

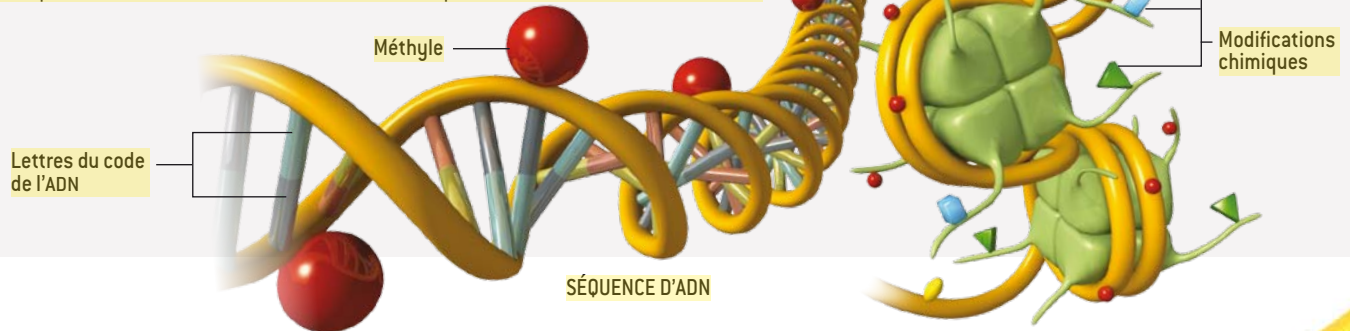
UN HÉRITAGE HORS DES GÈNES

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.

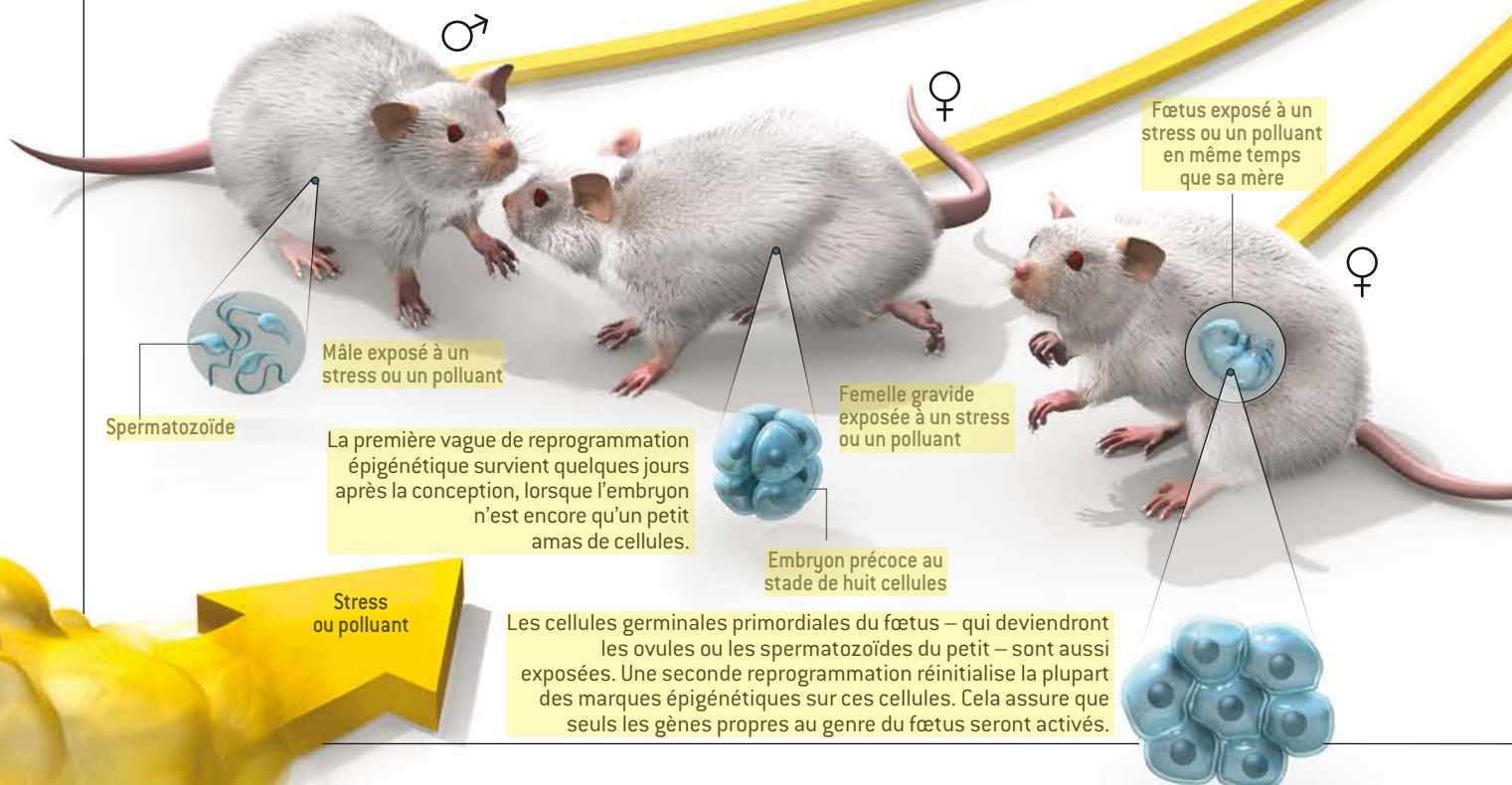
L'épigénétique en bref

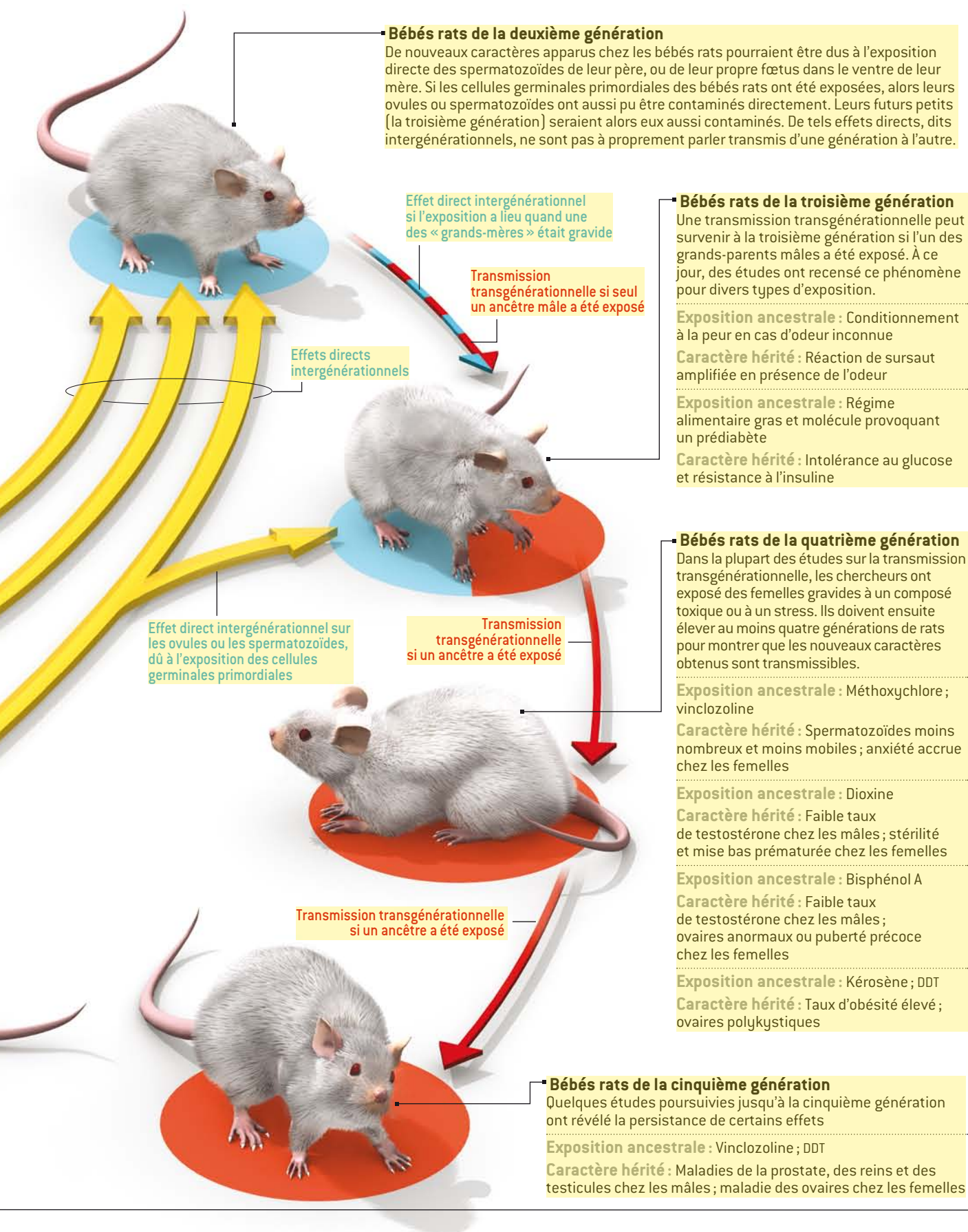
L'information génétique est codée dans les chromosomes de chaque cellule par l'ADN. Une couche supplémentaire d'informations est contenue dans les marques épigénétiques, tels les groupes méthyle (CH_3) qui se fixent sur l'ADN et les histones, des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN. Souvent, 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.





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^e 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

Le 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