

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 : ces gènes sont soumis à « empreinte parentale », car les marques épigénétiques qu'ils héritent des parents sont sauvegardées, ce qui garantit que seule la copie maternelle ou paternelle du gène sera utilisée pour fabriquer une protéine.

UNE EMPREINTE ÉPIGÉNÉTIQUE ACQUISE ?

La seconde vague de reprogrammation épigénétique intervient plus tard, lorsque le fœtus d'un être humain est 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 à nos rats. Chez les humains, cette période s'étend de la 6^e à la 18^e 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 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. La transmission épigénétique expliquerait pourquoi de nouvelles espèces apparaissent plus souvent qu'on ne le pensait. 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. ■

La transmission épigénétique expliquerait pourquoi de nouvelles espèces apparaissent plus souvent qu'on ne le pensait

BIBLIOGRAPHIE

M. SKINNER ET AL., Transgenerational sperm DNA methylation epimutation developmental origins following ancestral vinclozolin exposure, *Epigenetics*, vol. 14(7), pp. 721-739, 2019.

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. 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.