



HAL
open science

Epigenetics in transgenerational responses to environmental impacts : from facts and gaps

C. Junien, P. Panchenko, S. Fneich, Luciano Pirola, Sabrina Chriett, V. Amarger, B. Kaeffer, P. Parnet, J. Torrisani, F. B. Jimenez, et al.

► **To cite this version:**

C. Junien, P. Panchenko, S. Fneich, Luciano Pirola, Sabrina Chriett, et al.. Epigenetics in transgenerational responses to environmental impacts : from facts and gaps. *Médecine/Sciences*, 2016, 32 (1), pp.35-44. 10.1051/medsci/20163201007 . hal-01850312

HAL Id: hal-01850312

<https://hal.science/hal-01850312>

Submitted on 14 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

> L'existence de mécanismes non génétiques, non culturels, assurant le transfert de la mémoire de l'exposition à divers environnements des parents, et conditionnant la réactivité des générations suivantes à divers environnements au cours de leur vie, suscite un intérêt grandissant. Pourtant, des questions fondamentales demeurent quant à la nature, aux rôles et à l'impact respectif des marques et mécanismes épigénétiques, des ARN non codants ou d'autres mécanismes et à leur persistance au fil des générations. Un modèle intégrant ces différents systèmes de transmission, leurs interactions avec l'environnement ainsi que les fenêtres de sensibilité en fonction du sexe du parent et de l'enfant, reste à construire. <

Épigénétique et réponses transgénérationnelles aux impacts de l'environnement

Des faits aux lacunes

Claudine Junien¹, Polina Panchenko¹, Sara Fneich¹, Luciano Pirola², Sabrina Chriett², Valérie Amarger³, Bertrand Kaeffer³, Patricia Parnet³, Jérôme Torrisani⁴, Francisco Bolaños Jimenez³, Hélène Jammes¹, Anne Gabory¹



¹ Inra, UMR1198, biologie du développement et reproduction, Domaine de Vilvert, Bâtiment 230, F-78350 Jouy-en-Josas, France ;
² Institut Carmen, Inserm U1060, Oullins, France ;
³ Inra, UMR 1280, université de Nantes, Institut des maladies de l'appareil digestif, F-44000 Nantes, France ;
⁴ Inserm UMR1037, Centre de recherches en cancérologie de Toulouse, Université de Toulouse III Paul Sabatier, F-31037 Toulouse, France.
claudine.junien@jouy.inra.fr

plus : la mère et le père (F0), leurs enfants (F1), et leurs petits enfants (F2), par des changements aux niveaux somatique et/ou germinale de la génération F1 (Figure 1) [59] (→).

Les expériences auxquelles l'individu est exposé *in utero* et au cours des 2 premières années (concept des 1 000 jours) représentent un indéniable déterminant de son capital santé. Mais les phases qui précèdent la conception, à commencer par la gamétogenèse, en distinguant les effets sur les cellules germinales primordiales et les gamètes, sont également importantes et doivent être considérées. Le principal défi est d'identifier les messagers de cette information environnementale qui peut être transférée d'une génération à l'autre. Les principales pistes convergent vers certaines régions de l'ADN (gènes, séquences répétées, etc.) dont les marques épigénétiques pourraient – au moins partiellement – échapper aux phases successives de reprogrammation. Une hypothèse, à valider, serait que ces régions pourraient véhiculer/porter des changements persistants de la conformation de la chromatine consécutifs aux impacts de l'environnement. Enfin, la méthylation de l'ADN et les modifications post-traductionnelles des histones ne représentent probablement pas à elles seules toutes les bases moléculaires des mécanismes épigénétiques. Le rôle des ARN non codants (petits et longs) s'affirme

(→) Voir la Synthèse de C. Junien et al., page 27 de ce numéro

Les théories de J.B. Lamarck revisitées à la lumière de l'épigénétique

Notre capacité à répondre aux différents défis et aléas de la vie, aux facteurs de stress et au risque de maladie, pendant l'enfance et au cours de la vie adulte dépend du capital santé et du capital humain [1] dont nous sommes dotés à la naissance [59] (→).

Les notions selon lesquelles des mécanismes non génétiques et non culturels peuvent transmettre la mémoire des expositions à divers environnements et conditionner les réactions des générations suivantes, sont à la base du concept des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD) et suscitent un intérêt grandissant [2]. Elles remettent au goût du jour les propositions de J.B. Lamarck, longtemps décriées (voir Encadré). Les impacts environnementaux liés à l'alimentation, au stress, aux produits chimiques, ou à d'autres influences psychoaffectives, géographiques, politiques ou socio-économiques peuvent affecter trois générations, voire

(→) Voir la Synthèse de C. Junien et al., page 27 de ce numéro

Le haut-relief placé à l'arrière du socle représente Jean-Baptiste Lamarck et sa fille Aménaïde Cornélie.

On peut y lire : « La postérité vous admirera, elle vous vengera, mon père ».

Le biologiste/zoologiste et anatomiste français Jean-Baptiste Pierre Antoine de Mont, chevalier de Lamarck (1774-1829), a grandement contribué à la classification des formes de vie, en proposant quatre lois :

« Première loi : La vie par ses propres forces, tend continuellement à accroître le volume de tout corps qui la possède et à étendre les dimensions de ses parties jusqu'à un terme qu'elle amène elle-même.

Deuxième loi : La production d'un nouvel organe dans un corps animal résulte d'un nouveau besoin survenu qui continue de se faire sentir et d'un nouveau mouvement que ce besoin fait naître et entretient.

Troisième loi : Le développement des organes et leur force d'action sont constamment en évolution en raison de l'emploi de ces organes.

Quatrième loi : Tout ce qui a été acquis, tracé ou changé, dans l'organisation des individus, pendant le cours de leur vie, est conservé par la génération, et transmis aux nouveaux individus qui proviennent de ceux qui ont éprouvé ces changements ».

Les processus de transmission non génétiques ont souvent été qualifiés de Lamarckien puisqu'ils évoquent la possibilité d'hériter de caractères acquis de la (des) génération(s) précédente(s). Cependant les preuves de l'implication de processus épigénétiques pour rendre compte d'une évolution Lamarckienne sont encore ténues ou parcellaires.

Formulée il y a deux siècles, sa quatrième loi pourrait sembler en désaccord avec le fait, qu'après la fécondation, l'effacement intensif des marques épigénétiques portées par les gamètes, pour laisser place à la totipotence, ne devrait pas laisser passer d'information sur le vécu des parents, voire des ancêtres. Pourtant Lamarck parlait de la notion qu'un changement de l'environnement provoque des changements dans les besoins des organismes vivants dans ce milieu, ce qui provoque à son tour des changements dans leur comportement. Cette modification du comportement entraîne une utilisation plus ou moins importante d'un organe donné et déterminerait, en conséquence, la taille de cet organe au fil du temps sur plusieurs générations, son augmentation ou sa disparition.



Le monument à Lamarck, érigé au Jardin des Plantes à Paris, a été réalisé par Léon Fagel en 1908.

[2]. Par ailleurs, de nouveaux vecteurs (comme les exosomes, les prions, les métabolites, des pathogènes, des substances chimiques ou le microbiote maternel) pourraient être impliqués dans la transmission d'informations épigénétiques et non épigénétiques résultant des impacts de l'environnement [3].

Réponses transgénérationnelles à un conditionnement : cercle vicieux ou résilience ?

Le conditionnement qui apparaît sous l'influence de l'environnement au cours du développement, ou qui est hérité des parents, peut être considéré comme un « premier événement ». Souvent, il ne confère

qu'un état latent, une sensibilité à un « second événement » révélée plus tard, du fait de l'accumulation des facteurs de risques environnementaux qui entraîne un changement de seuil. Ce conditionnement n'induit pas à proprement parler d'effets à long terme, mais tout ce qui conditionne la capacité de « réponse » (augmentée ou diminuée) des tissus/organes programmés, déterminant une vulnérabilité ou une résilience au développement de la maladie. Le tout dépendant également du fond génétique, tout au long de ces processus.

La majorité des études phénotypiques se sont limitées à l'exploration du système perturbé par l'exposition parentale/ ancestrale, comme le métabolisme

(→) Voir la Synthèse de M. Rincel et al., page 93 de ce numéro

pour les expositions nutritionnelles (→), ou le comportement pour l'exposition au stress [58]. Pourtant, selon l'intensité et la durée de l'exposition mais aussi le(s) stade(s) de développement auxquels cette exposition a eu lieu, les perturbations peuvent affecter différents systèmes physiologiques, voire tous. Ainsi une exposition paternelle au stress a révélé non seulement des troubles du comportement, mais aussi des troubles métaboliques, chez les descendants [4]. Dans les modèles animaux, le phénotypage des descendants ne s'adresse généralement qu'aux effets délétères, ignorant ainsi la part non négligeable de sujets « résistants » mieux adaptés à l'environnement post-natal. De plus l'exposition des parents/grands-parents pourrait aussi contribuer à une meilleure capacité d'adaptation [5, 6]. Pourtant, des études sur la drosophile ou le ver *Caenorabditis elegans* montrent qu'il existe bien dans certains cas une capacité d'adaptation, une résilience. La programmation peut conférer à des réseaux de gènes une capacité à répondre plus rapidement à un défi de l'environnement [59] (→).

(→) Voir la Synthèse de C. Junien et al., page 27 de ce numéro

De manière inattendue, il est également possible de constater dans la descendance des réponses différentes de celles observées sur le parent exposé. Ainsi, dans la cohorte d'Overkalix¹, une malnutrition masculine chez le père, avant l'adolescence, se traduit par un risque plus faible de mortalité cardiovasculaire deux générations plus tard [5]. De plus, des environnements enrichis qui favorisent l'activité physique et cérébrale de l'animal, peuvent aussi induire des réponses transgénérationnelles favorables, qu'il s'agisse de performances meilleures, ou d'une réponse protectrice ou compensatrice dans le cas d'un conditionnement dans des situations défavorables [7]. Enfin, il ne faut pas non plus négliger

¹ Cohorte totalisant 320 individus nés en 1890, 1905 et 1920 dans la paroisse d'Overkalix, dans le nord de la Suède.

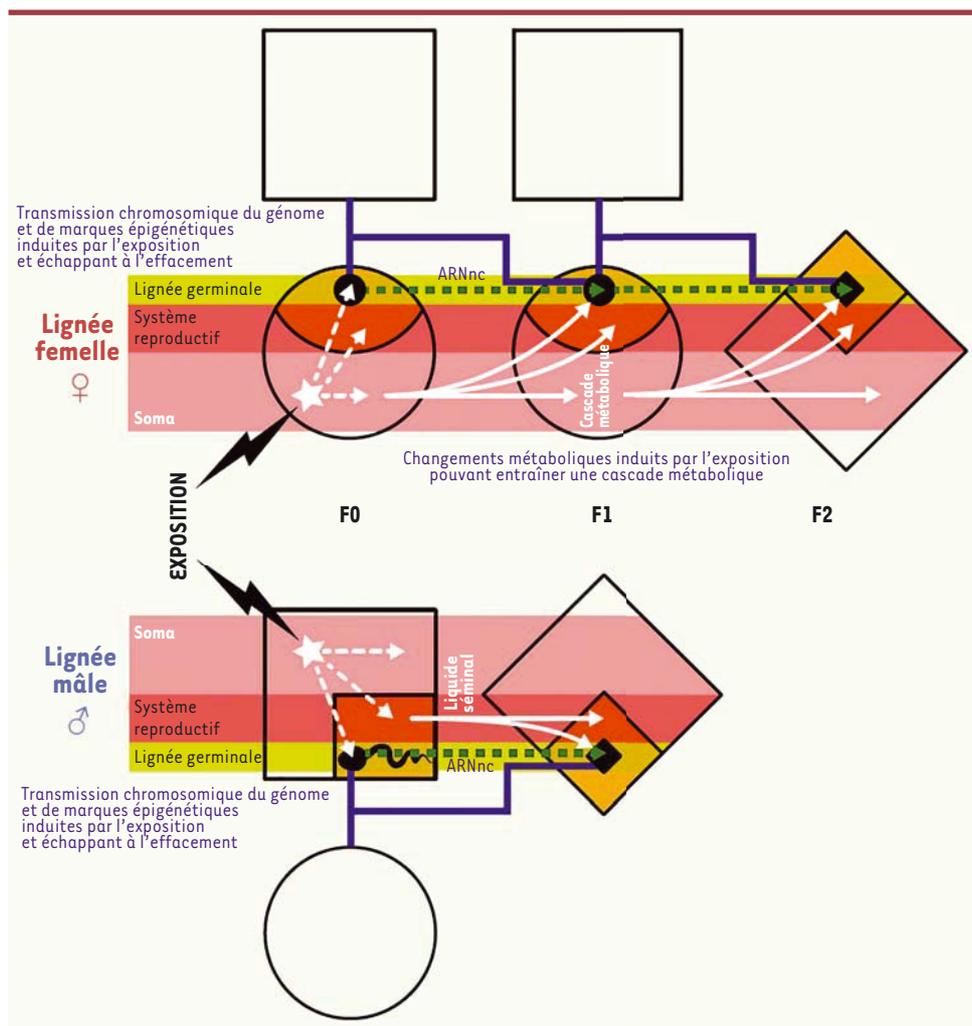


Figure 1. Différentes voies, selon le sexe de transmission, de la mémoire des expositions à l'environnement aux générations suivantes. L'exposition à un facteur délétère/bénéfique peut potentiellement affecter la lignée germinale, le système reproducteur et les tissus somatiques. Les lignes généalogiques traditionnelles (bleu) montrent la transmission chromosomique de la mère (en haut) et du père (en bas). Les ronds représentent les individus femelles, les carrés les individus mâles, et les losanges les individus sans tenir compte de leur sexe. Outre l'ADN, la lignée germinale transmet des marques épigénétiques dont certaines ont été induites par une exposition, et qui échappent à l'effacement global lors de la reprogrammation (lignes vertes pointillées), ainsi que des ARN non-codants (ARNnc). Les deux pouvant avoir un impact sur la programmation de la progéniture. L'exposition peut également

induire des changements métaboliques dans l'appareil reproducteur des deux parents et influencer ainsi le développement précoce de la progéniture. La transmission de la mère à l'enfant passe également par l'intermédiaire du placenta, dans le cas de changements métaboliques, et de l'influence du microbiome de la mère sur celui de son enfant (d'après [12]).

les interactions sensorielles entre le père et la mère et entre les petits et leur mère [8-10]. Les réponses de la descendance peuvent donc être variées et différentes des effets de l'impact initial sur le parent, allant du cercle vicieux, ce qui a été le plus souvent décrit, à l'adaptation, qui ouvre d'autres voies, bien que souvent ignorées.

Dimorphisme sexuel de l'héritabilité non génétique

L'étude de la régulation et de l'expression des gènes, des marques épigénétiques et des enzymes qui les apposent (machinerie épigénétique) ou les enlèvent, des facteurs de transcription, ainsi que des complexes chromatinien associés, a révélé, chez l'homme et dans les modèles animaux, l'existence de mécanismes d'adaptation à l'environnement différents chez la femelle et le mâle [10-15]. Les effets/réponses à un conditionnement peuvent affecter la progéniture des deux sexes, ou de façon prédominante l'un des deux [6, 16, 17]. De plus, selon la nature, la fenêtre, et la durée d'exposition à un environnement, le sexe du

parent transmetteur conditionne également la réponse à l'environnement de la progéniture. Après exposition à des toxiques, à l'alcool, à une sur- ou sous-nutrition, au cours d'une fenêtre développementale précise ou après sevrage, certaines caractéristiques phénotypiques peuvent être héritées *via* la voie paternelle seule, ou maternelle seule ou indifféremment *via* les deux [10, 18, 19]. Une bonne illustration de ces différences est apportée par la cohorte d'Overkalix. Les risques de maladie cardiovasculaire et de diabète, chez un homme ou chez une femme, dépendent de l'abondance ou de la restriction de nourriture avant la puberté chez les grands-parents, mais uniquement chez les grands-parents paternels [12]. L'information est transmise par la grand-mère paternelle à ses petites-filles, mais pas à ses petits-fils. Inversement, l'information transmise par le grand-père paternel affecte ses petits-fils, mais

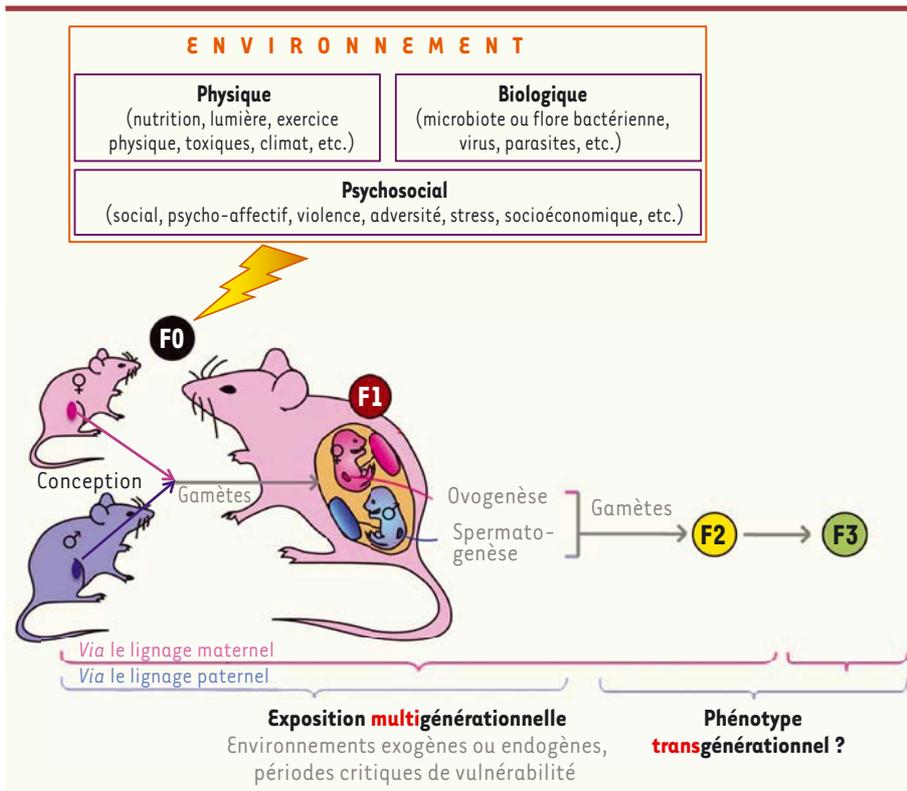


Figure 2. La transmission inter- ou transgénérationnelle des expositions à l'environnement diffère en fonction du sexe des parents et des descendants. Les facteurs de l'environnement impactent l'individu F0, modifiant l'épigénome et les réseaux de gènes de façon spécifique au sexe. Cette exposition peut modifier les gamètes différemment dans les ovocytes et les spermatozoïdes, et être transmise à la génération suivante (F1). De plus, l'exposition de la mère F0 au cours de la gestation peut être transmise de façon transplacentaire au fœtus F1 en développement. Cette double programmation des tissus somatiques influence la santé de la F1 à long terme. Par ailleurs, les cellules germinales se forment chez la F1 pendant le développement. Ainsi l'environnement de la mère F0 au cours du développement peut affecter directement l'information épigénétique de la génération F2.

De ce fait, les lignages paternels et maternels influencent différemment la transmission entre générations. Une exposition multigénérationnelle est observée sur la F0, F1 et F2 en cas d'exposition de la mère alors qu'elle s'exerce sur la F0 et la F1 en cas d'exposition paternelle. Les effets transgénérationnels à proprement parler, méiotiques, ne peuvent donc être visibles à partir de la F3 dans le lignage maternel et dès la F2 pour le lignage paternel. Mais il est également possible que les phénotypes induits s'estompent au fil des générations (d'après [57]).

pas ses petites-filles. Des données analogues ont été observées chez les rongeurs. Dans le cas d'une consommation de noix de Betel (ou noix d'arc) par le père, on observe une intolérance au glucose chez les descendants mâles. Il en est de même dans le cas d'une sous-nutrition du père avant la gestation, où on observe également une intolérance au glucose à la fois chez le père et ses descendants mâles [10, 20]. Dans ce dernier cas, on constate dans les spermatozoïdes du père et de ses descendants mâles une altération de la méthylation dans la région 5'UTR du gène *LXRA* (*liver X receptor alpha*). On note également, chez des souris génétiquement identiques mais phénotypiquement variables sur le plan comportemental, une transmission par le père de ses caractéristiques comportementales à sa descendance femelle, mais pas à sa descendance mâle [21].

L'exposition à certains environnements nutritionnels, toxiques ou psychosociaux peut affecter la lignée germinale du père ou de la mère (ou des deux), l'ensemble de leurs tissus somatiques, ainsi que leur système reproductif, le milieu et le tractus génital, laissant envisager un dialogue complexe entre ces différents systèmes ou voies et permettant un éventuel transfert concerté par plusieurs de ces voies ou systèmes aux générations suivantes [9, 12, 13, 22] (Figure 1). En fonction du sexe, la lignée germinale et les gamètes montrent des différences génétiques (XX ou XY) ainsi que des différences ontogéniques, morphologiques et fonctionnelles. Ces dernières reposent sur

une asymétrie épigénétique qui se prolonge même après la fécondation [23, 24]. À la conception, les gamètes délivrent le patrimoine génétique, l'ADN, pour former le génome de l'embryon, ainsi que des épigénomes et des ARN paternels et maternels différents, des protéines et des mitochondries uniquement maternelles. Donc, outre l'héritage génétique, ils apportent des informations supplémentaires – épigénétiques, protéiques, métaboliques – associées aux expositions antérieures des parents à des facteurs environnementaux, aux expériences, à l'état physiopathologique, à l'âge, à la classe sociale, à l'éducation, mais aussi au rang et au poids de naissance des petits [10, 25].

Si les transmissions maternelles ont été traditionnellement les plus étudiées, elles concernent surtout des réponses inter- ou multigénérationnelles, au cours de la gestation/lactation, sur le développement et la croissance de l'embryon/fœtus (Figure 2). De multiples conditions physiologiques maternelles, qui n'impliquent pas nécessairement la lignée germinale, ont été étudiées : troubles métaboliques, nutrition, exposition aux toxiques ou stress, ou le libre choix de s'accoupler avec des mâles attractifs [3, 26-31]. Bien que des

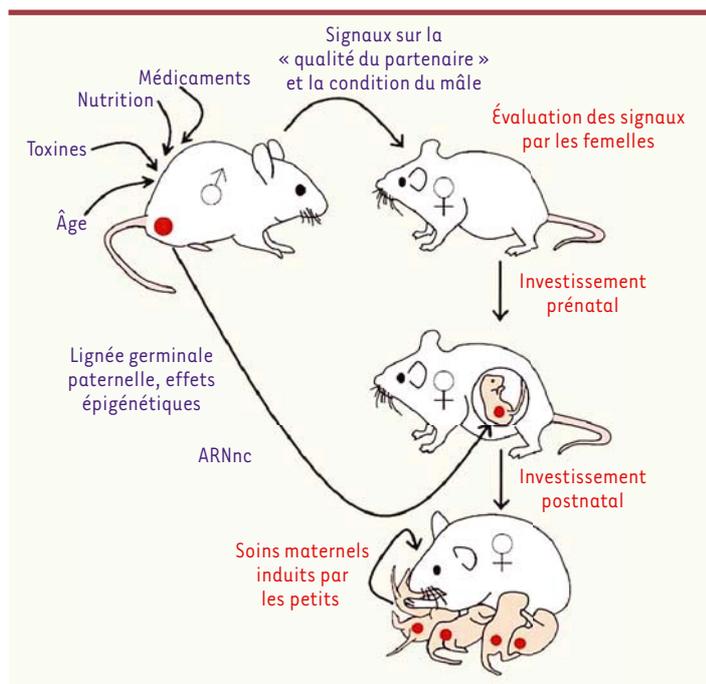


Figure 3. La mémoire des expositions paternelles peut perturber le développement de la progéniture par le biais de différentes voies non génomiques. Les expériences des mâles (médicaments, drogues, nutrition, toxines, stress, âge), et particulièrement celles subies au cours du développement précoce, peuvent entraîner des altérations épigénétiques dans la lignée germinale mâle (point rouge). Ces altérations seront ensuite transmises à la progéniture avec des conséquences en termes de variations phénotypiques. De plus, il est possible que les expériences d'un mâle avant l'accouplement puissent conduire à des changements dans la qualité ou la préférence du partenaire évaluées par la femelle pour l'accouplement. Cette évaluation peut avoir pour conséquence des différences au niveau de l'investissement maternel en période pré- et/ou post-natale, se traduisant éventuellement par des caractéristiques phénotypiques de la progéniture, lesquelles peuvent servir à améliorer la transmission des expositions paternelles ou au contraire compenser des déficits de fonctionnement induits par ces expériences (d'après [10]).

transmissions épigénétiques par la lignée maternelle aient été démontrées chez des rongeurs [32-34], il est habituellement difficile de distinguer ce qui est hérité par la lignée germinale de ce qui est transmis au cours de la gestation. En revanche, les études sur les transmissions paternelles, bien que plus rares, ont permis d'aborder la question des mécanismes de passage de l'information par les spermatozoïdes, via des marques au niveau de l'épigénome, des ARN non codants, ou par le liquide séminal [9, 10, 12, 25]. Il est également possible que les phénotypes induits s'estompent au fil des générations (Figure 3).

Les différentes phases de reprogrammation et les entorses à l'effacement des marques

Deux phases principales de reprogrammation, en particulier d'effacement des marques parentales, ont surtout été étudiées : l'une se met

en place dans le zygote, juste après la fécondation, et l'autre concerne la lignée germinale au moment de la migration des cellules primordiales germinales vers les crêtes génitales avant la différenciation sexuelle (Figure 4A) [35]. La reprogrammation des génomes parentaux chez le zygote a longtemps été considérée comme quasi complète. Cependant, les marques d'histones et de méthylation de l'ADN de certaines séquences d'ADN peuvent échapper à cet effacement [36]. Deux autres phases pourraient également être assimilées à un processus de reprogrammation. Ainsi, la compaction finale de la chromatine du spermatozoïde, liée au remplacement d'une large proportion d'histones par des protamines, pourrait constituer une troisième phase (Figure 4B) [37]. Enfin, à un stade plus tardif de la vie de l'individu, une quatrième phase de reprogrammation apparaît. Celle-ci concernerait les changements massifs, en particulier dans la réorganisation du cerveau et sa maturation, au moment de la puberté. Bien que cette dernière phase puisse être exposée à des facteurs environnementaux complètement différents de ceux qui agissent sur les trois premières phases, elle demeure une étape critique qui nécessite la mise en place de mécanismes complexes de maturation. Cette phase de reprogrammation commence seulement à faire l'objet d'études détaillées au niveau épigénomique (pour revue [38]).

La phase de reprogrammation après la fécondation, qui consiste en l'effacement des marques épigénétiques spécifiques portées par les gamètes parentaux, entraîne l'acquisition d'un épigénome totipotent, permettant au zygote et aux premiers blastomères de l'embryon de se différencier en n'importe quel type cellulaire. Certaines séquences, comme les gènes soumis à empreinte parentale, échappent à ce processus (Figure 4A). À la suite de la seconde phase de reprogrammation restreinte à la lignée germinale, la reméthylation de l'ADN qui a lieu après la détermination du sexe permet d'acquérir un programme d'expression de gènes très spécifique, y compris celle des gènes soumis à empreinte parentale, pour assurer la différenciation en gamètes (Figure 4A). En raison de l'asymétrie épigénétique des gamètes du père et de la mère, les marques sensibles et non effacées pourraient être différentes dans le zygote selon qu'il s'agit des chromosomes d'origine paternelle ou maternelle. Ceci pourrait conduire à des possibilités différentes de transmission entre les deux sexes [39] (Figure 4B).

Grâce à un effacement incomplet de quelques marques épigénétiques parentales – méthylation de l'ADN et marques des histones – et aux rôles joués par des modificateurs des marques, comme les systèmes polycomb

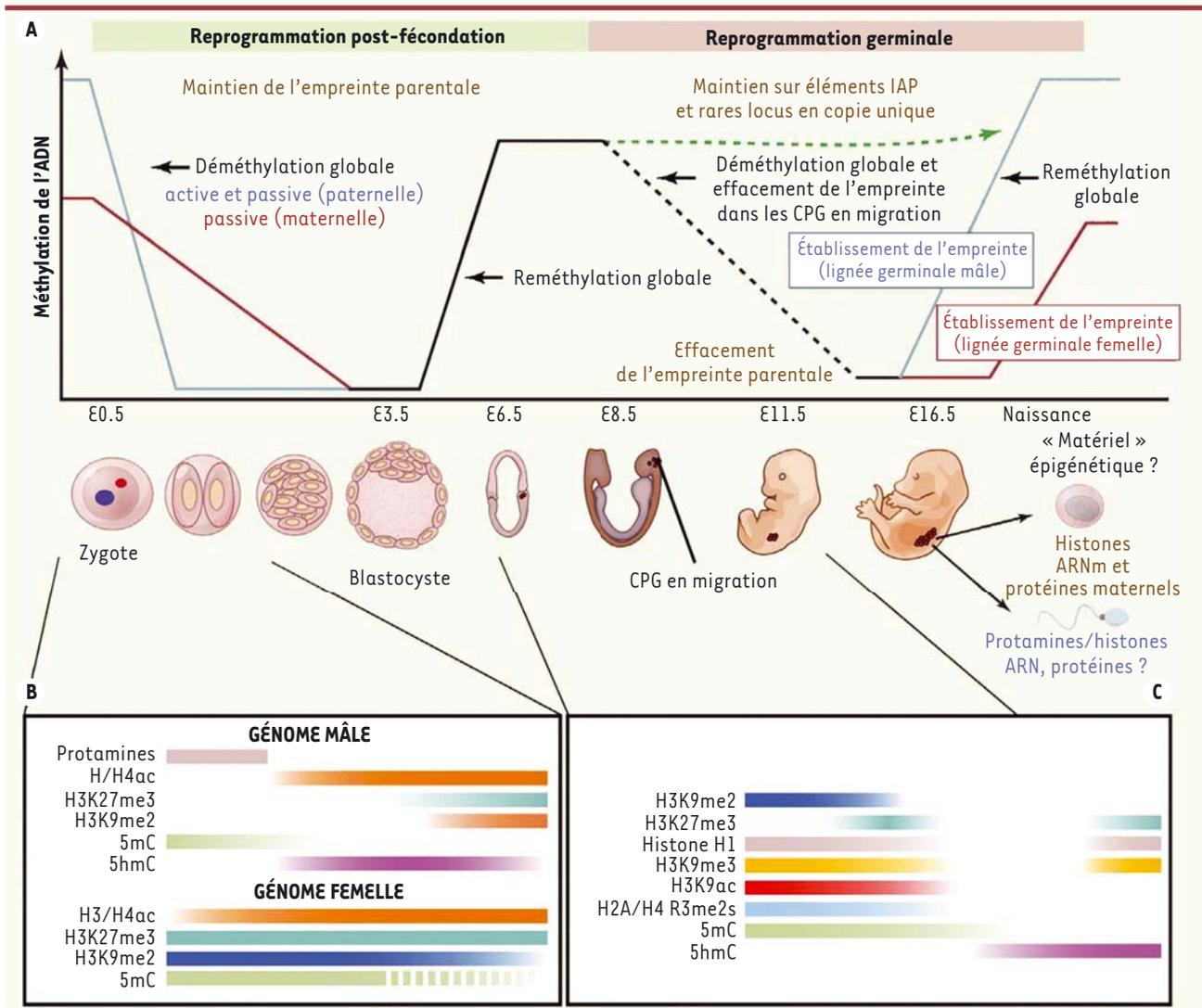


Figure 4. Changements épigénétiques pendant les phases de reprogrammation in vivo. **A.** Après la fécondation, le génome paternel (ligne bleue) est déméthylé rapidement par des mécanismes actifs, tandis que le génome maternel (ligne rouge) est déméthylé de façon passive. Les régions différenciellement méthylées (DMR) associées aux gènes soumis à empreinte sont protégées contre cet effacement (ligne verte en pointillés). La méthylation *de novo* se produit après l'implantation (ligne noire), mais les cellules germinales primordiales ne sont pas spécifiées jusqu'au stade de l'épiblaste. Cette méthylation doit être réinitialisée dans les CPG (cellules germinales primordiales). Depuis le stade E6.5, la figure montre la dynamique de la méthylation dans les cellules qui forment la lignée germinale seulement. La plupart des séquences sont déméthylées dans les CPG autour du stade E9.5. Un sous-ensemble de séquences sont déméthylées tardivement et ne sont reprogrammées qu'après la migration des CPG. Elles comprennent, mais ne sont pas limitées aux DMR des gènes soumis à empreinte. Les séquences répétées de type IAP (*intracisternal A particles*) sont résistantes à la déméthylation à la fois après la fécondation et les vagues de reprogrammation des CPG. Les îlots CpG (CGI) effacés de manière variable (CVE) peuvent résister à l'effacement lors de la reprogrammation des CPG mais leur statut de méthylation au cours de la reprogrammation post-fécondation n'est pas clair. Après la détermination du sexe, la méthylation *de novo* des cellules germinales se produit, mais la dynamique de ces processus est spécifique du sexe. La méthylation est complète au stade prospermatogonie avant la naissance, tandis que la méthylation des ovocytes est établie au cours de la phase de croissance, après la naissance. À l'âge adulte, les gamètes sont méthylés de façon appropriée pour former un nouveau zygote et redémarrer le cycle de la dynamique de méthylation. Le bas de la figure montre les fenêtres de développement examinées par trois études clés indiquant les temps étudiés (d'après [29]). **B.** Représentation schématique des modifications globales de méthylation de l'ADN et des histones qui aboutissent à l'activation transcriptionnelle du génome embryonnaire entre le stade zygotique et le stade 2 cellules. Le génome des gamètes subit différents programmes épigénétiques après la fécondation, le génome paternel étant sujet au remodelage principalement au stade zygotique, et le génome maternel perdant progressivement les modifications répressives au cours des divisions suivantes (d'après [60]). **C.** Changements épigénétiques globaux au cours du développement de la lignée germinale avec une spécification des CPG (E6.5) jusqu'à l'arrêt mitotique/méiotique à E13.5. On distingue 2 grandes phases de reprogrammation pendant la migration des CPG vers les crêtes génitales (E7.5–E10.5) et au moment de leur arrivée dans les gonades (E10.5–E12.5) (d'après [60]).



et trithorax², la programmation et la transmission transgénérationnelle des impacts de l'environnement pourraient être assurées [36, 40]. Ces régions de l'ADN qui échappent à l'effacement représentent donc des candidats privilégiés pour véhiculer des informations induites par l'environnement. Pourraient-elles ensuite, en fonction du chromosome, et en particulier si l'Y et/ou l'X comprennent des régions de ce type, expliquer des différences d'atteinte de la progéniture selon son sexe ? La principale difficulté tient au fait que les mécanismes épigénétiques en jeu sont dynamiques et labiles face aux variations de l'environnement, et reposent sur de multiples voies partiellement redondantes, potentiellement synergiques, répressives et/ou activatrices, et dépendantes du contexte [41, 42]. Ceci implique que, si des impacts environnementaux ayant touché les parents plusieurs années avant la conception de l'enfant, affectent précisément ce type de régions réfractaires à l'effacement [3, 12, 13, 43], ils pourraient être à l'origine de réponses transgénérationnelles chez la descendance.

Cependant, pour des raisons probablement techniques, potentiellement liées à la composition en variants d'histone, les séquences en cause varient selon les études. Les nucléosomes retenus, où les histones ne sont pas remplacées par des protamines, peuvent être situés principalement au niveau de gènes critiques pour le développement précoce ou plus tardif [44], au niveau de séquences régulatrices, promoteurs, *enhancers*, etc., mais également au niveau de séquences répétées, pauvres en gènes [45]. Quoiqu'il en soit, ces séquences représentent des candidats potentiels pour l'héritité épigénétique.

Ces mystérieux intermédiaires qui passent le relais de génération en génération

Au moment de la fécondation, chez l'humain comme chez la souris, le nombre de sites méthylés sur l'ADN est beaucoup plus important dans le spermatozoïde que dans l'ovocyte [46]. Une déméthylation étendue, mais spécifique de site, se produit dans le pronoyau mâle et dans le pronoyau femelle après la fécondation, selon des mécanismes actifs et passifs différents, en fonction de l'origine parentale du chromosome [46]. Il était communément admis que seuls les gènes soumis à empreinte parentale échappaient à ce processus de déméthylation. Mais une étude récente montre que, chez la souris, d'autres gènes sont aussi résistants [47]. Dans le modèle murin de sous-nutrition de la grand-mère (F0), on observe une perturbation du méthylome de l'ADN des spermatozoïdes du père (F1) au niveau de régions différenciellement méthylées (DMR, *differentially methylated regions*) ; ces altérations sont associées à des effets sur le métabolisme de sa descendance (F2) sans qu'il y ait de preuves quant à leur causalité [47]. De façon intéressante, 43 % des DMR hypométhylés en F1 persistent en F2 et ont ainsi le potentiel d'affecter le développement de cette génération. Les régions hypométhylées sont situées, en particulier, au niveau de gènes exprimés dans la lignée germinale, mais aussi de gènes de tissus somatiques. Pourtant, bien que cette méthylation différentielle soit perdue chez la F2 en fin de

gestation, des différences importantes persistent dans l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme et situés au voisinage de ces régions. Il est donc improbable que ces changements d'expression soient directement sous le contrôle de la méthylation de l'ADN [47]. Un processus analogue a été observé dans la descendance (F2) de souris femelles rendues obèses par un régime [48]. Ces exemples montrent que les altérations des profils épigénétiques observées tôt au cours du développement pourraient être relayées ensuite par d'autres types d'altérations sur d'autres entités. Ces dernières n'ont pas encore été identifiées. Dans le modèle de la résistance à l'addiction à la cocaïne, la même marque (acétylation de l'histone H3) au niveau du promoteur du même gène (*Bdnf*, *brain derived neurotrophic factor*) a pu être identifiée dans les spermatozoïdes du père et dans le cortex préfrontal de sa progéniture mâle (→ Voir également la série *Addictions*, m/s 2015, vol. 31

L'acétylation des histones étant une marque associée à l'expression d'un gène, cette observation ne prouve pas qu'il s'agisse du mécanisme responsable du transfert de l'information. Les deux exemples ci-dessus n'excluent en aucun cas le rôle d'un processus épigénétique. Les marques épigénétiques pertinentes et/ou causales n'ont probablement pas encore été étudiées ou pas aux stades adéquats. Compte tenu des dialogues entre les marques, il serait étonnant qu'un seul type de marque soit en cause et que des processus surajoutés, autres qu'épigénétiques, ne puissent être impliqués. De telles associations sont-elles la cause ou une simple conséquence de la dynamique des marques ? Ainsi la question à résoudre demeure bien celle du véritable lien de causalité entre des marques épigénétiques et les phénotypes observés.

Les ARN non codants

Au cours de la fécondation, un spermatozoïde n'apporte pas seulement un génome haploïde paternel mais il libère aussi 24 000 ARN non codants (ncARN : siARN [*short interfering*], piARN [*piwi interacting*], miARN [*micro*]) dans l'ovocyte. Le rôle de ces ARNnc provenant du spermatozoïde, dans la transmission de caractères acquis, a été bien décrit chez le rongeur. En particulier, différentes études ont montré que la micro-injection d'ARN spermatiques d'animaux est responsable de la transmission des informations phénotypiques du père à la descendance, telles que des altérations métaboliques ou certains comportements [4, 26, 32, 34, 50-52].

Un rapport récent suggère que des ARN isolés du sperme peuvent informer la progéniture d'une histoire de

² Ces complexes de protéines interviennent dans le maintien de l'expression des gènes. Certaines ont des activités enzymatiques modifiant les marques des histones.

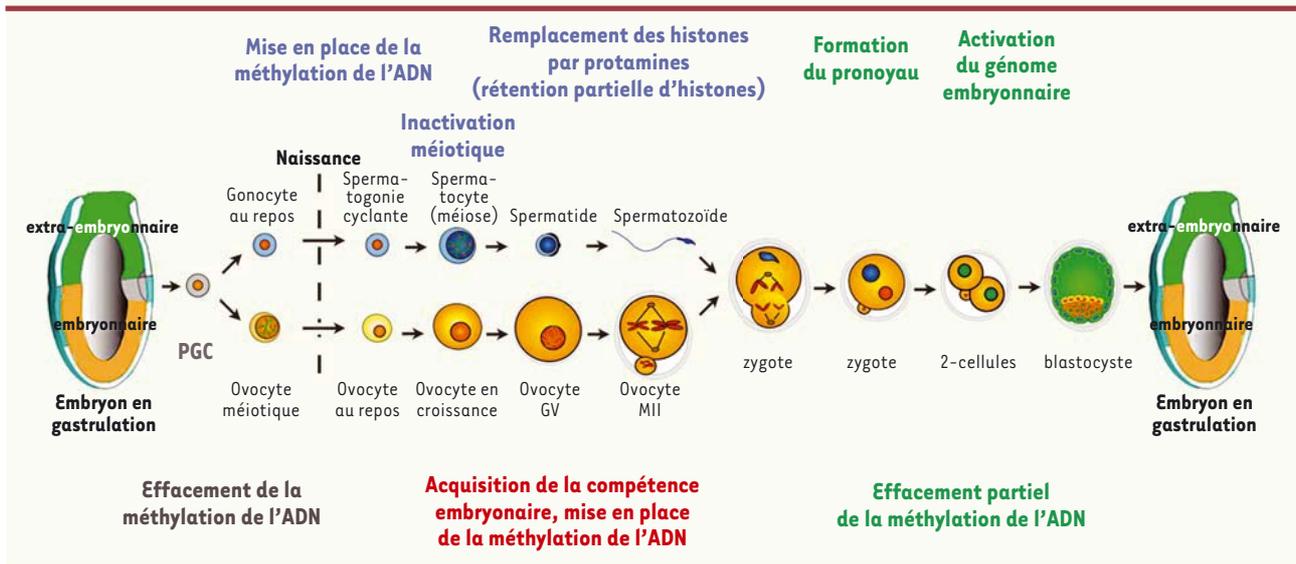


Figure 5. La gamétogenèse et l'embryogenèse au cours du cycle de la vie chez les mammifères. Les cellules germinales primordiales (PGC) proviennent des cellules épiblastiques proximales et subissent un effacement drastique de la méthylation de l'ADN et des modifications de la chromatine lors de la migration vers les crêtes génitales et lors de l'entrée. Orchestrées par l'environnement somatique gonadique, les cellules germinales s'engagent vers une destinée drastiquement différente soit mâle soit femelle en fonction du sexe génétique XX ou XY. Les cellules germinales mâles, initialement appelées spermatogonies, sont en arrêt dans le cycle cellulaire. L'établissement des profils de méthylation d'ADN spécifiques du mâle est progressif et acquis au stade spermatide. Au cours de la prophase de la méiose qui suit, l'inactivation méiotique des chromosomes sexuels X et Y est caractérisée par des événements majeurs de remodelage. Après les divisions méiotiques, les spermatides haploïdes subissent de vastes changements morphologiques et au niveau du noyau. Pour des raisons de contraintes spatiales, la chromatine du spermatozoïde doit être compactée au maximum. Dans ce but, au cours de la différenciation finale de la spermiogénèse, les histones canoniques sont largement remplacées par des protamines. Bien que la résistance au remplacement varie selon l'espèce, 1 % à 15 % chez la souris, l'humain et le bovin, les critères de remplacement sont conservés au cours de l'évolution, en faveur d'un rôle dans la transmission inter-générationnelle de l'information épigénétique. Les cellules germinales femelles entrent en prophase de la méiose chez l'embryon et ne compléteront les divisions méiotiques que sur induction hormonale dans l'ovaire adulte et par la fécondation par un spermatozoïde. Pendant la phase de croissance, les ovocytes établissent les profils de méthylation de l'ADN au niveau des gènes et des régions de contrôle de l'empreinte parentale, subissent un remodelage de la chromatine et acquièrent la compétence pour l'embryogenèse. Après la fécondation, les génomes parentaux haploïdes forment deux pronoyaux qui sont épigénétiquement distincts, ce qui reflète l'histoire des événements spécifiques de remodelage de la chromatine de la lignée germinale parentale. Les génomes paternel et maternel subissent un effacement actif et passif de méthylation de l'ADN. L'asymétrie dans les états de la chromatine des chromosomes paternels et maternels peut potentiellement réguler l'activation et la répression de l'expression *de novo* des gènes dans les embryons au stade pré-implantatoire et ainsi diriger l'embryogenèse. Un état latent, « en pause » (*poised*) épigénétique, caractérisé par la présence de marques « bivalentes » H3K4me3 et H3K27me3, au niveau du promoteur de gènes de développement, dépourvus d'expression à ces stades, est une propriété fondamentale du noyau de la lignée germinale des mammifères, conférant aux gamètes différenciés la capacité d'être prêt à « libérer », sans attendre, un programme de totipotence juste après la fécondation (d'après [39]).

traumatisme précoce dans la vie du père (stress de la grand-mère paternelle), avec une persistance des effets/réponses à la troisième génération [4]. Mais à nouveau, l'absence d'altération épigénétique présumée causale suggère une transposition du marquage initial à d'autres marques ou complexes épigénétiques qui ont pris le relais. Il est ainsi possible que les modifications épigénétiques, présentes dans les cellules du sperme à la suite de l'exposition au stress maternel, soient transférées à d'autres marques, épigénétiques ou non, pour la maintenance et une transmission ultérieure [30, 53] (Figure 5).

Plus récemment, l'implication des ARNnc dans des effets/réponses transgénérationnelles a été démontrée dans une espèce d'invertébré, *Caenorhabditis elegans*, dépourvue de méthylation de l'ADN [27].

L'exposition à des particules virales se traduit par l'apparition d'ARNnc dérivés du virus, qui inhibent, par interférence ARN, l'expression du génome viral sur plusieurs générations, conférant ainsi une « immunité » transmissible [54, 55]. Une privation de nourriture pendant le stade larvaire se traduit également par l'apparition de microARN (miARN) ciblant des transcrits impliqués dans la nutrition et entraînant une augmentation de la longévité à la troisième génération. Pour se prémunir contre toute éventualité, ces miARN ciblent également des gènes normalement éteints mais susceptibles de s'activer en réponse au stress [54].



Perspectives

Les influences des facteurs environnementaux sur les processus épigénétiques représentent une révolution dans le vaste monde de la transmission de l'information transgénérationnelle, mais des questions fondamentales demeurent : quelle est la véritable nature des impacts des facteurs environnementaux ? Quelle est la nature des cibles de ces facteurs (marques et/ou conformation) ? Vers quelles cibles l'information est-elle transférée ? Les mécanismes impliqués agissent-ils directement sur la cible ou par l'intermédiaire d'autres mécanismes connus et/ou encore inconnus ? Si les informations stockées persistent au fil des générations, quels en sont les mécanismes ? Quelles sont les fenêtres de sensibilité, d'insensibilité à ces facteurs ? Comment les différences liées au sexe des parents imposent-elles un dimorphisme sexuel sur la progéniture voire les générations suivantes [3, 12, 26, 29, 56] ?

L'implication de l'épigénétique dans les effets/réponses inter/transgénérationnels manque encore d'un modèle fédérateur [29]. Idéalement, avant de conclure à la nature épigénétique d'un effet transgénérationnel, et en raison de relations bidirectionnelles entre génétique et épigénétique, il faudrait vérifier, par séquençage, l'absence de nouvelles mutations dans la séquence de l'ADN. Une fécondation *in vitro*, un transfert d'embryon, et une adoption croisée à la naissance permettraient d'écarter d'autres hypothèses, comme le degré d'investissement maternel induit par le père. Ces expériences sont réalisables dans un modèle animal mais beaucoup plus difficiles chez l'humain. Les gènes, les séquences réfractaires à l'effacement qui échappent à la reprogrammation, et les mécanismes en jeu commencent à être identifiés et sont de bons candidats pour identifier les vecteurs qui transmettent l'information d'une génération à l'autre. Des études s'intéressant aux effets de l'environnement permettraient de savoir si ce sont ces séquences particulières qui portent la mémoire de ces effets, ou si d'autres séquences peuvent acquérir la même capacité à être réfractaire à l'effacement. En revanche, on ignore par quels processus, épigénétiques ou non, l'information se propage, ainsi que les mécanismes à l'origine des différences de transmission que l'on observe entre le père et la mère. Mais surtout, très peu d'études s'intéressent aux effets de l'environnement sur ces processus et à la compréhension de la transmission de la mémoire de ces événements ainsi qu'à l'identification des supports intermédiaires successifs. ♦

SUMMARY

Epigenerics in transgenerational responses to environmental impacts : from facts and gaps

The existence of non-genetic and non-cultural mechanisms that transfer information on the memory of parental exposures to various environments, determining the reactivity of the following generations to their environments during their life, are of growing interest. Yet fundamental questions remain about the nature, the roles and relative importance of epigenetic marks and processes, non-coding RNAs, or other mechanisms, and their persistence over generations. A model incorporating the various transmission systems, their cross-talks and

windows of susceptibility to the environment as a function of sex/gender of parent and offspring, has yet to be built. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

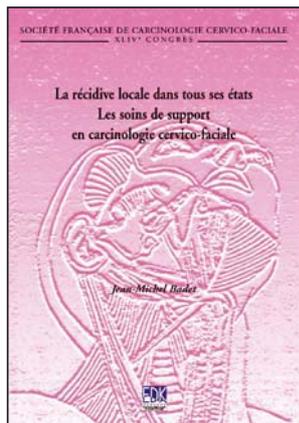
- Almond D, Currie J. Killing me softly: the fetal origins hypothesis. *J Econ Perspect* 2011 ; 25 : 153-72.
- Yan W. Potential roles of noncoding RNAs in environmental epigenetic transgenerational inheritance. *Mol Cell Endocrinol* 2014 ; 398 : 24-30.
- Grossniklaus U, Kelly WG, Ferguson-Smith AC, et al. Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it? *Nat Rev Genet* 2013 ; 14 : 228-35.
- Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, et al. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci* 2014 ; 17 : 667-9.
- Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 2002 ; 10 : 682-8.
- Attig L, Vige A, Gabory A, et al. Dietary alleviation of maternal obesity and diabetes: increased resistance to diet-induced obesity transcriptional and epigenetic signatures. *PLoS One* 2013 ; 8 : e66816.
- Arai JA, Feig LA. Long-lasting and transgenerational effects of an environmental enrichment on memory formation. *Brain Res Bull* 2011 ; 85 : 30-5.
- Junien C. L'empreinte parentale : de la guerre des sexes à la solidarité entre générations. *Med Sci (Paris)* 2000 ; 3 : 336-44.
- Bromfield JJ, Schjenken JE, Chin PY, et al. Maternal tract factors contribute to paternal seminal fluid impact on metabolic phenotype in offspring. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; 111 : 2200-5.
- Curley JP, Mashoodh R, Champagne FA. Epigenetics and the origins of paternal effects. *Horm Behav* 2011 ; 59 : 306-14.
- Junien C, Gabory A, Attig L. Le dimorphisme sexuel au XXI^e siècle. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 185-92.
- Pembrey M, Saffery R, Bygren LO. Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research. *J Med Genet* 2014 ; 51 : 563-72.
- Lane M, Robker RL, Robertson SA. Parenting from before conception. *Science* 2014 ; 345 : 756-60.
- Dunn GA, Morgan CP, Bale TL. Sex-specificity in transgenerational epigenetic programming. *Horm Behav* 2010 ; 59 : 290-5.
- Sugathan A, Waxman DJ. Genome-wide analysis of chromatin states reveals distinct mechanisms of sex-dependent gene regulation in male and female mouse liver. *Mol Cell Biol* 2013 ; 33 : 3594-610.
- Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol* 2004 ; 180 : 1-16.
- Anderson LM, Riffle L, Wilson R, et al. Preconceptional fasting of fathers alters serum glucose in offspring of mice. *Nutrition* 2006 ; 22 : 327-31.
- Dunn GA, Bale TL. Maternal high-fat diet effects on third-generation female body size via the paternal lineage. *Endocrinology* 2011 ; 152 : 2228-36.
- Anway MD, Skinner MK. Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine disruptors on the development of transgenerational disease. *Reprod Biomed Online* 2008 ; 16 : 23-5.
- Martinez D, Pentinat T, Ribo S, et al. *In utero* undernutrition in male mice programs liver lipid metabolism in the second-generation offspring involving altered LXRA DNA methylation. *Cell Metab* 2014 ; 19 : 941-51.
- Alter MD, Gilani AI, Champagne FA, et al. Paternal transmission of complex phenotypes in inbred mice. *Biol Psychiatry* 2009 ; 66 : 1061-6.
- Alminana C, Caballero I, Heath PR, et al. The battle of the sexes starts in the oviduct: modulation of oviductal transcriptome by X and Y-bearing spermatozoa. *BMC Genomics* 2014 ; 15 : 293.
- Hackett JA, Surani MA. Beyond DNA: programming and inheritance of parental methylomes. *Cell* 2013 ; 153 : 737-9.
- Duffie R, Bourc'his D. Parental epigenetic asymmetry in mammals. *Curr Top Dev Biol* 2013 ; 104 : 293-328.
- Rando OJ. Daddy issues: paternal effects on phenotype. *Cell* 2012 ; 151 : 702-8.

RÉFÉRENCES

26. Daxinger L, Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Genet* 2012 ; 13 : 153-62.
27. Lim JP, Brunet A. Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory. *Trends Genet* 2013 ; 29 : 176-86.
28. Aiken CE, Ozanne SE. Transgenerational developmental programming. *Hum Reprod Update* 2014 ; 20 : 63-75.
29. Heard E, Martienssen RA. Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell* 2014 ; 157 : 95-109.
30. Drake AJ, Seckl JR. Transmission of programming effects across generations. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011 ; 9 : 566-78.
31. Gowaty PA, Anderson WW, Bluhm CK, et al. The hypothesis of reproductive compensation and its assumptions about mate preferences and offspring viability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 15023-7.
32. Rassoulzadegan M, Grandjean V, Gounon P, et al. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature* 2006 ; 441 : 469-74.
33. Weiss IC, Franklin TB, Vizi S, Mansuy IM. Inheritable effect of unpredictable maternal separation on behavioral responses in mice. *Front Behav Neurosci* 2011 ; 5 : 3.
34. Wagner KD, Wagner N, Ghanbarian H, et al. RNA induction and inheritance of epigenetic cardiac hypertrophy in the mouse. *Dev Cell* 2008 ; 14 : 962-9.
35. Cowley M, Oakey RJ. Resetting for the next generation. *Mol Cell* 2012 ; 48 : 819-21.
36. Holland ML, Rakyán VK. Transgenerational inheritance of non-genetically determined phenotypes. *Biochem Soc Trans* 2013 ; 41 : 769-76.
37. Montellier E, Rousseaux S, Kochbin S. Feux croisés sur le nucléosome : bases moléculaires de la compaction du génome mâle haploïde. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 485-9.
38. Morrison KE, Rodgers AB, Morgan CP, Bale TL. Epigenetic mechanisms in pubertal brain maturation. *Neuroscience* 2014 ; 264 : 17-24.
39. Gill ME, Erkek S, Peters AH. Parental epigenetic control of embryogenesis: a balance between inheritance and reprogramming? *Curr Opin Cell Biol* 2012 ; 24 : 387-96.
40. Hajkova P, Erhardt S, Lane N, et al. Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells. *Mech Dev* 2002 ; 117 : 15-23.
41. Riising EM, Comet I, Leblanc B, et al. Gene silencing triggers polycomb repressive complex 2 recruitment to CpG islands genome wide. *Mol Cell* 2014 ; 55 : 347-60.
42. Festenstein R, Chan JP. Context is everything: activators can also repress. *Nat Struct Mol Biol* 2012 ; 19 : 973-5.
43. Brydges NM, Jin R, Seckl J, et al. Juvenile stress enhances anxiety and alters corticosteroid receptor expression in adulthood. *Brain Behav* 2014 ; 4 : 4-13.
44. Hammoud SS, Nix DA, Zhang H, et al. Distinctive chromatin in human sperm packages genes for embryo development. *Nature* 2009 ; 460 : 473-8.
45. Saitou M, Kurimoto K. Paternal nucleosomes: are they retained in developmental promoters or gene deserts? *Dev Cell* 2014 ; 30 : 6-8.
46. Smith ZD, Chan MM, Humm KC, et al. DNA methylation dynamics of the human preimplantation embryo. *Nature* 2014 ; 511 : 611-5.
47. Radford EJ, Ito M, Shi H, et al. In utero effects. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science* 2014 ; 345 : 1255903.
48. King V, Dakin RS, Liu L, et al. Maternal obesity has little effect on the immediate offspring but impacts on the next generation. *Endocrinology* 2013 ; 154 : 2514-24.
49. Vassoler FM, White SL, Schmidt HD, et al. Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype. *Nat Neurosci* 2013 ; 16 : 42-7.
50. Saab BJ, Mansuy IM. Neuroepigenetics of memory formation and impairment: the role of microRNAs. *Neuropharmacology* 2014 ; 80C : 61-9.
51. Liu WM, Pang RT, Chiu PC, et al. Sperm-borne microRNA-34c is required for the first cleavage division in mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 490-4.
52. Abramowitz LK, Bartolomei MS. Genomic imprinting: recognition and marking of imprinted loci. *Curr Opin Genet Dev* 2012 ; 22 : 72-8.
53. Sharma A. Bioinformatic analysis revealing association of exosomal mRNAs and proteins in epigenetic inheritance. *J Theor Biol* 2014 ; 357 : 143-9.
54. Rechavi O, Minevich G, Hobert O. Transgenerational inheritance of an acquired small RNA-based antiviral response in *C. elegans*. *Cell* 2011 ; 147 : 1248-56.
55. Béliard T, Félix MA. Transmission multigénérationnelle de l'interférence à l'ARN chez le nématode *Caenorhabditis elegans*. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 574-7.
56. Rechavi O. Guest list or black list: heritable small RNAs as immunogenic memories. *Trends Cell Biol* 2014 ; 24 : 212-20.
57. Gabory A, Roseboom TJ, Moore T, et al. Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics. *Biol Sex Differ* 2013 ; 4 : 5.
58. Moisan MP, Le Moal M. Le stress dans tous ses états. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 612-7.
59. Junien C, Panchenko, Pirola L, et al. Le nouveau paradigme de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD). Épigénétique, environnement : preuves et chaînons manquants. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 27-34.
60. Cantone I, Fisher AG. Epigenetic programming and reprogramming during development. *Nat Struct Mol Biol* 2013 ; 20 : 282-9.

TIRÉS À PART
C. Junien

Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4174-3 274 pages

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La récurrence locale dans tous ses états - Les soins de support en carcinologie cervico-faciale** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |



Tarifs d'abonnement m/s - 2016

Abonnez-vous
à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 130 dans ce numéro de m/s

