpénétration des temporalités successives et des « lieux » ou « territoires » déterminés par les fonctions apparaissant lors du développement, et leur soubassement neurobiologique. Un événement peut donc avoir des effets en cascade en plusieurs temps.

La notion « d'après-coup » s'en trouve modifiée. Il s'agit d'un concept psychanalytique qui désigne le remaniement par le psychisme d'événements passés, qui ne reçoivent tout leur sens et toute leur efficacité que dans un temps postérieur à leur première inscription, et qui mêlent selon Laplanche « une conception de la temporalité et de la causalité psychiques » (Laplanche et coll., 1967). Freud² écrivait : « [...] Je travaille sur l'hypothèse que notre mécanisme psychique s'est établi par stratification : les matériaux présents sous forme de traces mnésiques subissent

2. Dans *Vocabulaire de la psychanalyse*, Laplanche et Pontalis, entrée : « après coup ».

de temps en temps, en fonction de nouvelles conditions, une *réorganisation*, une *réinscription* » (*ibid.*). Existerait-il une épigénétique de la réalité psychique, ou ce concept comprend-il de manière implicite et visionnaire une conception des modifications épigénétiques ? L'après-coup comprend-il aussi l'inscription des traces des générations précédentes ?

L'exposome, contexte logique des influences épigénétiques

De ces constats a été développé le concept holistique d'exposome, désignant « la totalité des expositions auxquelles un individu est soumis de la conception à la mort. C'est une représentation complexe et dynamique des expositions à laquelle une personne est sujette tout au long de sa vie, intégrant l'environnement chimique, microbiologique, physique, récréatif, médicamenteux, le style de vie, l'alimentation, ainsi que les infections³ ».

Il a été inscrit dans la Constitution française en 2005 le « droit de vivre dans un environnement équilibré et favorable à la santé ». Puis, plus spécifiquement, le paradigme de l'exposome a été inscrit dans la loi Touraine de santé publique en 2016, qui inscrit « la surveillance et l'observation de l'état de santé de la population et l'identification de ses principaux déterminants, notamment ceux liés à l'éducation et aux conditions de travail. L'identification de ces risques s'appuie sur le concept d'exposome, entendu comme l'intégration de l'ensemble des expositions sur la vie entière, expositions qui peuvent jouer un rôle sur la santé humaine ». Cette discipline mobilise de nombreuses autres disciplines : génomique, épigénétique, protéomique, métabolomique, sciences biomédicales, mais aussi épidémiologie, statistiques, sciences humaines et sociales, écologie, sociologie, anthropologie...

Les études sur l'exposome, particulièrement difficiles à mener, posent des questions spécifiques. L'exposition entraîne-t-elle des changements

3. Christopher Paul Wild, 2005, cité par B. Jegou, 2020, dont nous reprendrons dans cet article des informations princeps.

épigénétiques conduisant au phénotype, ou modifie-t-elle le phénotype *via* un autre mécanisme, conduisant à son tour aux changements épigénétiques observés ? Si des périodes sensibles et des périodes critiques ont été définies, existe-t-il des fenêtres d'insensibilité à ces facteurs ? Sont-elles alors déterminées par le début et l'arrêt des périodes sensibles, ou sous influence elles-mêmes de l'horloge épigénétique ? Ces actions épigénétiques de l'environnement sont-elles valables dans tous les types de cellules au sein d'un même tissu ou organisme, dans différentes régions génomiques au sein d'une même cellule, ou chez différents individus dans une même population ? L'exposome est-il forcément « externe », ou existe-t-il une exposition « interne », conditionnée par exemple par la manière dont un sujet transforme une même « quantité de stress » en fonction de son bagage psychique ?

Cette notion implique surtout l'incorporation du biologique au social : l'exposition ou l'aléa n'est pas le même selon le contexte de vie du sujet, son sexe, mais aussi son genre et la place genrée (comme le différentiel de salaire à travail égal selon le genre par exemple...). Ceci implique bien évidemment de définir ce qu'est l'environnement, et les séquences temporelles de variation de l'environnement. La notion de « *lifecourse* » ou « vie durant », souvent employée, ne reflète pas toutes les périodes possibles d'influences, car elle ne part pas de la conception, encore moins de l'antéconceptionnel, mais de la naissance, césure biologique claire mais dont on a vu qu'elle ne conditionne qu'une partie des influences épigénétiques.

Quelles implications cliniques ?

Ce vertige à l'évocation de champs encore insuffisamment connus pose au clinicien des questions fondamentales. Existe-t-il une possibilité de réversibilité du phénotype et jusqu'où, notamment chez les enfants handicapés ? Nos interventions doivent-elles être proposées à l'individu lui-même ou devons-nous proposer une modification de l'environnement de l'individu ? Serait-il possible d'éviter l'établissement d'un épigénotype délétère chez la progéniture, empêchant ainsi le développement d'une pathologie, en ciblant l'intervention chez les parents ?

Mais, si oui, cela veut-il dire qu'il nous faut avoir des modèles prédictifs ? Ces modifications et ces interventions sont-elles valides même chez les enfants en grande difficulté développementale ou génétique ? Nos interventions s'inscrivant elles-mêmes comme actrices du changement épigénétique, leur action se fait-elle par influence directe sur le phénotype, ou sur la réponse épigénétique ? Si cette dernière option est la bonne, doit-on juger rapidement de l'effet d'une intervention, ou ne faudrait-il pas l'évaluer à distance de l'action elle-même, ou évaluer les cascades développementales et leurs résultats, alors que l'on sait que la plupart des évaluations des actions thérapeutiques n'évaluent que l'effet immédiat (ou rapide) sur le phénotype ?

Il nous faut donc réviser nos modèles et nos pratiques cliniques. Les modèles mathématiques et statistiques, les modèles d'inférence bayésienne (ou « codage prédictif ») semblent à même de résoudre certaines de ces questions. Ce modèle d'inférence postule que nous construisons sans arrêt des prédictions sur le monde, prédictions statistiques, que nous comparons sans cesse à la réalité perçue et réactualisons sans cesse à l'aune de nos expériences. Ce mode d'appréhension du monde pourrait laisser penser qu'il s'agit d'un modèle prédictif, mais seul le codage l'est, prédictif : nous organisons notre monde en comparant nos attentes et la réalité perçue, mais dans une interaction permanente, à une échelle temporelle qui va de la milliseconde à un temps beaucoup plus large (heures, semaines, années ?). Si nous incluons sans aucun doute dans ce calcul les influences épigénétiques « sans le savoir », il serait intéressant de modéliser comment elles interviennent.

Enfin, si nous suivons Bourdieu (1980), il faudrait ajouter au capital biologique modifié par les influences épigénétiques un capital social, économique et culturel...

Pour conclure

Le vertige épigénétique renverse nos conceptions de la vulnérabilité, et expose à des raccourcis translationnels que nous avons tendance à produire quand nous découvrons un contexte théorique fécond qui

semblerait répondre à nos questions, mais qui augmente l'incertitude contre laquelle nous nous défendons. Il s'agit maintenant, avec cette dimension épigénétique, d'inverser la logique de la prédiction, pour ouvrir aux possibles en réponse à cette incertitude. La position du clinicien du bébé psychopathologue est cruciale, par sa double spécificité du précoce et de l'intervention sur l'environnement social premier. Nous, les intervenants du précoce, médecins, rééducateurs, « psys », serions des épigénéticiens qui nous ignorons ?

Le dernier enjeu est politique : la périnatalité doit rester centrée sur le bébé, à une époque où cette discipline est ouverte aux psychiatres d'adultes et pédopsychiatres, mais aussi l'objet d'enjeux de pouvoir entre eux. L'environnement doit être au service de l'enfant, et non seulement sa condition d'existence. Œuvrons à une optimisation de la néoténie, à la fois condition de la fragilité et de la précarité du bébé, mais aussi ouverture aux possibles.

Bibliographie

- BARABÁSI, A.-L. ; GULBAHCE, N. ; LOSCALZO, J. 2011. « Network medicine: A network-based approach to human disease », *Nature Reviews Genetics*, 12(1), p. 56-68. <https://doi.org/10.1038/nrg2918>
- BARKER, D. J. ; OSMOND, C. 1986. « Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales », *The Lancet*, 327(8489), p. 1077-1081.
- BELSKY, J. ; PLUESS, M. 2009. « Beyond diathesis stress: Differential susceptibility to environmental influences », *Psychological Bulletin*, 135(6), p. 885.
- BELSKY, J. ; PLUESS, M. 2013. « Vantage sensitivity: Individual differences in response to positive experiences », *Psychological bulletin*, 139(4), p. 901.
- BOURDIEU, P. 1980. « Le capital social », *Actes de la recherche en sciences sociales*, 31(1), p. 2-3.
- BOYCE, W.T. ; ELLIS, B.J. 2005. « Biological sensitivity to context: I. An evolutionary-development theory of the origins and functions of stress reactivity », *Development and Psychopathology*, 17(2), p. 271-301.

- GREENOUGH, W.T. ; BLACK, J.E. ; WALLACE, C.S. 1987. « Experience and brain development », *Child Development*, 58, p. 539-559. <https://doi.org/10.2307/1130197>
- HANSON, M. ; GLUCKMAN, P. 2014. « Early developmental conditioning of later health and disease: Physiology or pathophysiology? », *Physiological Reviews*, 94(4), p. 1027-1076.
- HORVATH, S. ; RAJ, K. 2018. « DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing », *Nature Reviews Genetics*, 19(6), p. 371-384.
- KNUDSEN, E.I. 2004. « Sensitive periods in the development of the brain and behavior », *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(8), p. 1412-1425.
- LAPLANCHE, J. ; PONTALIS, J.-B. ; LAGACHE, D. 1967. *Vocabulaire de la psychanalyse*, Paris, Puf, 2007.
- MEANEY, M. J. 2001. « Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations », *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), p. 1161-1192.
- REH, R.K. ; DIAS, B.G. ; NELSON, C.A. III et coll. 2020. « Critical period regulation across multiple timescales », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(38), p. 23242-23251.
- SAFI-STIBLER, S. ; GABORY, A. 2020. « Epigenetics and the developmental origins of health and disease: Parental environment signalling to the epigenome, critical time windows and sculpting the adult phenotype », *Semin Cell Dev Biol*, 97, p. 172-180.
- TAKESIAN, A.E. ; HENSCH, T.K. 2013. « Balancing plasticity/stability across brain development », *Progress in Brain Research*, 207, p. 3-34.