

COMMUNICATION

Lecture donnée lors de la séance délocalisée de l'Académie nationale de médecine à Nancy

Folates et programmation fœtale : rôle des mécanismes nutriginomiques et épiginomiques

MOTS-CLÉS : PROTÉINE DE TRANSPORT DE FOLATE RÉDUIT. ÉPIGINOMIQUE

Folates and fetal programming: role of epigenetics and epigenomics

KEY-WORDS (Index medicus): REDUCED FOLATE CARRIER PROTEIN. EPIGENOMICS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Jean-Louis GUÉANT *, Jean-Luc DAVAL *, Paul VERT ** et Jean-Pierre NICOLAS **

RÉSUMÉ

Les folates jouent un rôle crucial dans la nutrition et dans les mécanismes épiginomiques en contribuant respectivement à la synthèse et l'échange de groupements monocarbones nécessaires à la synthèse ou la méthylation de l'ADN et de l'ARN et à la méthylation de transrégulateurs de l'expression génique. Les mécanismes épiginétiques liés aux folates sont illustrés par leurs effets sur la méthylation de l'ADN, le phénotype héréditaire des souris agouti, l'expression modifiée des gènes soumis à empreinte parentale tels que Igf2/H19 et l'influence synergique de facteurs environnementaux tels que la mycotoxine FB1 sur l'assemblage de l'hétérochromatine. La carence en donneurs de méthyles, et notamment en folates et vitamine B12, augmente le risque de malformations congénitales et produit des manifestations viscérales de la programmation fœtale, avec l'accumulation de lipides dans le foie et le cœur par dérégulation de la balance méthylation/acétylation de PGC1- α et une

* Inserm U-954, Nutrition-Génétique-Exposition aux risques environnementaux, Faculté de Médecine, Université de Lorraine et Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU de Nancy ; e-mail : jean-louis.gueant@univ-lorraine.fr

** Membres de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Jean-Louis GUÉANT, Inserm U954, Faculté de Médecine, 9 Avenue de la Forêt de Haye, 54500 Vandœuvre les Nancy

Article reçu le 10 juin 2013.

diminution de la déacétylase SIRT1. Elle conduit à la persistance de troubles cognitifs à travers l'altération de la plasticité et l'atrophie de l'hippocampe. Décrypter ces mécanismes aidera à comprendre les discordances entre les modèles expérimentaux et des études de population sur la supplémentation en folates.

SUMMARY

Folates are needed for synthesis of methionine, the precursor of S-adenosyl methionine (SAM). They play therefore a key role in nutrition and epigenomics by fluxing monocarbons towards synthesis or methylation of DNA and RNA, and methylation of gene trans-regulators, respectively. The deficiency produces intrauterine growth retardation and birth defects. Folate deficiency deregulates epigenomic mechanisms related to fetal programming through decreased cellular availability of SAM. Epigenetic mechanisms of folate deficiency are illustrated by inheritance of coat colour of agouti mice model and altered expression of Igf2/H19 imprinting genes. Dietary exposure to fumonisin FB1 acts synergistically with folate deficiency on alterations of heterochromatin assembly. Deficiency in folate and vitamin B12 produces impaired fatty acid oxidation in liver and heart through imbalanced methylation and acetylation of PGC1- α and decreased expression of SIRT1, and long-lasting cognitive disabilities through impaired hippocampal cell proliferation, differentiation and plasticity and atrophy of hippocampal CA1. Deciphering these mechanisms will help understand the discordances between experimental models and population studies on folate supplementation.

INTRODUCTION

L'acide folique est essentiel pour la santé humaine et le développement. Sa carence, fréquente pendant la grossesse, produit des résultats défavorables ayant un impact sur la santé publique dans le monde [1]. Ainsi, il est nécessaire de mieux comprendre le rôle des folates dans la physiologie normale, pendant la grossesse et chez le nourrisson. Selon l'hypothèse des origines développementales de la santé et des maladies (*fetal programming*) [2], la susceptibilité accrue à la maladie est en partie programmée par les liens entre nutrition maternelle, épigénétique et épigénomique, lors de la vie fœtale [3, 4]. Le métabolisme des folates joue un rôle crucial dans certains de ces mécanismes, car il équilibre le flux des monocarbones vers la synthèse ou la méthylation de l'ADN et de l'ARN, ainsi que la méthylation des régulateurs de l'expression génique par la S-adenosyl méthionine (SAM). Dans cet équilibre métabolique, le méthyl-tétrahydrofolate (Me-THF) alimente la méthionine synthase B12-dépendante (MS) qui fonctionne au carrefour entre le cycle des folates et celui de la méthionine [1, 5]. Il y a de plus en plus de preuves expérimentales sur l'influence des folates dans les mécanismes épigénétiques et épigénomiques du retard de croissance intra-utérin (RCIU) liés au « fetal programming » et aux altérations du développement embryono-fœtal du cerveau [1, 6]. Notre revue sera axée sur les mécanismes et les conséquences précoces et tardives de la carence en folates et donneurs de méthyles sur les manifestations de la programmation dans le cœur, le foie et le cerveau.

Influence des facteurs nutritionnels et génétiques dans la méthylation sur le métabolisme des folates

Les folates sont des co-enzymes impliquées dans la synthèse et l'échange de mono-carbones. Ils représentent un groupe de co-enzymes inter-convertibles, qui diffèrent par leur état d'oxydation, le nombre de fragments d'acide glutamique et les substitutions à un carbone (Figure 1). Le métabolisme des folates suit une régulation complexe, il participe à la synthèse de nucléotides puriques, du thymidylate et de plusieurs acides aminés [1]. La méthionine cellulaire provient de la voie de reméthylation de l'homocystéine et de la dégradation des protéines endogènes et alimentaires. Le déficit cellulaire en Me-THF conduit à la diminution de la synthèse de la méthionine et à l'accumulation de l'homocystéine, qui produit un stress cellulaire [1, 6]. L'homéostasie de la méthionine est cruciale pour la cellule, car elle est le précurseur immédiat de la SAM, le donneur de méthyle universel dans les réactions de transméthylation [1]. Les conséquences de la carence en folates sur la concentration cellulaire de SAM, de S-adenosylhomocystéine (SAH) et sur le rapport SAM / SAH illustrent l'importance de l'acide folique dans le maintien des régulations liées aux méthylations [6]. Une diminution du rapport SAM / SAH altère la capacité de la cellule à assurer les réactions de transméthylation de l'ADN, de l'ARN, des histones et des co-régulateurs de récepteurs nucléaires, qui jouent un rôle clé dans les mécanismes épigénétiques et épigénomiques [6].

Polymorphisme C677T Méthylène tétrahydrofolate Réductase (MTHFR) et statut en folates : un exemple d'interaction gène-nutriments

Parmi les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) des gènes codant pour des enzymes du cycle des folates et de celui de la méthionine, le plus étudié est le variant 677C>T du gène MTHFR qui entraîne une réduction de 70 % de l'activité de la MTHFR chez les homozygotes TT, par rapport au génotype le plus fréquent CC [6]. Le variant 677TT conduit à des concentrations plus élevées de 5,10-méthylèneTHF et oriente préférentiellement les unités monocarbones vers la synthèse de l'ADN, plutôt que vers la reméthylation de l'homocystéine [6]. Le génotype TT associé à un déficit en folates conduit à une réduction de la méthylation de l'ADN génomique [7]. L'allèle 677T a été associé à un certain nombre de maladies, notamment les maladies cardiovasculaires, la schizophrénie et les anomalies du tube neural [6]. L'apport en folate en période périconceptionnelle augmente la fréquence des nouveau-nés porteurs de l'allèle 677T [8]. Ces données et la comparaison du statut en folates et de la variabilité de la fréquence de l'allèle 677T dans le monde suggèrent un avantage sélectif du génotype TT lorsque l'apport alimentaire en folates est suffisant [9].

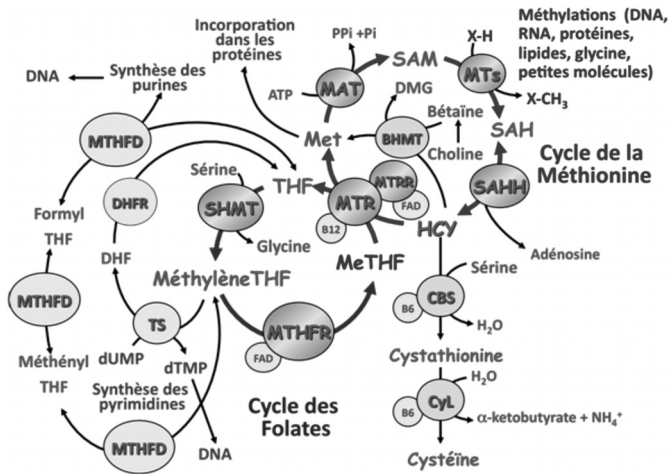


FIG. 1. — Cycles de l'acide folique et de la méthionine

Dans le cycle de l'acide folique, la 5,10-méthylèneTHF-réductase (MTHFR) synthétise le 5 méthyl-tétrahydrofolate (5-MeTHF) par réduction du 5,10-méthylèneTHF, en présence de la flavine adénine dinucléotide (FAD). Outre son rôle en tant que substrat de la MTHFR, le 5,10-méthylèneTHF est également impliqué dans la synthèse du thymidylate et la synthèse des purines (par conversion de 5, 10-méthylèneTHF en 5,10-méthényltétrahydrofolate (méthénylTHF) et 10 formyltétrahydrofolate (formylTHF)). La perte de l'unité monocarbonate convertit ces folates substitués en THF, qui est finalement recyclé en 5,10-méthylèneTHF par la conversion de la sérine en glycine par la sérine hydroxyméthyltransférase (SHMT). C'est ce qui explique que les activités de la MTHFR et la méthionine synthase (MTR) exercent une réglementation essentielle pour diriger les folates réduits soit vers la reméthylation de l'homocystéine (Hcy) en méthionine ou la synthèse d'ADN et d'ARN [1]. Dans le cycle de la méthionine, l'Hcy est reméthylée en méthionine (Met) par la méthionine synthase (MTR), avec le 5-MeTHF comme donneur de méthyle et la cobalamine (vitamine B12) comme co-facteur. L'Hcy peut également être reméthylée en méthionine par la bêtaïne-homocystéine méthyltransférase (BHMT). Dans cette réaction, le groupe méthyle fourni par la bêtaïne est transformé en diméthylglycine. Cette voie alternative semble être limitée au foie. La Met est également transformée en S-adenosylméthionine (SAM) par trois isoformes de la méthionine S-transférase adenosylméthionine (MAT). La MAT1 est exprimée dans les tissus extra-hépatiques et les MAT2 et MAT3, dans le foie, respectivement. La dérivation du cycle de la méthionine vers deux enzymes, la transférase N-méthyl glycine (GNMT) et la MAT3 produit un contournement métabolique de l'utilisation prédominante de la méthionine par la MAT1 pour les autres réactions de transméthylation. Cette dérivation permet d'adapter la vitesse des réactions de transméthylation du foie à la concentration de méthionine. La synthèse de SAM est essentielle à la vie cellulaire car c'est le donneur de méthyle universel pour la transméthylation des acides nucléiques, des protéines, des polysaccharides, des phospholipides, de la glycine et de nombreuses petites molécules du métabolisme. Dans ces réactions de transméthylation, la SAM est convertie en S-adenosylhomocystéine (SAH), qui subit ensuite une réaction réversible qui l'hydrolyse en adénosine et Hcy dans une réaction catalysée par la S-adenosylhomocystéine hydrolase (SAHH, également appelée S-adenosylhomocystéinase). Ensuite, l'Hcy est soit reméthylée ou métabolisée en cystathionine par la cystathionine bêta-synthase (CBS) vitamine B6-dépendante. La voie de transsulfuration catalysée par la CBS est fonctionnelle dans le foie, les reins, les intestins, le pancréas et le cerveau.

Abréviations : MT, méthyltransférases ; X, substrat soumis à méthylation ; SAHH, S-adenosylhomocystéine hydrolase ; TS, thymidylate synthase ; MTHFD, 5,10-méthylène-déshydrogénase ; MTRR, méthionine synthase réductase.

Influence de l'acide folique dans les mécanismes épigénétiques et épigénomiques du développement embryo-fœtal

La fécondité est influencée par les folates. La carence en folates est associée à une altération de la spermatogenèse et à une réduction de la réserve ovocytaire, la production de cytokines inflammatoires, la diminution de production de l'oxyde nitrique (NO), l'augmentation du stress oxydant, de l'apoptose, et des réactions de transméthylation [4]. Au stade pré-implantatoire, les embryons expriment presque tous les enzymes qui participent au métabolisme des monocarbones [1, 10] et le rôle des folates exogènes sur leur développement est discuté [11]. L'implantation de l'embryon n'est pas affectée par une carence en folates, ce qui suggère que les anomalies pourraient commencer plus tard dans la vie embryo-fœtale [12]. En revanche, l'acide folique est essentiel pour le bon développement du fœtus [1] et sa carence est associée à un RCIU, à la trisomie 21, aux anomalies congénitales de fermeture du tube neural, aux cardiopathies conotruncales et aux fentes labio-palatines [13-15]. La supplémentation en folates en période péri-conceptionnelle, seule ou en association avec d'autres vitamines du groupe B, prévient les malformations du tube neural, mais son effet est moins clair sur les fentes labio-palatines et les anomalies cardiaques congénitales [16]. L'effet de la supplémentation en acide folique pendant la grossesse demeure controversée, par rapport à son influence bien établie en période péri-conceptionnelle [17]. Une méta-analyse récente a conclu que l'augmentation de l'apport en acide folique est associée à un poids plus élevé à la naissance après le premier trimestre et est sans effet sur la durée de la gestation [17].

Folates et méthylation de l'ADN et des ARNs dans le développement embryo-fœtal

La supplémentation en acide folique pendant la grossesse entraîne des changements épigénomiques dans l'ADN du sang de cordon avec les profils de méthylation CpG de séquences LINE-1 et des changements persistants dans l'expression des gènes impliqués dans l'homéostasie métabolique. Une alimentation pauvre en folates, choline et méthionine, entraîne une augmentation de l'expression de l'ADN méthyltransférase 1 (Dnmt1) dans le foie de rat [18]. Outre ses effets sur la méthylation de l'ADN, une carence en folates chez les rongeurs peut également inhiber l'expression des miARN impliqués dans le contrôle de l'apoptose et la prolifération [19].

Phénotypes postnataux influencés par les changements épigénétiques liés au statut en folates pendant la grossesse

La supplémentation en folate maternel produit des effets épigénétiques dans la descendance de la souris modèle agouti [20]. Le gène agouti (dit A) contrôle la production différentielle des pigments de mélanine et donne lieu à la couleur brune de leur pelage. Une mutation Avy avec rétrotransposition d'un CpG en amont du site d'initiation de la transcription du gène agouti produit un pelage jaune en cas d'hypométhylation et brun en cas d'hyperméthylation. Les souris hétérozygotes

isogènes *Avy* / *a* (*a* = perte de fonction de l'allèle *agouti*) affichent une couleur jaune et une tendance à développer une obésité, des cancers, un diabète et une plus courte durée de vie. La supplémentation alimentaire de la mère en folates, vitamine B12, choline et bétaïne déplace le phénotype du pelage vers le brun. Les descendants sont également plus maigres et ont une durée de vie plus longue [21]. Le changement de phénotype épigénétique induit par le régime dans la génération F0 est transmis à la génération de descendants F2 [22], suggérant que les descendants F1 exposés à la carence produisent des effets *in utero* sur les gamètes qui donneront naissance à la génération F2 [23]. L'influence des folates alimentaires a été également observée dans *AxinFu*, un gène impliqué dans la formation de l'axe embryonnaire, dans le modèle souris *agouti*. La méthylation d'un CpG d'un rétrotransposon inséré dans l'intron 6 influence la forme de la queue [24]. La supplémentation en donneurs de méthyle durant la grossesse et l'allaitement augmente la méthylation du locus et réduit l'incidence de la queue en forme de vrille [24]. Un régime restreint en protéines associé à une supplémentation en acide folique pendant la grossesse induit dans la progéniture une surexpression persistante des gènes impliqués dans la régulation des hormones stéroïdes et le métabolisme hépatique des acides gras [25].

Les facteurs toxiques de l'alimentation influent également sur les caractéristiques épigénétiques liées au statut en folates. L'exposition de la mère au bisphénol A, un xénobiotique oestrogénique, diminue la méthylation de l'ADN dans le rétrotransposon en amont du gène *agouti*. Cet effet est neutralisé par la supplémentation maternelle en acide folique, bétaïne et choline [26]. La Fumonisine FB1, qui augmente le risque de *Spina Bifida* inhibe l'expression du récepteur des folates [27]. La carence en donneurs de méthyles et la fumonisine FB1 produisent un effet synergique sur l'instabilité de l'ADN au niveau de l'hétérochromatine [28].

Influence des folates sur l'expression des gènes soumis à empreinte parentale

Les donneurs de méthyle dans l'alimentation des femmes enceintes peuvent influencer sur le développement de la progéniture et la santé à travers l'expression altérée des gènes soumis à empreinte parentale. Dans le locus *H19/Igf2*, *H19* code un ARN non-codant, pendant qu'*IGF2* influence le développement embryonnaire et placentaire en codant l'insuline-like growth factor 2 (*IGF2*) [29]. *Igf2* s'exprime presque exclusivement à partir de l'allèle paternel, et *H19* à partir de l'allèle maternel, car l'allèle paternel *H19* est méthylé et silencieux. Deux régions ayant une méthylation soumise à empreinte parentale (*DMR2* et *H19-DMR*) régulent la transcription de *Igf2*, dans le locus *Igf2-H19* [29]. Une alimentation déficiente en donneurs de méthyles et méthionine administrée à des souris pendant 60 jours entraîne une perte de l'empreinte de *Igf2* [29]. La perte de l'empreinte de *H19* et *Igf2* a également été observée dans les cellules sanguines humaines. Le niveau de méthylation d'*H19-DMR* est réduit par la prise maternelle d'acide folique, dans les leucocytes de sang du cordon, avec un effet plus marqué chez les nourrissons de sexe masculin [30]. Les patients hétérozygotes pour un polymorphisme de *H19* et présentant des concen-

trations d'homocystéine élevées en raison d'une insuffisance rénale (>60 pmol/L) affichent une expression bi-allélique de H19 qui correspond à une diminution de la méthylation de l'ADN et ont une expression augmentée de H19. Ces changements sont réversibles par traitement par acide folique [31]. Ces résultats montrent que l'influence épigénomique de l'acide folique sur l'expression Igf2 ne se limite pas au développement précoce, mais est étendue aux périodes postnatale et adulte.

Conséquences de la carence en acide folique pendant la grossesse sur l'intestin, le foie et la physiologie cardiaque après la naissance et à l'âge adulte

La carence en acide folique et en vitamine B12 produit une atteinte de l'intégrité morphologique et fonctionnelle de la muqueuse digestive qui peut participer aux mécanismes de RCIU et de petit poids à la naissance [32]. La ghréline est un peptide gastrique impliqué dans la croissance du fœtus à travers son double rôle de facteur de croissance et de stimulation de l'appétit. La carence en donneurs de méthyle affecte la localisation basale des cellules à ghréline dans la muqueuse gastrique et la libération de la ghréline dans le sang [32]. Elle se traduit par une gastrite sévère, avec N-homocystéinylation des protéines du cytosquelette, stress cellulaire et activation des voies pro-inflammatoires, et par la sur-expression de la cyclooxygénase 2 (COX-2), de la phospholipase A2 (PLA2) et du TNF- α dans la muqueuse de l'intestin grêle ; elle altère également la barrière intestinale, chez les rats soumis à une carence en folates et vitamine B12 pendant la gestation et la lactation [33, 34].

La carence produit une stéatose hépatique et myocardique par dysrégulation épigénomique du métabolisme énergétique mitochondrial, avec inhibition de l'oxydation mitochondriale des acides gras et diminution de l'activité des complexes I et II de la chaîne respiratoire, chez les bébés rats de mères carencées [35, 36]. Ces modifications sont la conséquence de la diminution de l'expression des gènes régulée par PPAR- α et le récepteur des oestrogènes (ERR- α), qui est elle même la conséquence d'une diminution d'expression de PPAR- α et ERR- α et d'une désactivation de leur co-régulateur, le récepteur co-activateur 1-alpha de PPAR-gamma (PGC-1 α). La désactivation de PGC-1 α est produite par une hypométhylation secondaire à la diminution de l'expression et de l'activité de la arginine méthyltransférase 1 (PRMT1) et une hyperacétylation secondaire à la diminution de la déacétylase sirtuine 1 (SIRT1) [35-37] (Figure 2). Le lien entre le métabolisme des monocarbone et la diminution de l'oxydation mitochondriale des acides gras a été confirmé dans deux populations, les patients coronariens et les sujets âgés ambulatoires [38].

Les rats de mères soumises à une carence en donneurs de méthyles développent une stéatohépatite [37] qui est la conséquence de l'hypométhylation et la diminution de l'expression de PPAR- α , de ERR- α , du récepteur des oestrogènes alpha (ER- α) et du facteur nucléaire hépatocytaire 4 (HNF-4 α) ainsi que de l'inactivation de PGC1- α par une hypo-méthylation secondaire à une baisse d'activité de PRMT1 [36]. Ces dérégulations affectent la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras (Figure 2) [36].

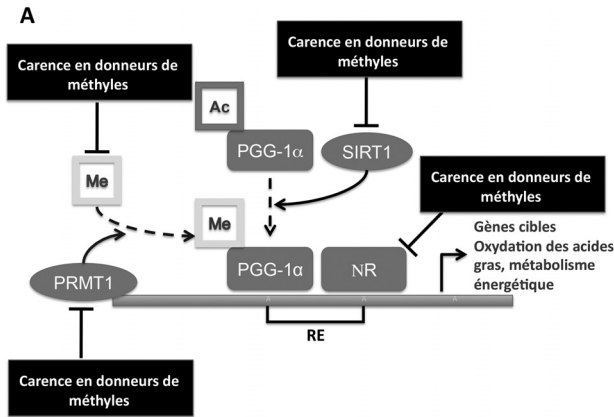
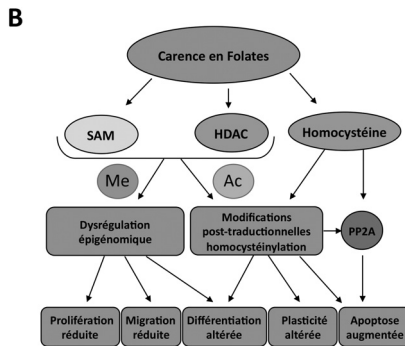


FIG 2. — Mécanismes moléculaires expliquant le lien entre la carence en donneurs de méthyle et le métabolisme énergétique.

A — La carence en acide folique et en vitamine B12 du modèle du rat « mère gestante et allaitante-progéniture » altère l'oxydation des acides gras et l'activité des complexes I et II de la chaîne respiratoire mitochondriale par diminution de l'expression des récepteurs des proliférateurs de peroxydases alpha (PPAR α), du récepteur apparenté aux récepteurs des œstrogènes (ERR α), du facteur nucléaire hépatique 4 (HNF-4) et une désactivation de la co-activation de ces récepteurs nucléaires par diminution de la méthylation et/ou une augmentation de l'acétylation du co-activateur de PPAR (PGC-1 α) avec ces récepteurs nucléaires (RN). Le changement du statut de méthylation/acétylation de PGC-1 α est la conséquence de la diminution de l'expression de l'arginine méthyl-transférase PRMT1, de l'augmentation de la concentration cellulaire en homocystéine S- adénosyl (SAH) (qui agit comme un inhibiteur puissant de l'activité PRMT1) et de la diminution de l'expression de la déacétylase sirtuine 1 (SIRT1) (adapté de la référence 50).



B — Les effets de la carence en folates sur la différenciation des progéniteurs neuronaux mettent en jeu l'augmentation des histones déacétylases (HDAC), de l'homocystéine et la diminution de SAM. Le déficit cellulaire en folates réduit la prolifération et la différenciation des progéniteurs et diminue l'expression de la protéine phosphatase 2A (PP2A). La diminution de la S- adénosylméthionine et l'augmentation des HDAC produit une dysrégulation épigénétique du programme de différenciation neuronale qui affecte la croissance des neurites. Le transport vésiculaire et la plasticité synaptique sont affectés de manière importante, avec une augmentation de l'homocystéinylation de l'actine et de la kinésine et la formation secondaire d'agrégats de protéines (adapté des références 47 et 50).

Influence des folates sur les manifestations métaboliques de programmation fœtale : études de populations

Le lien entre la carence en donneurs de méthyle, la programmation fœtale et les manifestations ultérieures du syndrome métabolique est illustré par les résultats obtenus dans les études de population, qui montrent une influence de la vitamine B12 supérieure à celle des folates [39]. En Inde, il y a une prévalence plus élevée de mères ayant un faible taux sérique de vitamine B12 et en folates et de RCIU qu'en Europe [40]. Dans une étude réalisée dans une région rurale de l'Inde du Sud, la plupart des enfants insulino-résistants étaient nés de mères ayant les plus faibles concentrations en vitamine B12 sérique et les concentrations en folates érythrocytaires les plus élevées [40]. Une étude réalisée dans les régions rurales du Népal a montré que le déficit maternel en vitamine B12 en début de grossesse prédit également un risque élevé de résistance à l'insuline [41]. Les folates semblent avoir un effet limité sur les conséquences métaboliques de la programmation fœtale en Europe. Dans une cohorte recrutée dans la population du sud de l'Angleterre, l'apport en folates estimé par questionnaire n'avait pas d'influence sur la composition corporelle des enfants [42]. En outre, le polymorphisme MTHFR C677T n'a été associé ni à l'obésité ni à l'indice de masse corporelle (IMC), dans trois cohortes du Royaume-Uni et au Danemark [42]. En revanche, il a été associé avec le poids de naissance et la résistance à l'insuline dans une étude française d'adolescents obèses [43].

Folates, développement du cerveau, neuroplasticité et fonctions cognitives postnatales

Outre les maladies métaboliques, l'importance de la programmation fœtale peut maintenant être étendue aux pathologies du cerveau.

La supplémentation en folates exerce un effet protecteur significatif dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural (ATN), y compris l'anencéphalie et le spina bifida [6]. Le lien étroit entre donneurs de méthyles et programmation fœtale a été mis en évidence chez des rats de mères soumises à une carence pendant la gestation et l'allaitement. Les rats ont des capacités d'intégration retardées et une altération de la coordination locomotrice, en lien avec une accumulation intracellulaire d'homocystéine et une apoptose accrue dans des structures sélectives telles que l'hippocampe, le cervelet et la zone sous-ventriculaire [39, 44]. Ces altérations sont associées à une forte réduction de l'épaisseur de l'hippocampe CA1 et conduisent à une diminution des capacités d'apprentissage et de mémorisation à quatre-vingt jours, longtemps après le retour à une nourriture normale [45]. Les données épidémiologiques suggèrent également un rôle des folates sur les fonctions cognitives [46]. Une concentration sérique en folates plus élevée pendant la grossesse prédit une meilleure capacité cognitive chez les enfants de neuf à dix ans d'âge en Inde du Sud [46].

Malgré une relation claire entre les vitamines B, les maladies neurodégénératives et le déclin cognitif lié à l'âge dans les études cas-témoins et les études de suivi, les études interventionnelles restent globalement discordantes quant à l'utilité des folates et des autres donneurs de méthyles pour prévenir les pathologies liées au vieillissement cérébral, ce qui contraste avec les évidences obtenues au niveau expérimental [5, 46].

Pourtant, sur le plan expérimental, la carence en folate affecte la prolifération cellulaire neurale, la migration, la différenciation, la survie, le transport vésiculaire et la plasticité synaptique par des effets épigénomiques et N-homocystéinylation des protéines de la plasticité neuronale (Figure 2) [47]. En revanche, la supplémentation en acide folique favorise la neurogénèse en activant Erk 1/2 et Notch [48]. L'administration d'acide folique peut prévenir, au moins partiellement, les déficiences fonctionnelles dans des modèles animaux d'ischémie cérébrale et/ou soumis à l'hypoxie [5, 44].

Syndrome de carence cérébrale en folates

Le syndrome de carence cérébrale en folates (CFD) est caractérisé par des concentrations faibles de 5 méthyltétrahydrofolate (5 MTHF) dans le liquide céphalo-rachidien, en dépit de concentrations sériques et érythrocytaires normales. Ce syndrome est lié à une incapacité spécifique pour transporter le 5 Me-THF à travers la barrière hémato-encéphalique via le récepteur α des folates. Il produit des troubles de la myélinisation, retarde le développement moteur et cognitif, produit une ataxie cérébelleuse, des difficultés d'élocution, des troubles visuels et auditifs, une dyskinésie, une spasticité et des crises comitiales [49]. Les deux causes sont les mutations dans le gène FOLR1 qui code le récepteur α des folates et la présence d'auto-anticorps contre le récepteur de l'acide folique. La réactivité croisée des anticorps avec les protéines du lait suggère un mécanisme d'auto-immunité par la consommation de lait d'origine animale [49]. Le CFD a été également observé dans les syndromes d'Aicardi-Goutiere et de Rett et dans les maladies de la chaîne respiratoire mitochondriale. Le traitement par l'acide folinique (5 formyltétrahydrofolate) semble être plus efficace que par l'acide folique [49].

CONCLUSION

De plus en plus de données expérimentales mettent en évidence l'influence in utero des donneurs de méthyle, dont l'acide folique, sur les changements épigénomiques prédictifs du développement de maladies complexes de la vie post-natale. En particulier, la carence en donneurs de méthyle produit des dérégulations épigénomiques qui conduisent à un RCIU, avec développement fœtal anormal avec inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production d'énergie mitochondriale ainsi qu'une stéatose viscérale hépatique et myocardique. La dissection ces méca-

nismes épigénomiques liés à la vie pré- et post-natale aidera à mieux comprendre les discordances qui existent entre les modèles expérimentaux et les études de population sur les effets de la supplémentation en acide folique dans les maladies associées à l'augmentation de l'homocystéine [50].

Remerciements : Les études réalisées par l'Inserm U954 et rapportées dans cet article ont été financées par l'Inserm, la région Lorraine et l'Agence nationale française pour la recherche (ANR Nutrivigène).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] FORGES T., MONNIER-BARBARINO P., ALBERTO J.M., GUÉANT-RODRIGUEZ R.M., DAVAL J.L., GUÉANT J.L. — Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum. Reprod.*, Update 2007, 13(3), 225-38.
- [2] BARKER D.J. — The developmental origins of adult disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 2004, 23(6 Suppl), 588S-95S.
- [3] GABORY A., ATTIG L., JUNIEN C. — Developmental programming and epigenetics. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011, 94(6 Suppl), 1943S-52S.
- [4] FAULK C., DOLINOV D.C. — Timing is everything: the when and how of environmentally induced changes in the epigenome of animals. *Epigenetics* (official journal of the DNA Methylation Society), 2011, 6(7), 791-7.
- [5] GUÉANT J.L., CAILLEREZ-FOFOU M., BATTAGLIA-HSU S., ALBERTO J.M., FREUND J.N., DULLUC I., *et al.* — Molecular and cellular effects of vitamin B12 in brain, myocardium and liver through its role as co-factor of methionine synthase. *Biochimie*, 2013, 95(5), 1033-40.
- [6] STOVER P.J. — Polymorphisms in 1-carbon metabolism, epigenetics and folate-related pathologies. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*, 2011, 4(5), 293-305.
- [7] FRISO S., CHOI S.W., GIRELLI D., MASON J.B., DOLNIKOWSKI G.G., BAGLEY P.J., *et al.* — A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99(8), 5606-11.
- [8] MUNOZ-MORAN E., DIEGUEZ-LUCENA J.L., FERNANDEZ-ARCAS N., PERAN-MESA S., REYES-ENGEL A. — Genetic selection and folate intake during pregnancy. *Lancet*, 1998, 352(9134), 1120-1.
- [9] GUÉANT-RODRIGUEZ R.M., GUÉANT J.L., DEBARD R., THIRION S., HONG L.X., BRONOWICKI J.P., *et al.* — Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 83(3), 701-7.
- [10] KWONG W.Y., ADAMIAK S.J., GWYNN A., SINGH R., SINCLAIR K.D. — Endogenous folates and single-carbon metabolism in the ovarian follicle, oocyte and pre-implantation embryo. *Reproduction*, 2010, 139(4), 705-15.
- [11] IKEDA S., KOYAMA H., SUGIMOTO M., KUME S. — Roles of one-carbon metabolism in preimplantation period-effects on short-term development and long-term programming. *The Journal of reproduction and development*, 2012, 58(1), 38-43.
- [12] GAO R., DING Y., LIU X., CHEN X., WANG Y., LONG C., *et al.* — Effect of folate deficiency on promoter methylation and gene expression of *Esr1*, *Cdh1* and *Pgr*, and its influence on endometrial receptivity and embryo implantation. *Hum. Reprod.*, 2012, 27(9), 2756-65.

- [13] KIM K.C., FRISO S., CHOI S.W. — DNA methylation, an epigenetic mechanism connecting folate to healthy embryonic development and aging. *J. Nutr. Biochem.*, 2009, 20(12), 917-26.
- [14] WEINGARTNER J., LOTZ K., FANGHANEL J., GEDRANGE T., BIENENGRABER V., PROFF P. — Induction and prevention of cleft lip, alveolus and palate and neural tube defects with special consideration of B vitamins and the methylation cycle. *Journal of orofacial orthopedics*, 2007, 68(4), 266-77.
- [15] GUEANT J.L., GUÉANT-RODRIGUEZ R.M., ANELLO G., BOSCO P., BRUNAUD L., ROMANO C., *et al.* — Genetic determinants of folate and vitamin B12 metabolism: a common pathway in neural tube defect and Down syndrome? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2003, 41(11), 1473-7.
- [16] DE-REGIL L.M., FERNANDEZ-GAXIOLA A.C., DOWSWELL T., PENA-ROSAS JP. — Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (10), CD007950.
- [17] FEKETE K., BERTI C., TROVATO M., LOHNER S., DULLEMEIJER C., SOUVEREIN O.W., *et al.* — Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutrition Journal*, 2012, 11, 75.
- [18] GHOSHAL K., LI X., DATTA J., BAI S., POGRIBNY I., POGRIBNY M., *et al.* — A folate — and methyl-deficient diet alters the expression of DNA methyltransferases and methyl CpG binding proteins involved in epigenetic gene silencing in livers of F344 rats. *J. Nutr.*, 2006, 136(6), 1522-7.
- [19] TRYNDYAK V.P., ROSS S.A., BELAND F.A., POGRIBNY I.P. — Down-regulation of the microRNAs miR-34a, miR-127, and miR-200b in rat liver during hepatocarcinogenesis induced by a methyl-deficient diet. *Molecular carcinogenesis*, 2009, 48(6), 479-87.
- [20] DOLINOY D.C., WEINHOUSE C., JONES T.R., ROZEK L.S., JIRTLE R.L. — Variable histone modifications at the A(vy) metastable epiallele. *Epigenetics* (official journal of the DNA Methylation Society), 2010, 5(7), 637-44.
- [21] WATERLAND R.A., JIRTLE R.L. — Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular and cellular biology*, 2003, 23(15), 5293-300.
- [22] CROPLEY J.E., SUTER C.M., BECKMAN K.B., MARTIN D.I. — Germ-line epigenetic modification of the murine A vy allele by nutritional supplementation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103(46), 17308-12.
- [23] SKINNER M.K. — What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod. Toxicol.*, 2008, 25(1), 2-6.
- [24] WATERLAND R.A., DOLINOY D.C., LIN J.R., SMITH C.A., SHI X., TAHILIANI K.G. — Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin Fused. *Genesis*, 2006, 44(9), 401-6.
- [25] BURDGE G.C., LILLYCROP K.A. — Folic acid supplementation in pregnancy: Are there devils in the detail? *The British journal of nutrition*, 2012, 108(11), 1924-30.
- [26] DOLINOY D.C., HUANG D., JIRTLE R.L. — Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104(32), 13056-61.
- [27] CHANGO A., NOUR A.A., BOUSSEROUËL S., EVEILLARD D., ANTON P.M., GUÉANT J.L. — Time course gene expression in the one-carbon metabolism network using HepG2 cell line grown in folate-deficient medium. *J. Nutr. Biochem.*, 2009, 20(4), 312-20.
- [28] PELLANDA H., FORGES T., BRESSENOT A., CHANGO A., BRONOWICKI J.P., GUÉANT J.L., *et al.* — Fumonisin FB1 treatment acts synergistically with methyl donor deficiency during rat pregnancy to produce alterations of H3- and H4-histone methylation patterns in fetuses. *Molecular nutrition & food research*, 2012, 56(6), 976-85.

- [29] WATERLAND R.A., LIN J.R., SMITH C.A., JIRTLE R.L. — Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. *Hum. Mol. Genet.*, 2006, 15(5), 705-16.
- [30] HOYO C., MURTHA A.P., SCHILDKRAUT J.M., JIRTLE R.L., DEMARK-WAHNEFRIED W, FORMAN M.R., *et al.* — Methylation variation at IGF2 differentially methylated regions and maternal folic acid use before and during pregnancy. *Epigenetics* (official journal of the DNA Methylation Society), 2011, 6(7), 928-36.
- [31] INGROSSO D., CIMMINO A., PERNA A.F., MASELLA L., DE SANTO N.G., DE BONIS M.L., *et al.* — Folate treatment and unbalanced methylation and changes of allelic expression induced by hyperhomocysteinaemia in patients with uraemia. *Lancet*, 2003, 361(9370), 1693-9.
- [32] BOSSENMEYER-POURIÉ C., BLAISE S., POURIÉ G., TOMASETTO C., RIO M.C., DAVAL J.L., *et al.* — Methyl donor deficiency affects fetal programming of gastric ghrelin cell organization and function in the rat. *Am. J. Pathol.*, 2010, 176(1), 270-7.
- [33] BOSSENMEYER-POURIÉ C., POURIÉ G., KOZIEL V., HELLE D., JEANNESSON E., GUÉANT J.L., *et al.* — Early methyl donor deficiency produces severe gastritis in mothers and offspring through N-homocysteinylation of cytoskeleton proteins, cellular stress, and inflammation. *Faseb J.*, 2013.
- [34] CHEN M., PEYRIN-BIROULET L., GEORGE A., COSTE F., BRESSENOT A., BOSSENMEYER-POURIÉ C., *et al.* — Methyl deficient diet aggravates experimental colitis in rats. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2011, 15(11), 2486-97.
- [35] BLAISE S.A., ALBERTO J.M., AUDONNET-BLAISE S., GUEANT J.L., DAVAL J.L. — Influence of preconditioning-like hypoxia on the liver of developing methyl-deficient rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, 293(6), E1492-502.
- [36] GARCIA M.M., GUÉANT RODRIGUEZ R.M., POOYA S., BRACHET P., ALBERTO J.M., JEANNESSON E., *et al.* — Methyl donor deficiency induces cardiomyopathy through altered methylation/acetylation of PGC 1 α by PRMT1 and SIRT1. *The Journal of Pathology*, 2011.
- [37] POOYA S., BLAISE S., MORENO GARCIA M., GIUDICELLI J., ALBERTO J.M., GUÉANT-RODRIGUEZ R.M., *et al.* — Methyl donor deficiency impairs fatty acid oxidation through PGC-1 α hypomethylation and decreased ER- α , ERR- α , and HNF-4 α in the rat liver. *Journal of hepatology*, 2012, 57(2), 344-51.
- [38] BRESSENOT A., POOYA S., BOSSENMEYER-POURIÉ C., GAUCHOTTE G., GERMAIN A., CHEVAUX J.B., *et al.* — Methyl donor deficiency affects small-intestinal differentiation and barrier function in rats. *The British journal of nutrition*, 2012, 1-11.
- [39] BLAISE S.A., NEDELEC E., SCHROEDER H., ALBERTO J.M., BOSSENMEYER-POURIÉ C., GUÉANT J.L., *et al.* — Gestational vitamin B deficiency leads to homocysteine-associated brain apoptosis and alters neurobehavioral development in rats. *Am. J. Pathol.*, 2007, 170(2), 667-79.
- [40] YAJNIK C.S., DESHMUKH U.S. — Fetal programming: maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 2012, 13(2), 121-7.
- [41] STEWART C.P., CHRISTIAN P., SCHULZE K.J., ARGUELLO M., LECLERCQ S.C., KHATRY S.K., *et al.* — Low maternal vitamin B-12 status is associated with offspring insulin resistance regardless of antenatal micronutrient supplementation in rural Nepal. *J. Nutr.*, 2011, 141(10), 1912-7.
- [42] LEWIS S.J., LAWLOR D.A., NORDESTGAARD B.G., TYBJAERG-HANSEN A., EBRAHIM S., ZACHO J., *et al.* — The methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and the risk of obesity in three large population-based cohorts. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008, 159(1), 35-40.
- [43] FRELUT M.L., NICOLAS J.P., GUILLAND J.C., DE COURCY G.P. — Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C->T polymorphism: a link between birth weight and insulin resistance in obese adolescents. *International journal of pediatric obesity* (an official journal of the International Association for the Study of Obesity), 2011, 6(2-2), e312-7.

- [44] BLAISE S.A., NEDELEC E., ALBERTO J.M., SCHROEDER H., AUDONNET S., BOSSENMEYER-POURIE C., *et al.* — Short hypoxia could attenuate the adverse effects of hyperhomocysteinemia on the developing rat brain by inducing neurogenesis. *Experimental neurology*, 2009, 216(1), 231-8.
- [45] DAVAL J.L., BLAISE S., GUEANT J.L. — Vitamin B deficiency causes neural cell loss and cognitive impairment in the developing rat. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2009, 106(1), E1, author reply E2.
- [46] MALOUF R., GRIMLEY EVANS J. — Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2008, (4), CD004514.
- [47] AKCHICHE N., BOSSENMEYER-POURIE C., KEREK R., MARTIN N., POURIE G., KOZIEL V., *et al.* — Homocysteinylation of neuronal proteins contributes to folate deficiency-associated alterations of differentiation, vesicular transport, and plasticity in hippocampal neuronal cells. *Faseb. J.*, 2012, 26(10), 3980-92.
- [48] ZHANG X., HUANG G., LIU H., CHANG H., WILSON J.X. — Folic acid enhances Notch signaling, hippocampal neurogenesis, and cognitive function in a rat model of cerebral ischemia. *Nutritional neuroscience*. 2012, 15(2), 55-61.
- [49] RAMAEKERS V., SEQUEIRA J.M., QUADROS E.V. — Clinical recognition and aspects of the cerebral folate deficiency syndromes. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013, 51(3), 497-511.
- [50] GUEANT J.L., NAMOUR F., GUEANT-RODRIGUEZ R.M., DAVAL J.L. — Folate and fetal programming: a play in epigenomics? *Trends in endocrinology and metabolism*, 2013, 24(6), 179-289.