

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'h
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^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



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 ?

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.

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. ■