

# UN HÉRITAGE d'un nouveau genre

Michael K. Skinner

**Des polluants ou un stress peuvent altérer l'expression  
des gènes sans modifier les séquences génétiques.  
Certaines de ces anomalies – et les maladies associées –  
se transmettraient aux générations suivantes.**

Lorsque mes enfants sont nés, il y a environ 30 ans, je savais qu'à peu près la moitié de leur ADN était un héritage du mien. À l'époque, on pensait qu'il n'existait qu'une seule voie de transmission des informations biologiques hérissables des parents aux enfants, du moins chez les humains et autres mammifères : le transfert de l'ADN du spermatozoïde et de l'ovule à l'embryon.

Bien sûr, on savait que l'ADN n'est pas tout. Si de nombreux traits y sont inscrits sous la forme de gènes codants – des séquences qui déterminent la forme et la fonction des protéines –, ce que nous absorbons compte aussi. Les conditions de vie – l'alimentation, la pollution, le stress – influent sur le fonctionnement des gènes. Par exemple, on invoque souvent les facteurs sociaux et environnementaux pour expliquer pourquoi de vrais jumeaux souffrent parfois de maladies différentes, malgré un patrimoine génétique très similaire.

Ce que l'on ignorait en revanche, c'est qu'on lègue à ses descendants bien plus qu'un code d'ADN. Nos enfants, mais aussi leurs enfants et petits-enfants, pourraient hériter d'une information dite épigénétique. Comme

## L'ESSENTIEL

- L'expression des gènes est régulée par des facteurs dits épigénétiques – des marques biochimiques sur les chromosomes qui laissent inchangée la séquence d'ADN.
- La plupart de ces marques sont réinitialisées peu après la fécondation.
- L'environnement (polluants, stress, alimentation, etc.) peut introduire des erreurs épigénétiques et modifier ainsi le comportement des cellules.
- Certaines de ces erreurs pourraient être transmises aux descendants.

© Chris Frazer-Smith Gallery, Stock

l'information génétique portée par l'ADN, l'information épigénétique est contenue dans les chromosomes et régule le fonctionnement des cellules. Mais il ne s'agit pas de séquences d'ADN et cette information peut être sensible à l'environnement. Ses vecteurs sont divers, incluant de petites molécules biochimiques qui se fixent sur l'ADN et les protéines composant les chromosomes.

Les recherches menées dans notre laboratoire et d'autres, principalement sur des rats et des souris, ont révélé que certains polluants – notamment des produits chimiques agricoles, le kérosène et même certains plastiques – sont en mesure d'entraîner des aberrations épigénétiques. Et ces anomalies peuvent elles-mêmes se traduire en maladies et problèmes de fertilité, sans que la séquence d'ADN soit modifiée. Plus étonnant, lorsque de telles « épimutations » surviennent dans les cellules qui deviendront des ovules ou des spermatozoïdes, elles peuvent devenir permanentes et être transmises aux générations suivantes – avec leurs éventuels risques pour la santé.

Des études sur le long terme suggèrent que les épimutations se transmettraient de génération en génération aussi chez les



humains. Si tel est bien le cas, les implications pour la santé publique seraient considérables. La forte progression de l'obésité, du diabète et d'autres maladies chez les enfants du *baby-boom* et les plus jeunes générations pourrait être liée, en partie, à l'exposition de leurs parents et de leurs grands-parents à des polluants tels que la dioxine et le DDT, un insecticide abondamment utilisé dans les années 1950-1960.

## La matière noire du génome

Les effets épigénétiques sont connus depuis quelque temps, mais l'étendue de leur rôle n'est apparue que récemment. Il y a plusieurs dizaines d'années, des biologistes ont remarqué que des groupes méthyle ( $\text{CH}_3$ ) sont attachés à l'ADN en de nombreuses positions (voir l'encadré pages 68-69). Chez les mammifères, dont l'homme, cette modification se rencontre souvent aux endroits où la lettre C du code génétique (la cytosine) précède la lettre G (la guanine) – une configuration que l'on retrouve environ 28 millions de fois dans l'ADN.

Les scientifiques ont tout d'abord cru que la fonction principale de cette méthylation de l'ADN était de réprimer les transposons – des fragments d'ADN capables de se déplacer dans le génome, provoquant parfois des maladies. Aujourd'hui, nous savons que la méthylation participe aussi à la régulation de l'activité des gènes et qu'elle est perturbée dans de nombreuses maladies, dont le cancers.

Dans les années 1990, des biologistes ont mis en évidence d'autres types de marques épigénétiques et leur fonctionnement. Ils ont découvert que des groupes méthyle, acétyle ( $\text{COCH}_3$ ) et d'autres modifications biochimiques marquent des groupes de protéines nommées histones. Dans un chromosome, la molécule d'ADN s'enroule autour de chaque groupe d'histones, formant comme un collier de perles. Les marques épigénétiques contrôlent le degré de resserrement des boucles d'ADN autour des perles et l'écart entre chaque perle, ce qui active ou inhibe des ensembles entiers de gènes. Par exemple, les gènes situés dans les endroits très compacts sont mis sous silence, car inaccessibles à la machinerie qui lit les gènes.

Depuis, on a identifié d'autres acteurs épigénétiques tels que la structure tridimensionnelle changeante de l'ADN

ou des ARN dits non codants. Les ARN sont des molécules produites par la cellule lors de la lecture du code ADN. Nombre d'entre eux sont des intermédiaires dans la fabrication des protéines. Mais parmi les ARN non codants, certains modulent les marques épigénétiques de l'ADN et des histones.

Tous ces acteurs épigénétiques régulent l'activité des gènes de façon complexe, sans changement de la séquence d'ADN. L'interaction des gènes et de l'épigénome, l'ensemble des marques épigénétiques, est dynamique et reste encore mystérieuse. On sait que chaque fois qu'une cellule se divise, les marques épigénétiques de ses chromosomes sont copiées sur ceux des cellules filles. Les événements épigénétiques survenus tôt dans la vie peuvent donc altérer le comportement des cellules à long terme.

De plus, alors que les cellules sont équipées d'une machinerie qui protège la séquence d'ADN des altérations, elles corrigent la carte des marques épigénétiques au cours du développement de l'individu. Ces changements contribuent à déterminer la spécialisation des cellules, c'est-à-dire leur acquisition des caractéristiques de cellules de la peau ou de neurones, par exemple : de légères modulations de l'information épigénétique suffisent à changer la carte des gènes actifs dans tout l'organisme. De même, les substances chimiques dangereuses, les carences nutritives et autres types de stress pourraient entraîner l'apparition ou la disparition de marques épigénétiques, et modifier l'activité des gènes.

Aujourd'hui, le rôle crucial des marques épigénétiques dans le développement, le vieillissement et même le cancer ne fait aucun doute. Mais les biologistes débattent sur la portée de leurs effets : des épimutations anormales peuvent-elles se transmettre sur plusieurs générations de mammifères ? Un nombre croissant d'études, dont celles que nous avons menées, m'en ont convaincu.

## Un héritage accidentel

Mon premier contact avec cette question a été fortuit. Il y a environ 13 ans, avec Andrea Cupp et d'autres collègues de l'Université d'État de Washington, nous étudions les effets, sur la reproduction des rats, de deux substances chimiques employées dans l'agriculture : le méthoxychlore, un pesticide, et la vinclozoline, un fongicide. Ces molécules sont des perturbateurs endocriniens : elles interfèrent avec les signaux hormonaux

### ■ L'AUTEUR



Michael SKINNER est professeur de biologie à l'Université d'État de Washington, aux États-Unis.

## GLOSSAIRE

### Épimutation :

Modification chimique d'un chromosome ou des protéines qui le structurent, sans altération de la séquence d'ADN. Des marques dites épigénétiques – un groupe méthyle par exemple – sont ajoutées ou ôtées, ce qui module l'expression de gènes.

### Épigénome :

Ensemble des épimutations.

### Gène soumis à empreinte parentale :

Chez un individu donné, un tel gène porte une marque épigénétique qui atteste qu'il provient soit de la mère de l'individu, soit de son père. Les deux copies du gène sont présentes dans le génome de l'individu, mais grâce à cette marque, seule l'une des deux s'exprimera.

### Cellules germinales primordiales :

Cellules de l'embryon qui se spécialiseront en spermatozoïdes ou en ovules.

qui orchestrent la formation des organes de reproduction et leur fonctionnement. Nous les avons injectées à des rates au cours de leur deuxième semaine de gestation – au moment où les gonades de l'embryon se développent. Presque tous les descendants mâles nés de ces mères ont présenté des testicules anormaux, fabriquant des spermatozoïdes médiocres en qualité et en quantité.

Nous ne pensions alors pas à un effet épigénétique, et encore moins à une transmission de ces anomalies par les mères exposées. Aussi n'avions-nous pas prévu de les élever et d'étudier leur descendance. Or un jour, par erreur, Andrea Cupp accoupla des rats mâles et femelles issus de cette expérience (sans lien de parenté).

Le résultat fut étonnant : plus de 90% des mâles de ces portées arboraient les mêmes anomalies des testicules que leur père, alors que leurs parents étaient des embryons de la taille d'une tête d'épingle lorsque leurs propres mères avaient été exposées aux substances chimiques.

Cela nous surprit. De nombreuses études toxicologiques avaient recherché si des substances répandues dans l'environnement, telles que le méthoxychlore ou la vinclozoline, provoquaient des mutations de l'ADN. En vain. Ce que confirmait notre étude. De plus, la génétique classique ne pouvait expliquer l'apparition d'un nouveau trait chez 90% de rats issus de différentes familles.

Cependant, une autre explication était envisageable : l'exposition aux substances chimiques avait eu lieu alors que l'embryon contenait déjà des cellules germinales primordiales – des cellules qui se spécialiseront en spermatozoïdes ou en ovules. La substance chimique aurait pu influencer directement ces cellules, l'effet persister dans les spermatozoïdes ou les ovules qu'elles avaient donnés et, par conséquent, se retrouver dans les fruits de leur fécondation : les petits de la génération suivante, soit la troisième génération depuis les mères exposées. Si tel était le cas, alors la brève exposition aux substances chimiques aurait directement entraîné les anomalies des testicules des petits rats de la troisième génération, mais les générations suivantes devraient être normales.

Pour le vérifier, nous avons élevé une quatrième génération de rats, puis une cinquième, en accouplant à chaque fois des descendants des rats exposés à l'origine, afin d'éviter la dilution du trait étudié. Résultat : les mâles des quatrième et cinquième générations souffraient des mêmes

problèmes que leurs ascendants. Et tous ces changements résultaient d'une exposition brève (mais à des doses bien plus élevées) à des produits utilisés dans l'agriculture pendant des décennies.

Après plusieurs années d'expériences qui ont confirmé ces résultats, nous avons formulé l'hypothèse suivante : l'exposition aux substances avait déclenché l'apparition d'épimutations pathologiques pour le développement des testicules. Au moment de la fécondation, ces épimutations passeraient du spermatozoïde à l'embryon, puis persisteraient dans ses cellules germinales primordiales, et ainsi de suite de génération en génération. En accord avec cette hypothèse, nos études préliminaires suggéraient des défauts de méthylation de l'ADN dans les spermatozoïdes des descendants des mâles exposés au fongicide.

## Un effet jusqu'à la 5<sup>e</sup> génération

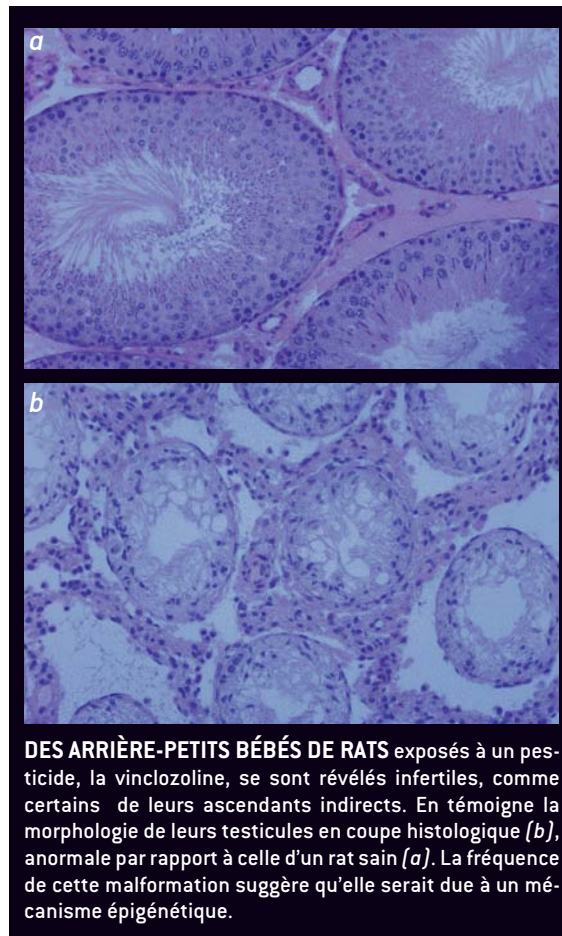
La publication de ces résultats, en 2005, a déclenché une tempête. Notamment, diverses équipes, issues de sociétés commercialisant la vinclozoline ou indépendantes, ont signalé qu'elles n'arrivaient pas à reproduire certains résultats. Ces incompatibilités pourraient être liées à des protocoles expérimentaux différents : administration par ingestion ou par injection, utilisation d'autres lignées de rats, mise en accouplement des mâles anormaux avec des femelles issues d'une lignée non exposée. Néanmoins, nous avons accumulé d'autres preuves suggérant que les épimutations pourraient persister sur plusieurs générations.

Notamment, nous avons mis en évidence des anomalies de méthylation de l'ADN dans les spermatozoïdes, les testicules et les ovaires de la quatrième génération issue des rats exposés au fongicide. L'activité des gènes dans leurs cellules germinales primordiales est aussi perturbée. Ces descendants ont aussi tendance à grossir et à être sujets au stress ; ils sélectionnent même leurs partenaires différemment.

Dans le même temps, la liste des agents polluants et stressants produisant des effets transgénérationnels s'est allongée. Plusieurs

équipes ont constaté une transmission de caractères acquis chez un grand nombre d'espèces, dont les plantes, mouches, vers, poissons, rongeurs et porcs.

En 2012, nous avons montré que l'exposition de rates gravides (en période de gestation) à des polluants tels que la dioxine, le kérosène, les insecticides ou un mélange de bisphénol A et de phtalates – des composants des récipients alimentaires plastiques ou des plombages dentaires – déclenche des troubles persistant chez les rats de la qua-



**DES ARRIÈRE-PETITS BÉBÉS DE RATS** exposés à un pesticide, la vinclozoline, se sont révélés infertiles, comme certains de leurs ascendants indirects. En témoigne la morphologie de leurs testicules en coupe histologique (b), anormale par rapport à celle d'un rat sain (a). La fréquence de cette malformation suggère qu'elle serait due à un mécanisme épigénétique.

trième génération : anomalies de la puberté, obésité, maladies des ovaires, des reins et de la prostate... Dans leurs spermatozoïdes, les profils de méthylation de l'ADN comptent des centaines d'anomalies spécifiques de l'agent auquel leurs ancêtres ont été exposés. De plus, les effets observés ne suivent pas les profils classiques de transmission génétique, ce qui suggère que des épimutations, et non des mutations génétiques, sont la cause de ces troubles.

Dans une expérience similaire chez la souris, Kaylon Bruner-Tran et Kevin Osteen, de l'Université Vanderbilt aux États-Unis, ont

constaté qu'environ la moitié des femelles nées de souris exposées à de la dioxine étaient stériles. Et nombre de celles qui ne l'étaient pas ont mis bas prématurément. Ces problèmes ont persisté au moins sur deux autres générations.

Les doses utilisées pour ces études sont bien plus importantes que celles auxquelles l'homme ou l'animal sont exposés dans un environnement même fortement contaminé. Cependant, une étude de Jennifer Wolstenholme, de l'Université de Virginie, suggère que des effets transgénérationnels sont aussi possibles à des concentrations plus réalistes. Du bisphénol A a été introduit dans l'alimentation de souris à des doses reproduisant des concentrations dans le sang équivalentes à celles mesurées chez des femmes enceintes américaines. Les descendants des souris exposées passaient moins de temps à explorer la cage et davantage à interagir avec leurs congénères, et ce, sur cinq générations. Selon les chercheurs, ce changement de comportement serait dû à une altération de la production de deux protéines clés, l'ocytocine et la vasopressine. Ils ont aussi observé que les profils de méthylation de l'ADN étaient perturbés chez les descendants, mais le lien entre ces deux observations reste à prouver.

Existe-t-il des effets similaires chez l'homme ? Une étude en cours fait suite à la catastrophe de Seveso, en Italie : en 1976, l'explosion d'une usine chimique a exposé les habitants des environs, dont Seveso, à des taux de dioxine inédits. En suivant la concentration sanguine en dioxine de 1 000 femmes exposées et leur bilan de santé, les chercheurs

ont établi, en 2010, une corrélation entre le degré d'exposition à la dioxine et la capacité à avoir des enfants. À chaque multiplication par dix du taux de dioxine, le temps moyen pour tomber enceinte augmente de 25 %, et le risque de stérilité est doublé.

En 2013, la même équipe a rapporté que les jeunes filles âgées de moins de 13 ans au moment des faits avaient deux fois plus de risques de développer à l'âge adulte un syndrome métabolique – une conjonction de diverses caractéristiques (forte pression artérielle, concentration élevée de glucose dans le sang...) prédisposant au diabète

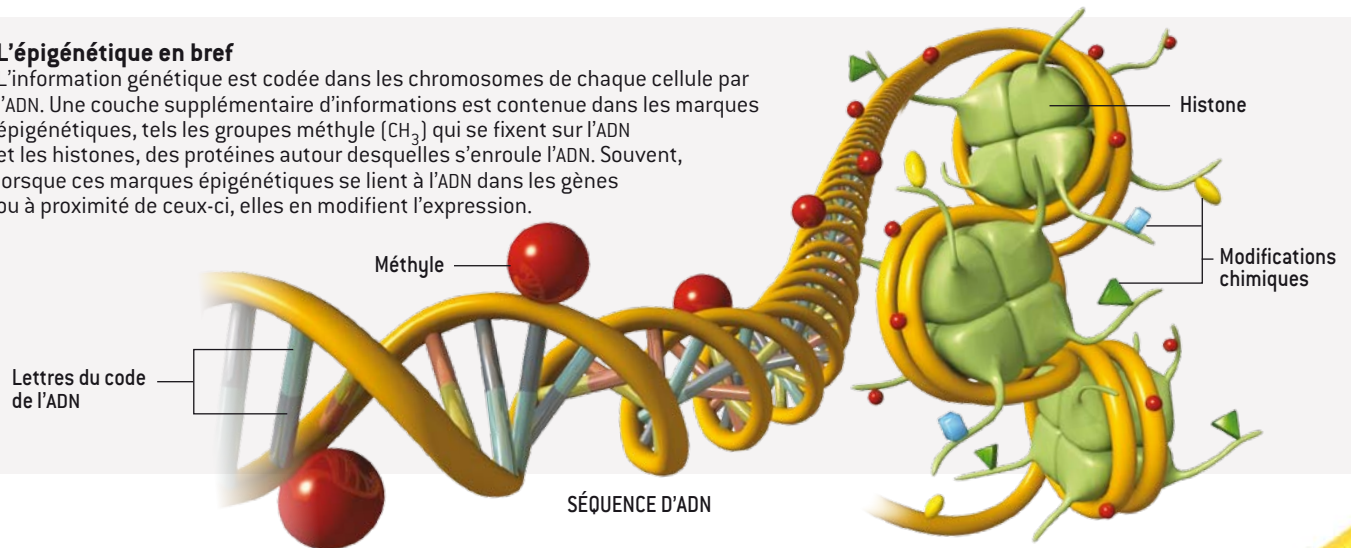
## UN HÉRITAGE HORS DES GÈNES

Des biologistes ont découvert que les événements auxquels sont confrontés les animaux et les plantes au cours de leur vie – une exposition à certains polluants ou au stress, par exemple – peuvent influencer sur la santé de leurs descendants sans causer de mutations dans leur génome. De telles expositions peuvent avoir des conséquences sur les deux premières générations de

descendants en agissant sur les spermatozoïdes, les ovules et les autres cellules de la reproduction. On parle d'effet direct intergénérationnel. Les générations suivantes seraient parfois aussi touchées par le biais d'étiquettes chimiques qui se lient à l'ADN dans les cellules. La transmission est alors dite épigénétique transgénérationnelle.

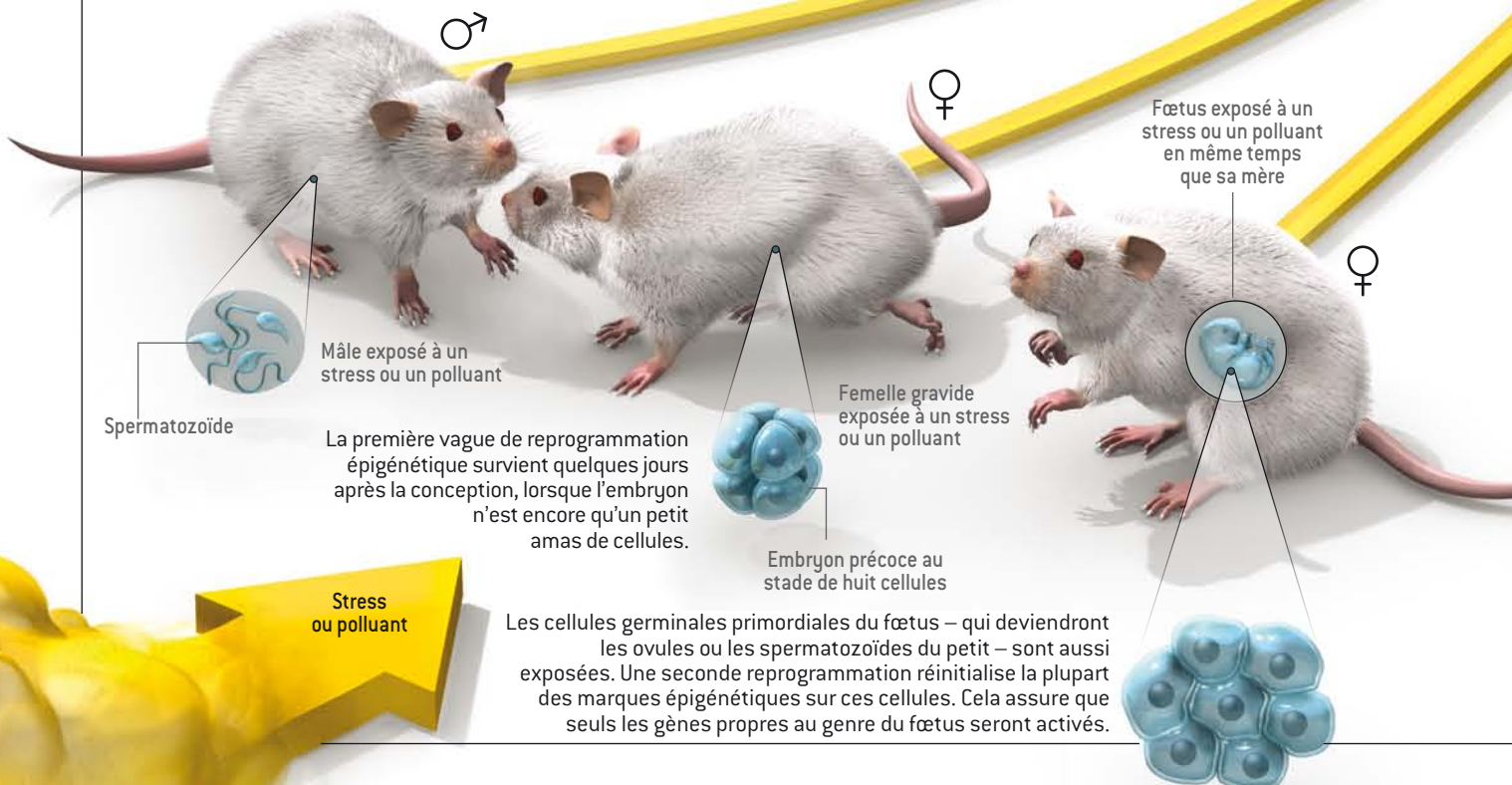
### L'épigénétique en bref

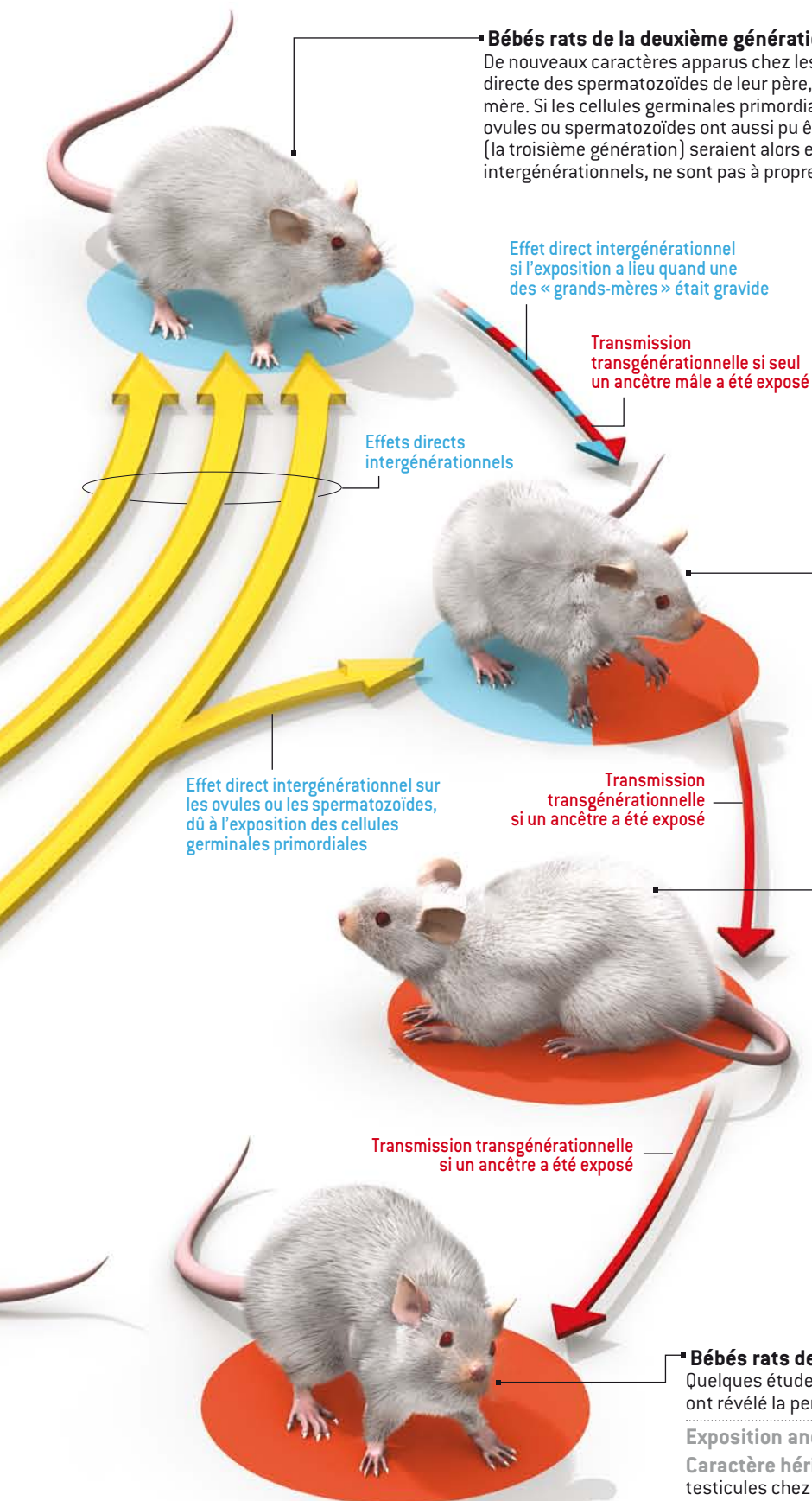
L'information génétique est codée dans les chromosomes de chaque cellule par l'ADN. Une couche supplémentaire d'informations est contenue dans les marques épigénétiques, tels les groupes méthyle ( $\text{CH}_3$ ) qui se fixent sur l'ADN et les histones, des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN. Souvent, lorsque ces marques épigénétiques se lient à l'ADN dans les gènes ou à proximité de ceux-ci, elles en modifient l'expression.



### Comment des caractères épigénétiques peuvent persister sur plusieurs générations

L'exposition à un polluant ou à un stress peut faire apparaître des caractères non transmissibles sur deux générations si elle concerne un mâle et son spermatozoïde, ou sur trois générations s'il s'agit d'une femelle gravide et si l'exposition survient à un certain stade de la gestation (*en bleu page ci-contre*). Pour que ce caractère épigénétique soit transmis aux générations suivantes (*en rouge*), le marquage altéré doit résister aux deux vagues de reprogrammation qui, après la conception, « réinitialise » la plupart des étiquettes épigénétiques des chromosomes (*ci-dessous*). Des études sur des rongeurs suggèrent qu'une telle transmission transgénérationnelle existe.





**Bébés rats de la troisième génération**

Une transmission transgénérationnelle peut survenir à la troisième génération si l'un des grands-parents mâles a été exposé. À ce jour, des études ont recensé ce phénomène pour divers types d'exposition.

**Exposition ancestrale :** Conditionnement à la peur en cas d'odeur inconnue

**Caractère hérité :** Réaction de sursaut amplifiée en présence de l'odeur

**Exposition ancestrale :** Régime alimentaire gras et molécule provoquant un prédiabète

**Caractère hérité :** Intolérance au glucose et résistance à l'insuline

**Bébés rats de la quatrième génération**

Dans la plupart des études sur la transmission transgénérationnelle, les chercheurs ont exposé des femelles gravides à un composé toxique ou à un stress. Ils doivent ensuite élever au moins quatre générations de rats pour montrer que les nouveaux caractères obtenus sont transmissibles.

**Exposition ancestrale :** Méthoxychlore ; vinclozoline

**Caractère hérité :** Spermatozoïdes moins nombreux et moins mobiles ; anxiété accrue chez les femelles

**Exposition ancestrale :** Dioxine

**Caractère hérité :** Faible taux de testostérone chez les mâles ; stérilité et mise bas prématurée chez les femelles

**Exposition ancestrale :** Bisphénol A

**Caractère hérité :** Faible taux de testostérone chez les mâles ; ovaires anormaux ou puberté précoce chez les femelles

**Exposition ancestrale :** Kérosène ; DDT

**Caractère hérité :** Taux d'obésité élevé ; ovaires polykystiques

**Bébés rats de la cinquième génération**

Quelques études poursuivies jusqu'à la cinquième génération ont révélé la persistance de certains effets

**Exposition ancestrale :** Vinclozoline ; DDT

**Caractère hérité :** Maladies de la prostate, des reins et des testicules chez les mâles ; maladie des ovaires chez les femelles

et aux maladies cardiaques. De plus, des anomalies de fonctionnement de la thyroïde ont été signalées chez nombre de petites-filles des femmes exposées.

Comme chez l'animal, les troubles recensés concernent la reproduction et le métabolisme, ce qui suggère que chez l'homme aussi, la dioxine favoriserait la survenue d'épimutations. Toutefois, il faudra attendre l'étude de la santé des enfants et petits-enfants des femmes exposées, et de leur profil de méthylation, pour le confirmer.

Une autre étude a été menée en Suède, à partir de données rassemblées sur 317 personnes nées en 1890, 1905 et 1920 à Överkalix, et sur leurs parents et grands-parents. Marcus Pembrey, de l'*University College* de Londres, Lars Olov Bygren, de l'Institut Karolinska de Stockholm, et leurs collègues ont comparé les informations sur le décès de ces personnes avec des estimations des vivres disponibles dans cette commune qui, au XIX<sup>e</sup> siècle, a traversé plusieurs périodes où disettes et bonnes récoltes se

sont succédé d'une année à l'autre. Il est apparu que les femmes dont la grand-mère paternelle avait connu, enfant, une telle alternance d'abondance et de privation, présentaient un risque plus élevé de mourir d'une maladie cardiovasculaire.

Curieusement, ce risque accru n'a pas été observé chez les hommes, ni chez les femmes dont la grand-mère maternelle ou les grands-pères avaient vécu un tel changement de régime. L'étrangeté de cette transmission suggère qu'elle pourrait être épigénétique. D'autres travaux sur les descendants d'une population hollandaise victime de la famine pendant la Seconde Guerre mondiale ont livré des résultats similaires.

Si l'idée que des épimutations dues à l'environnement puissent s'inscrire dans la lignée germinale laisse nombre de biologistes sceptiques, c'est parce qu'elle contredit un fait bien établi : à deux reprises durant le développement, la plupart des marques épigénétiques sont effacées de l'ADN, puis réécrites. Ces deux processus gommeraient ainsi toutes les épimutations acquises et

limiteraient leur transmission à la génération suivante.

Les marques épigénétiques sont certes effacées, mais jusqu'à quel point ? La première vague de réinitialisation a lieu dans les jours qui suivent la fécondation. Les groupes méthyle sont retirés des chromosomes parentaux, ce qui confère aux cellules souches embryonnaires la possibilité de former tous les types cellulaires. Les étiquettes réapparaissent juste avant que l'embryon forme ses organes. Dans chaque type de cellules, au fil de leurs divisions et spécialisations, l'ADN se dote de divers profils de méthylation, selon leurs futures fonctions.

Or quelques gènes semblent protégés de cette première vague de reprogrammation épigénétique. On dit que ces gènes sont soumis à empreinte parentale, car les marques épigénétiques dont ils héritent des parents sont sauvegardées, ce qui garantit que seule la copie maternelle ou paternelle du gène sera utilisée pour fabriquer une protéine. Par exemple, chez mes enfants,

## Comment cerner le spectre de l'épigénétique

**L**e fantôme de l'épigénétique hantant notre descendance sur plusieurs générations en conséquence de nos mauvaises habitudes est un grand fantasme médiatique actuel, vecteur d'anxiété.

**Sur quels fondements scientifiques s'appuie-t-il ?**

Selon un nombre croissant d'études, l'exposition d'un individu, homme ou animal, à des conditions adverses – polluants, stress... – peut influencer la survenue de maladies dans sa descendance. Il s'agit là de cas potentiels de transmission intergénérationnelle, dont certains, tels ceux des études de Mickael Skinner, semblent concerner plusieurs générations. Quel en est le vecteur ?

Cela revient à s'interroger sur ce que les parents transmettent à leurs enfants : un patrimoine génétique, des facteurs épigénétiques, mais aussi une éducation culturelle. La combinaison de ces héritages influence les traits morphologiques, la susceptibilité

aux maladies et les comportements. Déterminer la part de chacun est un défi, quasi inextricable chez l'homme, mais plus accessible dans les modèles animaux, à condition d'appliquer des protocoles adéquats.

Dans des populations naturelles, humaines ou animales, le matériel génétique est polymorphe : un gène peut exister sous plusieurs formes, ce qui joue sur son expression. L'exposition à une composante environnementale adverse est à même d'influencer la transmission de tel ou tel variant génique à la génération suivante et, ainsi, la susceptibilité aux maladies. La sélection en laboratoire de populations de souris et de rats sur plusieurs

décennies a permis d'obtenir des lignées avec un fond génétique homogène : tous les individus portent les mêmes variants. Un premier niveau de bonne pratique expérimentale serait d'utiliser de telles lignées de rongeurs. Malheureusement, la plupart des études reposent sur des modèles d'animaux au fond génétique hétérogène.

Ensuite, surtout aux doses élevées souvent utilisées, l'exposition à des agents chimiques pourrait produire des mutations génétiques à l'origine de la transmission des maladies observées. Seul un séquençage complet du génome exclurait cette composante génétique, ce qui n'a encore jamais été réalisé.

La question de l'héritage culturel se pose dans les cas de transmission de comportements anormaux. Par exemple, l'exposition de souris à une source de stress peut se répercuter par des comportements phobiques à la

génération suivante non exposée. Souvent, une composante épigénétique est mise en avant, mais une transmission « culturelle » du stress (la mère stressée néglige ses petits qui deviennent eux-mêmes stressés) est tout aussi envisageable. Elle est de plus aisément testable : le recours à des protocoles de fécondation *in vitro* et de gestation par mères porteuses permet de s'affranchir de tout contact entre la mère stressée et ses petits. Malheureusement, cette procédure expérimentale est peu appliquée dans les études.

La démonstration d'une transmission épigénétique est donc possible : des efforts devront être faits pour améliorer les protocoles et s'affranchir des facteurs autres, génétiques ou culturels.

– Deborah Bourc'his  
et Edith Heard

Institut Curie / UMR3215 CNRS /  
U934 Inserm, Paris

le gène IGF2, qui code une hormone essentielle à la croissance, n'est actif que sur le chromosome que je leur ai transmis. La copie du gène provenant de leur mère est désactivée, notamment par l'action de la méthylation de l'ADN.

## Une empreinte épigénétique acquise ?

La seconde vague de reprogrammation épigénétique survient plus tard, lorsque le fœtus d'un rat est gros comme une tête d'épingle et celui d'un être humain, de la taille d'un petit pois. C'est à ce moment-là que les cellules germinales primordiales commencent à apparaître au sein des gonades nouvellement formées de l'embryon – et au moment précis où nous avons administré la vinclozoline et d'autres polluants aux animaux de laboratoire. Chez les rats, cette période dure environ une semaine ; chez les humains, elle s'étend de la 6<sup>e</sup> à la 18<sup>e</sup> semaine de gestation.

Cette seconde vague est considérée comme totale : les marques de méthylation sont retirées même des gènes soumis à empreinte parentale. Cette perte de méthylation est suivie d'une reméthylation, dont la distribution diffère selon le sexe de l'individu : chez les femelles, les chromosomes contenus dans les futurs ovules acquièrent un profil de méthylation maternel, tandis que chez les mâles, les chromosomes contenus dans les futurs spermatozoïdes obtiennent un profil paternel.

Des agressions environnementales pourraient utiliser ce même mécanisme qui établit les étiquettes sur les gènes soumis à empreinte parentale et inscrire ainsi de nouvelles épimutations dans la lignée germinale. Si l'agression a lieu juste avant la vague de perte de méthylation, elle pourrait brouiller les données épigénétiques : des étiquettes qui auraient dû être effacées à jamais ne le seront pas, et d'autres qui auraient dû être épargnées ou rétablies pourraient être perdues pour toujours.

Si cette hypothèse se vérifiait, ses répercussions seraient considérables en médecine. Plusieurs équipes tentent de savoir si les obésogènes – des substances présentes dans l'environnement qui dérèglent le métabolisme et entraînent une prise de poids – augmentent le risque d'obésité sur plusieurs générations. En 2013, Bruce Blumberg et ses collègues, de l'Université de Californie à Irvine, ont montré que des souris gravides qui buvaient



**EN JUILLET 1976, UN NUAGE DE DIOXINE** s'est échappé d'un réacteur d'une usine chimique italienne et s'est répandu sur la plaine lombarde, notamment à Seveso. Un suivi des femmes exposées a révélé un risque accru pour divers problèmes de santé. Nombre de leurs petites-filles présentent des troubles de la thyroïde. La dioxine a-t-elle causé des épimutations ?

de l'eau contenant du tributylétain, utilisé pour empêcher les bernacles de s'accrocher à la coque des bateaux, mettaient bas des petits enclins à développer trop de cellules adipeuses et à avoir un foie gras. Ces modifications ont persisté dans les deux générations suivantes, ce qu'une épimutation expliquerait facilement.

Ainsi, bien que l'abondance de nourriture et les rythmes de vie modernes soient en grande partie responsables de l'augmentation en Occident de l'obésité, du diabète et d'autres maladies depuis une cinquantaine d'années, il est plausible que l'exposition de nos aïeux à certaines substances ait pu accroître notre prédisposition à ces maladies.

La vision classique de l'évolution devrait aussi être élargie. L'évolution y est vue comme le fruit de mutations lentes et aléatoires, sélectionnées pour les avantages qu'elles offrent du point de vue de la reproduction ou de la survie de l'espèce. La transmission épigénétique expliquerait pourquoi de nouvelles espèces apparaissent plus souvent qu'on ne le pensait, compte tenu de la rareté des mutations génétiques avantageuses. Les variations épigénétiques sont mille fois plus fréquentes et pourraient contribuer à augmenter la diversité des individus au sein d'une population. La sélection naturelle agirait alors en ne gardant que les plus aptes – avec leur génome, leur épigénome et tout le reste. ■

### ■ BIBLIOGRAPHIE

E. Heard et R. Martienssen, **Transgenerational epigenetics inheritance : myths and mechanisms**, *Cell*, vol. 157, pp. 95-109, 2014.

D. P. Barlow et M. S. Bartolomei, **Genomic imprinting in mammals**, *Cold Spring Harbor Persp. in Biol.*, vol. 6, a018382, 2014.

L. Daxinger et E. Whitelaw, **Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals**, *Nature Rev. Genetics*, vol. 13, pp. 153-162, 2012.

M. K. Skinner *et al.*, **Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology**, *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 21, pp. 214-222, 2010.