

Roles de l'épigénétique dans les réponses transgénérationnelles aux impacts environnementaux: faits et lacunes

ebook.ecog-obesity.eu/fr/biologie/lepigenetique-dans-les-reponses-transgenerationnelles-aux-impacts-environnementaux-faits-et-lacunes



Claudine Junien

INRA, UMR1198 Biologie du Développement et Reproduction, F-78350 Jouy-en-Josas, France

claudine.junien@jouy.inra.fr

Résumé

L'intérêt croissant pour les mécanismes non génétiques et non culturels de transfert de la mémoire de l'exposition des parents à divers environnements est justifié par leur rôle déterminant dans la réactivité des générations suivantes à leur environnement tout au long de la vie. Cependant, des questions fondamentales persistent quant à la nature, aux rôles et à l'importance relative des marques et des processus épigénétiques, des ARN non codants ou d'autres mécanismes et de leur persistance dans les générations suivantes.

Aucun modèle intégrant les différents systèmes de transmission, leur nature, leur impact respectif et leurs mécanismes, directs ou indirects, leurs interactions et leurs fenêtres de sensibilité en fonction du sexe du parent et de la progéniture, n'a encore été proposé.

Relecture des théories de J.B. Lamarck à la lumière de l'épigénétique

Notre capacité à répondre aux différents défis et dangers de la vie, ainsi qu'au stress et aux risques de maladie, pendant l'enfance et l'âge adulte, dépend du capital santé avec lequel nous naissons [1].

Ces observations sont à la base du concept des "Origines Développementales de la Santé et de la Maladie" ("Developmental Origins of Health and Disease DOHaD) [2]. La notion de mécanismes non génétiques et non culturels capables de transmettre aux générations suivantes la mémoire de l'exposition à divers environnements, conditionnant leurs réactions, a suscité un intérêt considérable et replacé sous les projecteurs les propositions longtemps critiquées de J.B. Lamarck (encadré).

Encadré

La sculpture située à l'arrière du socle montre Jean-Baptiste Lamarck et sa fille, Aménaïde Cornélie. Elle porte l'inscription: "La postérité vous admirera, elle vous vengera, mon père".

Jean-Baptiste Pierre Antoine de Mont, Chevalier de Lamarck (1774-1829) est un biologiste/zoologiste et anatomiste français qui a apporté une contribution majeure à la classification des formes de vie à travers ses 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.

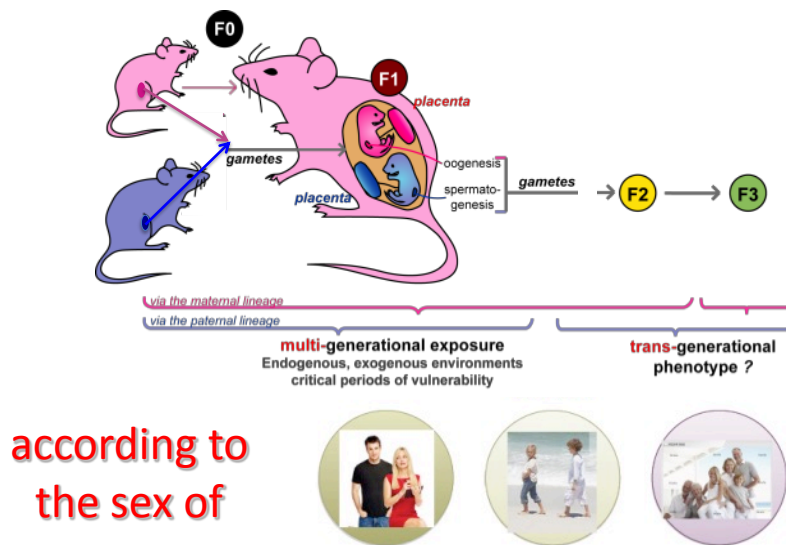
Troisième loi : Le développement des organes et leur force d'action sont constamment en raison de l'emploi de ces organes.

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. »

Ce processus de transmission non génétique a souvent été qualifié de Lamarckien puisqu'il évoque la possibilité d'hériter de caractères, acquis par la (des) génération(s) précédente(s). Les caractéristiques essentielles du mécanisme Lamarckien par excellence sont : 1) un facteur environnemental provoque directement des changements « héréditaires », 2) les changements induits ciblent un jeu limité de composants cellulaires qui sont pertinents sur le plan fonctionnel, 3) les changements apportent une adaptation spécifique au challenge de départ. Cependant les preuves de l'implication de processus épigénétiques pour rendre compte d'une évolution Lamarckienne sont encore tenues ou parcellaires. Formulée il y a 2 siècles sa quatrième loi pourrait sembler en désaccord avec le fait qu'après la fécondation l'effaçage 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 partait 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 voire sa disparition.



Les conséquences de facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le stress, les produits chimiques ou d'autres influences psychoaffectives, géographiques, politiques ou socioéconomiques peuvent affecter simultanément au moins trois générations: le père et la mère (F0), leurs enfants (F1) et leurs petits enfants (F2) - par des changements somatiques et / ou de la lignée germinale au niveau de la génération F1 (Figure 1) [1].



(Gabory et al BSD 2013)

2

Figure 1 - Transmission spécifique selon le sexe de la mémoire de l'exposition aux facteurs environnementaux aux générations suivantes

Les facteurs environnementaux, notamment la nutrition, le stress psychosocial, les toxines, les perturbateurs endocriniens, le tabac, l'alcool et le microbiote, affectent les paysages épigénétiques individuels (F0) et, par conséquent, les voies et réseaux génétiques, de façon différenciée selon le sexe. Par exemple, les expositions maternelles et paternelles avant la conception de leur progéniture peuvent modifier la qualité des gamètes et l'information concernant ces expositions peut être transmise à la génération suivante (F1). En outre, les conséquences de l'exposition maternelle (F0) pendant la grossesse (stress, métabolisme, alimentation, changements hormonaux, etc.) peuvent être transmises de la mère au fœtus via le placenta, de façon spécifique du sexe, et induire des effets sur le développement des tissus de la F1.

La programmation des tissus somatiques peut entraîner des changements à long terme sur la santé de la première génération. Les cellules germinales primordiales qui se développent et subissent une reprogrammation au cours du développement fœtal, peuvent également être affectées par l'environnement maternel de la F0 et transmettre des informations génétiques et épigénétiques à la génération F2. Ces influences sont transmises différemment par les lignées maternelles et paternelles. En particulier, l'exposition multigénérationnelle dans la lignée maternelle peut être observée dans les générations F0, F1 et F2, et un phénotype transgénérationnel en F3, alors que dans les lignées paternelles, l'exposition multigénérationnelle concerne les générations F0 et F1 et un phénotype transgénérationnel peut apparaître dès les générations F2 et F3. D'après [55].

Nos expériences *in utero* et au cours des deux premières années de vie (le concept des 1000 jours) sont clairement un déterminant de notre capital santé. Les phases précédant la conception, dès la gamétogenèse, les

effets particuliers sur les cellules germinales primordiales et les gamètes, également importants, doivent être pris en compte.

Le défi majeur consiste à identifier les moyens par lesquels cette information liée aux conséquences environnementales ou à un changement physiopathologique est véhiculée et transférée d'une génération à l'autre. Les principales voies de recherche ont convergé sur certaines régions de l'ADN (gènes, séquences répétées, etc.) sur lesquelles certaines marques épigénétiques peuvent partiellement échapper aux phases successives de reprogrammation - effacement, établissement et maintien - liées à l'effacement des marques épigénétiques du zygote après fécondation. Ces régions pourraient, en effet, porter ou médier des changements persistants dans la configuration de la chromatine, conséquence de l'exposition à un facteur environnemental. Le rôle des ARN non codants (courts et longs) devient de plus en plus évident [3]. Mais de nombreux nouveaux vecteurs potentiels, exosomes, prions, métabolites, agents pathogènes, substances chimiques et microbiote maternel, pourraient aussi jouer à l'évidence des rôles non négligeables [4].

Réponses transgénérationnelles au conditionnement: un cercle vicieux ou une résilience?

Le conditionnement produit, toujours sous l'influence de l'environnement pendant le développement, ou hérité des parents, peut être considéré comme le «premier événement». Celui-ci ne confère souvent qu'un état latent, une sensibilité à un «second événement» et n'est révélé que plus tard sous l'accumulation des impacts de facteurs de risques environnementaux menant au franchissement d'un seuil. Il ne s'agit donc pas strictement d'«effets» à long terme. Ainsi tous les éléments conditionnant la «capacité de réponse» (augmentation ou diminution) des tissus ou organes conditionnés conférant une prédisposition à la vulnérabilité ou à la résilience pourraient être impliqués. Mais il ne faut pas négliger le fait que tout au long de ces processus, le patrimoine génétique joue aussi un rôle déterminant.

La plupart des études phénotypiques ont été limitées à l'exploration du système perturbé par l'exposition parentale ou ancestrale: comme par exemple le métabolisme pour l'exposition nutritionnelle ou le comportement pour l'exposition au stress. Cependant, en fonction du stade de développement lors de l'exposition, ces perturbations peuvent affecter des systèmes différents, voire tous les systèmes. Ainsi, l'exposition paternelle au stress a été liée à des problèmes de comportement mais aussi à des problèmes métaboliques chez les descendants [5]. Par ailleurs le phénotypage des descendants dans les modèles animaux se concentre généralement sur les effets délétères, ignorant la proportion non négligeable de sujets «résistants» dont les réponses adaptatives à l'exposition de leurs parents ou grands-parents sont positives [6, 7]. Des études sur le ver *Caenorhabditis elegans* et la mouche du vinaigre (*Drosophila*) ont révélé l'existence, dans certains cas, d'une capacité d'adaptation ou de résilience.

Le conditionnement peut doter les réseaux de gènes d'une capacité de réponse plus ou moins rapide à un défi environnemental [1]. Des réponses opposées aux effets initiaux peuvent également être observées. Par exemple, dans la cohorte d'Overkalix (Suède), la malnutrition masculine avant l'adolescence s'est avérée diminuer le risque de décès par affection cardiovasculaire deux générations plus tard mais uniquement chez le petit-fils [6]. Les environnements enrichis peuvent également induire une réponse transgénérationnelle favorable qui améliore les performances ou la réponse protectrice ou compensatoire en cas de mauvais conditionnement [8]. En

définitive les interactions entre le père et la mère et entre le jeune et sa mère sont pertinentes [9-11]. Les réponses observées chez les descendants peuvent être diverses et différer des effets de l'impact initial sur le parent ou d'un effet quelconque du cercle vicieux, par le biais d'une adaptation ouvrant de nouvelles possibilités.

Dimorphisme sexuel et héritabilité non-génétique

Des études sur l'expression génique et les marques et modifications épigénétiques ont révélé l'existence de différents mécanismes d'adaptation environnementale chez les mâles et les femelles, chez les humains comme dans les modèles animaux, avec des fenêtres critiques parfois différentes [11-15].

Les effets du conditionnement et les réponses induites peuvent affecter la progéniture des deux sexes ou affecter davantage l'un des sexes [7, 16, 17]. En outre, selon la nature de l'environnement, la fenêtre de développement, la durée de l'exposition, le sexe du parent transmetteur peut également conditionner la réponse de la progéniture à l'environnement.

Après exposition (ou absence d'exposition) à des substances toxiques, à l'alcool, à la sous-alimentation ou à la suralimentation, durant une fenêtre de développement ou après le sevrage, certaines caractéristiques phénotypiques peuvent être héritées du seul père ou de la mère ou de façon équivalente des deux parents [11, 18, 19]. La cohorte d'Overkalix fournit une bonne illustration de ces différences. Le risque de maladie cardiovasculaire et de diabète chez un homme ou une femme, dépend de l'abondance ou du manque de nourriture auquel les seuls grands-parents paternels, ont été exposés avant la puberté [13]. L'information est transmise par le grand-père paternel à ses petits-fils, mais non à ses petites-filles. Des résultats similaires ont été rapportés, chez les rongeurs, dans le cas d'une dénutrition ou de la consommation de noix d'arec [11, 20]. La transmission des caractéristiques comportementales du père à ses descendants mâles, mais non femelles, a été observée chez des souris génétiquement identiques mais présentant un phénotype comportemental différent [21].

L'exposition à certains environnements peut affecter la lignée germinale du père ou de la mère (ou des deux), de tous leurs tissus somatiques et de leurs systèmes reproducteurs, y compris le tractus génital et l'environnement. Il en résulte un dialogue complexe entre ces systèmes, dialogue qui peut conduire à un transfert combiné vers les générations suivantes [10, 13, 14, 22](Figure 2)

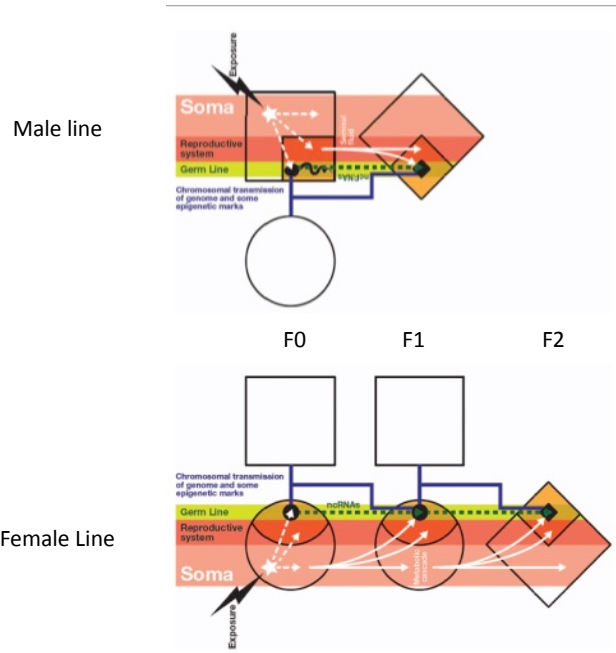


Figure 2 - Schéma généalogique montrant les principales voies de transmission biologique des effets de l'exposition aux générations suivantes

En haut, transmission par le mâle; en bas, transmission par la femelle. L'exposition peut affecter la lignée germinale, le système reproducteur et les tissus somatiques. Les lignées traditionnelles (en bleu) montrent une transmission chromosomique, avec la possibilité de marques épigénétiques induites par l'exposition échappant à l'effacement et affectant le développement de la progéniture. La lignée germinale peut transmettre aussi des ARN non codants (ARNnc) induits par l'exposition et qui peuvent influencer le développement de la progéniture. Les changements métaboliques induits par l'exposition peuvent créer une «cascade métabolique», de sorte que les changements dans les voies de reproduction influencent la programmation embryonnaire précoce de la progéniture ou modifient les signaux métaboliques via le placenta. Une autre voie de transmission maternelle est l'influence du microbiote de la mère sur celui de son enfant. D'après [13].

La lignée germinale et les gamètes peuvent présenter des différences génétiques (XX ou XY, X ou Y), ontogénétiques, morphologiques et fonctionnelles entre les sexes. Les différences non génétiques résultent de l'asymétrie épigénétique qui peut se poursuivre après la fécondation [23, 24]. A la conception, les gamètes livrent leur patrimoine génétique, l'ADN, qui va constituer le génome de l'embryon. Ils transmettent également les différents épigénomes et molécules d'ARN du père et de la mère, ainsi que les mitochondries et un certain nombre de protéines exclusivement maternelles. Ainsi, outre le patrimoine génétique de l'embryon, les parents fournissent également des informations épigénétiques, protéiques et métaboliques relatives à l'exposition aux facteurs environnementaux, à l'expérience, l'état physiopathologique, l'âge, la classe sociale, leur éducation et au rang et poids de naissance [11, 25].

La transmission maternelle a longtemps été la plus étudiée, sous l'angle des réponses inter ou multigénérationnelles de croissance et de développement embryonnaires ou fœtaux pendant la gestation ou l'allaitement (Figure 1). De nombreuses affections physiologiques maternelles, n'impliquant pas nécessairement la lignée germinale, ont été étudiées: conditions métaboliques, nutrition, exposition à des substances toxiques ou stress ou libre choix de s'accoupler avec des mâles attractifs [4, 26-31]. La transmission épigénétique par la lignée maternelle a été démontrée chez les rongeurs [32-34], mais il est généralement difficile de distinguer la transmission par les gamètes de celle de l'influence de l'unité materno-fœtale pendant la gestation. En revanche, les études de transmission paternelle, bien que moins fréquentes, ont soulevé des questions quant aux mécanismes par lesquels les spermatozoïdes transmettent l'information, dont des marques épigénétiques, des ARN non codants ou des composants du liquide séminal [10, 11, 13, 25]).

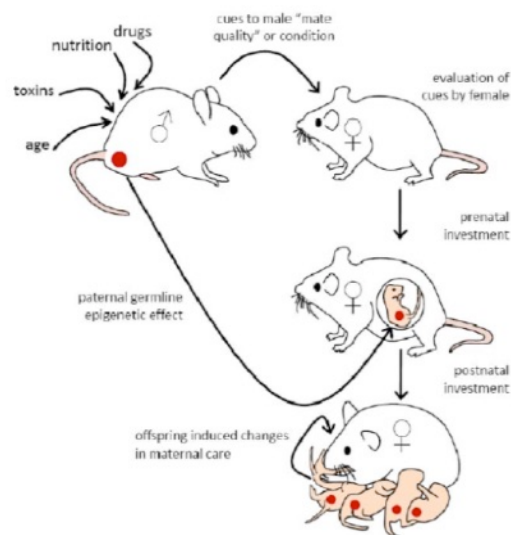


Figure 3 - Illustration des voies non génétiques à travers lesquelles les effets paternels peuvent affecter le développement de la progéniture

Les expériences des mâles (médicaments, nutrition, toxines, âge, stress), en particulier au début du développement, peuvent entraîner des altérations épigénétiques de la lignée germinale mâle (cercle rouge) qui sont ensuite transmises à la descendance avec des conséquences sur le phénotype. Alternativement, ou probablement en combinaison avec ces effets paternels directs, les expériences d'un mâle avant l'accouplement peuvent conduire à des changements dans la qualité ou la préférence du partenaire, évaluables par la femelle au moment de l'accouplement. Cette évaluation peut conduire à des différences dans l'investissement maternel prénatal ou postnatal, dans la croissance et le développement de la progéniture générée par cet accouplement, puis de conséquences sur ses variations phénotypiques. L'investissement maternel peut également être modifié

en raison des variations du phénotype de la progéniture d'origine paternelle pendant les périodes prénatale et postnatale. Les différences d'investissement maternel en fonction des expériences paternelles ou des caractères de la progéniture peuvent soit accroître la transmission de la mémoire de l'exposition paternelle, soit compenser les déficits fonctionnels dus à cette exposition. D'après [11].

Les différentes phases de reprogrammation et les changements dans l'effacement des marques

Deux phases principales d'effacement des marques parentales, appelées "reprogrammation", ont été étudiées: la première survient chez le zygote, juste après la fécondation, et l'autre dans la lignée germinale, lorsque les cellules germinales primordiales migrent vers les crêtes génitales, avant la différenciation sexuelle (Figure 4a et 4c) [35].

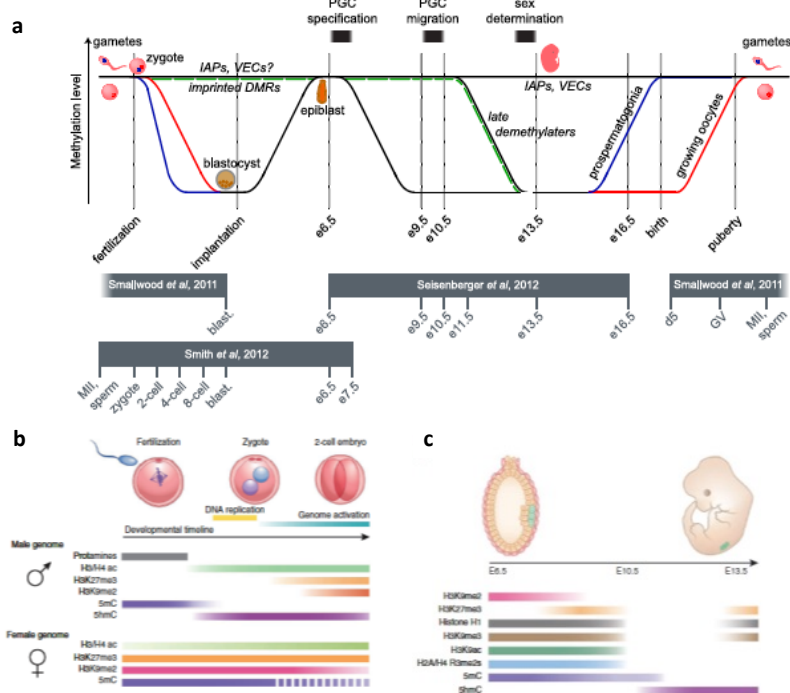


Figure 4 - Modifications épigénétiques au cours de la reprogrammation in vivo

(a) dynamique de la méthylation de l'ADN au cours de la reprogrammation du développement. Après la fécondation, le génome paternel (ligne bleue) est rapidement déméthylé par des mécanismes actifs, alors que le génome maternel (ligne rouge) est déméthylé sur un mode passif. Les régions soumises à méthylation différentielle (DMR) associées aux gènes soumis à empreinte parentale sont protégées de cet effacement (ligne verte en pointillé). La méthylation de novo se produit après l'implantation (ligne noire), mais les cellules germinales primordiales (PGC) ne se différencient pas avant le stade épiblaste (grisé en haut de la figure). Cette méthylation doit être réinitialisée dans les PGC. La figure montre la dynamique de méthylation, à partir de E6.5, des cellules formant seulement la lignée germinale. La plupart des séquences sont déméthylées à E9.5 dans les PGC. Certaines séquences sont sujettes à une déméthylation tardive et ne sont reprogrammées qu'après

la migration des PGC. Ces séquences comprennent, entre autre,, les DMR à empreinte parentale. Les IAPs (particules A intracisternales) sont résistantes à la déméthylation pendant la post-fécondation et les vagues de reprogrammation des PGC. Les îlots CG (EMC) effacés de manière rémanente peuvent résister à l'effacement pendant la reprogrammation des PGC, mais leur état de méthylation au cours de la reprogrammation post-fécondation n'est pas clair. Après la détermination du sexe, les cellules germinales subissent une méthylation de novo, mais la dynamique est spécifique au sexe. La méthylation est terminée dans les prospermatogonies avant la naissance, tandis que la méthylation dans les ovocytes est établie au cours de la croissance postnatale. A l'âge adulte, les gamètes sont méthylés de façon appropriée pour former un nouveau zygote et relancer le cycle dynamique de la méthylation. Nous montrons ci-dessous les fenêtres de développement étudiées dans trois études clés, où les moments spécifiques analysés sont indiqués : blaste, blastocyste, ovocytes à J5, GV, ovocytes de la vésicule germinale, MII, ovocytes en métaphase II. D'après [35].

(b) Changements épigénétiques au cours de la reprogrammation in vivo. Diagramme schématique des modifications globales de l'ADN et des histones conduisant à l'activation transcriptionnelle du génome embryonnaire entre le zygote tardif (génome paternel uniquement) et le stade deux cellules. Les génomes des gamètes suivent différents programmes épigénétiques après la fécondation, le génome paternel étant le plus souvent soumis à un remodelage épigénétique au stade zygote et le génome maternel perdant progressivement des modifications répressives lors des clivages ultérieurs. (b) Les changements épigénétiques globaux au cours du développement de la lignée germinale de la spécification des PGC (E6.5) à l'arrêt mitotique / méiotique à E13.5. Deux grandes phases de reprogrammation peuvent être distinguées lors de la migration des PGC vers les crêtes génitales (E7.5-E10.5) et à leur arrivée dans les gonades (E10.5-E12.5). D'après [57].

(c) Changements épigénétiques globaux au cours du développement de la lignée germinale, de la spécification des PGC (E6.5) à l'arrêt mitotique / méiotique à E13.5. Deux grandes phases de reprogrammation peuvent être distinguées lors de la migration des PGC vers les crêtes génitales (E7.5-E10.5) et à leur arrivée dans les gonades (E10.5-E12.5). D'après [57].

On a longtemps considéré que la reprogrammation des génomes parentaux dans le zygote était presque complète. Cependant, les marques des histones et les marques de méthylation de certaines séquences d'ADN peuvent ne pas être effacées [36]. Deux autres phases peuvent également être considérées comme des processus de reprogrammation: le compactage final de la chromatine des spermatozoïdes, lié au remplacement d'une grande partie des histones par des protamines (Figure 4b) et les changements massifs, notamment lors de la réorganisation du cerveau et de sa maturation pendant la puberté. Cette dernière phase de reprogrammation n'a pas encore été étudiée en détail [37].

L'une de ces phases, impliquant l'effacement de marques épigénétiques spécifiques des gamètes, conduit à l'acquisition d'un épigénome totipotent, permettant aux cellules de l'embryon de se différencier en n'importe quel type de cellule (Figure 4b). Certaines séquences, comme celles des gènes soumis à empreinte parentale, échappent à ce processus. Après une autre phase de reprogrammation liée à la lignée germinale, la reméthylation

de l'ADN après la détermination du sexe facilite l'acquisition d'un programme d'expression très spécifique de la différenciation des gamètes, incluant des gènes soumis à empreinte (Figure 4c). L'asymétrie épigénétique des gamètes du père et de la mère, les marques sensibles non effacées peuvent avoir pour conséquence une différence entre les chromosomes issus des deux parents du zygote. Les mécanismes impliqués doivent encore être déterminés, mais ces observations suggèrent que les possibilités de transmission peuvent différer en fonction du parent transmetteur [38] (Figure 5).

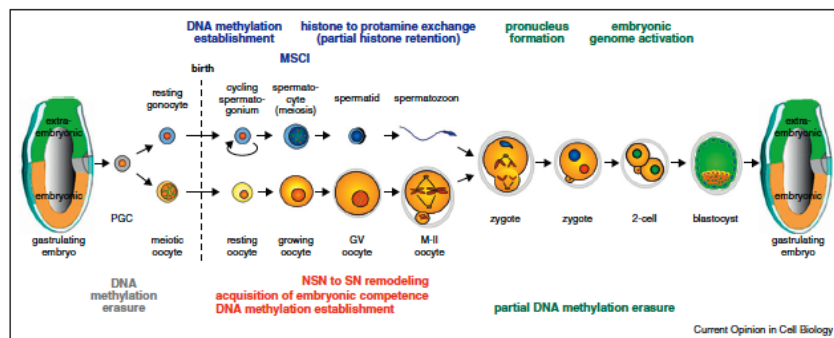


Figure 5 - Cycle de vie de la gamétogenèse et de l'embryogenèse des mammifères

Les cellules germinales primordiales (PGC) proviennent de cellules épiblastiques proximales. Ils subissent un effacement extensif de la méthylation de l'ADN et des changements de la chromatine pendant la migration vers et lors de l'entrée dans la gonade. Dirigées par l'environnement gonadique somatique, les cellules germinales ont un destin masculin ou féminin. Les cellules germinales masculines, initialement appelées gonocytes, ont cessé les cycles cellulaires et commencent à établir des profils de méthylation de l'ADN spécifiques aux mâles. Au cours de la prophase méiotique qui suit, les chromosomes X et Y subissent une inactivation méiotique du chromosome sexuel (MSCI) caractérisée par des phénomènes majeurs de remodelage de la chromatine. Après ces divisions méiotiques, les spermatides haploïdes subissent d'importants changements nucléaires et morphologiques, y compris un remplacement dans presque tout le génome des histones par des protamines. Cependant, les nucléosomes sont maintenus sur des séquences régulatrices, fournissant un moyen potentiel d'hérédité épigénétique. Les cellules germinales femelles entrent en prophase méiotique dans l'embryon et complètent leurs divisions méiotiques lors de l'induction hormonale dans l'ovaire adulte et de la fécondation par le sperme. Pendant la phase de croissance, les ovocytes subissent la méthylation de l'ADN des gènes et des régions de contrôle d'empreinte, ainsi qu'un remodelage de la chromatine et acquièrent les compétences nécessaires pour

l'embryogenèse. Lors de la fécondation, les génomes parentaux forment deux pronuclei épigénétiquement différents, reflets de l'histoire des remodelages parentaux de la chromatine spécifiques à la lignée germinale. Les génomes paternel et maternel subissent un effacement actif et passif de la méthylation de l'ADN. L'asymétrie des états chromatiniens des chromosomes paternels et maternels peut potentiellement réguler l'activation et la répression de l'expression génique de novo dans les embryons préimplantatoires, permettant de procéder à l'embryogenèse. Un état épigénétique latent, caractérisé par la présence de marques bivalentes activatrices et inhibitrices, H3K4me3 et H3K27me3 dans les promoteurs de gènes impliqués dans le développement, non exprimés à ces stades, est une propriété fondamentale du noyau des cellules germinales des mammifères, permettant aux gamètes différenciés d'initier un programme de totipotence immédiatement après la fécondation [58]. D'après [38].

L'effacement incomplet de certaines marques épigénétiques parentales - méthylation de l'ADN et marques d'histones - et les systèmes polycomb et trithorax permettent la programmation et la transmission transgénérationnelle des impacts environnementaux [36, 39]. Ces régions sont donc des candidats idéaux pour le transfert d'informations sur l'exposition environnementale. En fonction du chromosome concerné, et en particulier si les chromosomes X et Y présentent de telles différences, ces régions pourraient-elles expliquer les différences dans les effets sur les descendants mâles et femelles? Le principal problème ici est que les mécanismes épigénétiques impliqués sont dynamiques et changent rapidement avec les variations de l'environnement. Ils sont également basés sur plusieurs strates de voies partiellement redondantes, qui peuvent être synergiques, inhibitrices ou activatrices, selon le contexte [40, 41]. Si l'impact de l'exposition des futurs parents aux facteurs environnementaux plusieurs années avant la conception affecte précisément ce type de séquence [4, 13, 14, 42], alors celles ci peuvent être responsables des réponses inter/transgénérationnelles observées chez les descendants. Cependant, probablement pour des raisons techniques potentiellement liées à la composition des variants d'histones, les différentes études n'ont pas identifié les mêmes types de séquences. Les nucléosomes identifiés étaient principalement localisés sur des gènes critiques pour le développement précoce ou tardif [43], et sur des séquences régulatrices, mais certains ont également été retrouvés associés à des séquences répétées contenant peu de gènes [44]. Ces séquences sont des candidats potentiels pour assurer une hérédité épigénétique.

De mystérieux intermédiaires transmettant le message de génération en génération

Lors de la fécondation, tant chez l'Homme que chez la souris, il y a beaucoup plus de sites méthylés dans les spermatozoïdes que dans l'ovocyte [45]. Une déméthylation extensive, mais spécifique de site, dans les pronuclei mâles et femelles a lieu après la fécondation. Ce processus implique à la fois des mécanismes actifs et passifs, en fonction de l'origine parentale du chromosome [45]. Il est largement accepté que seuls les gènes soumis à empreinte échappent à ce processus de déméthylation. Cependant, une étude récente a montré que d'autres gènes sont également résistants [46]. Dans ce modèle murin de dénutrition chez la grand-mère (F0), les spermatozoïdes du père (F1) présentent une perturbation du méthylome dans des régions différentiellement méthylées (DMR), avec des effets sur le métabolisme de ses descendants (F2) [46]. Fait intéressant, 43% des DMR hypométhylées dans la génération F1 étaient également hypométhylées dans la génération F2 et avaient donc le potentiel

d'affecter le développement de cette génération suivante. La plupart des gènes affectés sont exprimés dans la lignée germinale mais certains sont également exprimés dans les tissus somatiques. Cependant, bien que cette méthylation différentielle ait été perdue par la génération F2 à la fin de la gestation, des différences majeures persistent dans l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme, situés à proximité de ces DMR. Il semble donc peu probable que ces changements d'expression soient directement contrôlés par la méthylation de l'ADN [46].

Un processus similaire a été rapporté pour les répercussions sur la deuxième génération des effets de l'obésité maternelle induite par l'alimentation [47]. Ces exemples montrent que les profils épigénétiques dérégulés au début du développement sont capables de transmettre le flambeau à d'autres entités, induisant d'autres changements non encore identifiés qui pourraient affecter l'architecture de la chromatine, les réseaux de facteurs de transcription, la différenciation ou la structure des tissus. Dans le modèle de résistance à l'addiction à la cocaïne, la même modification (acétylation des histones) du même gène (*Bdnf*) a été observée dans les spermatozoïdes du père et dans le cortex préfrontal de sa progéniture mâle résistante [48]. L'acétylation des histones étant une marque associée à l'expression, cette observation ne peut être considérée comme la preuve qu'il s'agit du mécanisme responsable du transfert de l'information. Les deux exemples cités ci-dessus ne pourraient être contradictoires qu'en apparence; ils n'excluent en aucune façon l'implication éventuelle d'un processus épigénétique. Les marques épigénétiques pertinentes n'ont probablement pas été étudiées ou n'ont pas été étudiées au stade approprié. L'existence de dialogues entre les marques fait penser que plus d'un type de marque (il existe une centaine de marques d'histone différentes!) ainsi que d'autres processus non épigénétiques sont impliqués. Ces associations sont-elles la cause ou la conséquence de la dynamique de ces marques? La question clé à traiter ici reste celle du véritable lien causal entre les marques épigénétiques et les phénotypes observés.

Les ARN non codants

Lors de la fécondation, le spermatozoïde fournit non seulement le génome haploïde paternel, mais il libère aussi 24 000 ARN non codants (ARNnc: siARN, piARN et miARN ...) dans l'ovocyte. On a démontré que, chez les rongeurs, l'ARN du sperme transmet des caractères acquis. En particulier, il a été mis en évidence que l'utilisation de spermatozoïdes provenant d'animaux maltraités reproduit chez les descendants des changements métaboliques ou comportementaux similaires à ceux observés chez le père [5, 26, 32, 34, 49-51]. Un rapport récent suggère que l'ARN isolé du sperme pourrait fournir à la progéniture des informations sur l'histoire du traumatisme précoce (par le stress maternel) dans la vie du père, avec des effets et des réponses qui persistent jusqu'à la troisième génération [5]. Cependant, une fois de plus, l'absence d'altération épigénétique causale présumée suggère que la marque initiale peut être transposée à d'autres marques ou complexes épigénétiques de relais. Les modifications épigénétiques présentes dans les spermatozoïdes après exposition au stress maternel peuvent ainsi être converties en d'autres marques, de nature épigénétique ou non, pour une transmission ultérieure [30, 52]. L'implication d'ARNnc dans les effets et les réponses transgénérationnelles a été récemment démontrée chez un d'invertébré dépourvu de méthylation de l'ADN, *C. elegans* [27]. L'exposition à des particules virales a conduit à l'apparition d'ARNnc dérivés du virus, inhibant l'expression du génome viral par des mécanismes d'interférence d'ARN sur plusieurs générations, conférant ainsi une «immunité» transmissible

[53]. Un manque de nourriture au stade larvaire conduit également à l'apparition de microARN (miARN) ciblant les transcrits des protéines impliquées dans la nutrition et conduisant à une augmentation de la longévité de la troisième génération. Ces miARN font face à toutes les éventualités, car certains ciblent également des gènes qui sont normalement éteints mais inductibles en réponse au stress [54].

Perspectives

Les influences des facteurs environnementaux sur les processus épigénétiques ont révolutionné notre conception de la transmission transgénérationnelle de l'information, mais plusieurs questions clés demeurent sans réponse: quelle est la nature exacte de l'impact des facteurs environnementaux? Quelle est la nature des cibles de ces facteurs (marques et / ou conformation)? Quelle est la nature des cibles auxquelles l'information est transférée? Les mécanismes impliqués sont-ils directs ou indirects? Comment l'information stockée persiste-t-elle au fil des générations? Quelles sont les fenêtres de sensibilité ou d'insensibilité à ces facteurs? Comment les différences liées au sexe des parents se traduisent-elles par un dimorphisme sexuel de la progéniture et même des générations suivantes [4, 13, 26, 29, 55]?

Il n'existe toujours pas de modèle fédérateur du rôle de l'épigénétique dans les effets inter- et transgénérationnels et [29]. Dans l'idéal, avant de conclure qu'un effet inter/transgénérationnel est de nature épigénétique, étant donné les relations bidirectionnelles entre la génétique et l'épigénétique, un séquençage devrait être effectué pour détecter d'éventuelles mutations *de novo*; de même, une fécondation *in vitro* et un transfert d'embryons ou une adoption croisée devraient être effectués pour permettre le contrôle d'autres possibilités, tel l'investissement maternel induit par le père. De telles expériences sont possibles sur des modèles animaux, mais beaucoup plus difficiles chez les humains. Les gènes et séquences échappant à la reprogrammation et les mécanismes impliqués commencent à être identifiés et sont de bons candidats pour une implication dans les effets inter/transgénérationnels. Des études des effets de l'environnement permettraient de déterminer si ces séquences possèdent une mémoire de ces effets ou si d'autres séquences peuvent acquérir la même capacité à résister à l'effacement des marques. En revanche, les processus, épigénétiques ou non, par lesquels l'information est propagée, sont inconnus tout comme ceux qui sous-tendent les différences de transmission du père et de la mère. Soulignons que très peu d'études pour déterminer comment la mémoire des événements peut être transmise et pour révéler la nature des supports intermédiaires successifs ont porté sur les effets de l'environnement sur ces processus. La plupart des études de reprogrammation ont été réalisées chez la souris [35, 56]. La conservation de nombreux mécanismes entre espèces ouvre des possibilités intéressantes, mais il ne faut pas occulter les différences.

L'auteur remercie Polina Panchenko, Sara Fneich, Luciano Pirola, Sabrina Chriett, Valérie Amarger, Bertrand Kaeffer, Patricia Parnet, Jérôme Torrisani, Francisco Bolaños Jimenez, Hélène Jammes et Anne Gabory pour leur lecture attentive du manuscrit.

1. Junien C, et al: **Le nouveau paradigme de l'Origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD), Epigénétique, Environnement : preuves et chaînons manquants.** *Medecine Sciences* 2016. 32:35-44
2. Barker DJP, Osmond C: **Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales.** *The Lancet* 1986, **327**:1077-1081.
3. Yan W: **Potential roles of noncoding RNAs in environmental epigenetic transgenerational inheritance.** *Mol Cell Endocrinol* 2014, **398**:24-30.
4. Grossniklaus U, Kelly WG, Ferguson-Smith AC, Pembrey M, Lindquist S: **Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it?** *Nat Rev Genet* 2013, **14**:228-235.
5. Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, Bohacek J, Pelczar P, Prados J, Farinelli L, Miska E, Mansuy IM: **Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice.** *Nat Neurosci* 2014, **17**:667-669.
6. 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**:682-688.
7. Attig L, Vige A, Gabory A, Karimi M, Beauger A, Gross MS, Athias A, Gallou-Kabani C, Gambert P, Ekstrom TJ, et al: **Dietary alleviation of maternal obesity and diabetes: increased resistance to diet-induced obesity transcriptional and epigenetic signatures.** *PLoS One* 2013, **8**:e66816.
8. Arai JA, Feig LA: **Long-lasting and transgenerational effects of an environmental enrichment on memory formation.** *Brain Res Bull* 2011, **85**:30-35.
9. Junien C: **L'empreinte parentale : de la guerre des sexes à la solidarité entre générations.** *Médecine/Sciences* 2000, **3**:336-344.
10. Bromfield JJ, Schjenken JE, Chin PY, Care AS, Jasper MJ, Robertson SA: **Maternal tract factors contribute to paternal seminal fluid impact on metabolic phenotype in offspring.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2014, **111**:2200-2205.
11. Curley JP, Mashoodh R, Champagne FA: **Epigenetics and the origins of paternal effects.** *Horm Behav* 2011, **59**:306-314.
12. Junien C, Gabory A, Attig L: **[Sexual dimorphism in the XXI(st) century].** *Med Sci (Paris)* 2012, **28**:185-192.
13. 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**:563-572.
14. Lane M, Robker RL, Robertson SA: **Parenting from before conception.** *Science* 2014, **345**:756-760.
15. Dunn GA, Morgan CP, Bale TL: **Sex-specificity in transgenerational epigenetic programming.** *Horm Behav* 2010, **59**:290-295.

16. 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.
17. Anderson LM, Riffle L, Wilson R, Travlos GS, Lubomirski MS, Alvord WG: **Preconceptional fasting of fathers alters serum glucose in offspring of mice.** *Nutrition* 2006, **22**:327-331.
18. Dunn GA, Bale TL: **Maternal high-fat diet effects on third-generation female body size via the paternal lineage.** *Endocrinology* 2011, **152**:2228-2236.
19. 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**:23-25.
20. Martinez D, Pentinat T, Ribo S, Daviaud C, Bloks VW, Cebria J, Villalmanzo N, Kalko SG, Ramon-Krauel M, Diaz R, 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. Jun 3;19(6):941-51
21. Alter MD, Gilani AI, Champagne FA, Curley JP, Turner JB, Hen R: **Paternal transmission of complex phenotypes in inbred mice.** *Biol Psychiatry* 2009, **66**:1061-1066.
22. Alminana C, Caballero I, Heath PR, Maleki-Dizaji S, Parrilla I, Cuello C, Gil MA, Vazquez JL, Vazquez JM, Roca J, 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.
23. Hackett JA, Surani MA: **Beyond DNA: programming and inheritance of parental methylomes.** *Cell* 2013, **153**:737-739.
24. Duffie R, Bourc'his D: **Parental epigenetic asymmetry in mammals.** *Curr Top Dev Biol* 2013, **104**:293-328.
25. Rando OJ: **Daddy issues: paternal effects on phenotype.** *Cell* 2012, **151**:702-708.
26. Daxinger L, Whitelaw E: **Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals.** *Nat Rev Genet* 2012, **13**:153-162.
27. Lim JP, Brunet A: **Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory.** *Trends Genet* 2013, **29**:176-186.
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**:566-578.
31. Gowaty PA, Anderson WW, Bluhm CK, Drickamer LC, Kim YK, Moore AJ: **The hypothesis of reproductive compensation and its assumptions about mate preferences and offspring viability.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, **104**:15023-15027.
32. Rassoulzadegan M, Grandjean V, Gounon P, Vincent S, Gillot I, Cuzin F: **RNA-mediated non-Mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse.** *Nature* 2006, **441**:469-474.
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, Grandjean V, Gounon P, Cuzin F, Rassoulzadegan M: **RNA induction and inheritance of epigenetic cardiac hypertrophy in the mouse.** *Dev Cell* 2008, **14**:962-969.
35. Cowley M, Oakey RJ: **Resetting for the next generation.** *Mol Cell* 2012, **48**:819-821.
36. Holland ML, Rakyan VK: **Transgenerational inheritance of non-genetically determined phenotypes.** *Biochem Soc Trans* 2013, **41**:769-776.
37. Morrison KE, Rodgers AB, Morgan CP, Bale TL: **Epigenetic mechanisms in pubertal brain maturation.** *Neuroscience* 2014, **264**:17-24.
38. Gill ME, Erkek S, Peters AH: **Parental epigenetic control of embryogenesis: a balance between inheritance and reprogramming?** *Curr Opin Cell Biol* 2012, **24**:387-396.
39. Hajkova P, Erhardt S, Lane N, Haaf T, El-Maarri O, Reik W, Walter J, Surani MA: **Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells.** *Mech Dev* 2002, **117**:15-23.
40. Riising EM, Comet I, Leblanc B, Wu X, Johansen JV, Helin K: **Gene silencing triggers polycomb repressive complex 2 recruitment to CpG islands genome wide.** *Mol Cell* 2014, **55**:347-360.
41. Festenstein R, Chan JP: **Context is everything: activators can also repress.** *Nat Struct Mol Biol* 2012, **19**:973-975.
42. Brydges NM, Jin R, Seckl J, Holmes MC, Drake AJ, Hall J: **Juvenile stress enhances anxiety and alters corticosteroid receptor expression in adulthood.** *Brain Behav* 2014, **4**:4-13.
43. Hammoud SS, Nix DA, Zhang H, Purwar J, Carrell DT, Cairns BR: **Distinctive chromatin in human sperm packages genes for embryo development.** *Nature* 2009, **460**:473-478.
44. Saitou M, Kurimoto K: **Paternal nucleosomes: are they retained in developmental promoters or gene deserts?** *Dev Cell* 2014, **30**:6-8.
45. Smith ZD, Chan MM, Humm KC, Karnik R, Mekhoubad S, Regev A, Eggan K, Meissner A: **DNA methylation dynamics of the human preimplantation embryo.** *Nature* 2014, **511**:611-615.
46. Radford EJ, Ito M, Shi H, Corish JA, Yamazawa K, Isganaitis E, Seisenberger S, Hore TA, Reik W, Erkek S, et al: **In utero effects. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism.** *Science* 2014, **345**:1255903.
47. King V, Dakin RS, Liu L, Hadoke PW, Walker BR, Seckl JR, Norman JE, Drake AJ: **Maternal obesity has little effect on the immediate offspring but impacts on the next generation.** *Endocrinology* 2013, **154**:2514-2524.
48. Vassoler FM, White SL, Schmidt HD, Sadri-Vakili G, Pierce RC: **Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype.** *Nat Neurosci* 2013, **16**:42-47.
49. Saab BJ, Mansuy IM: **Neuroepigenetics of memory formation and impairment: The role of microRNAs.** *Neuropharmacology* 2014, **80C**:61-69.
50. Liu WM, Pang RT, Chiu PC, Wong BP, Lao K, Lee KF, Yeung WS: **Sperm-borne microRNA-34c is required for the first cleavage division in mouse.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2012, **109**:490-494.
51. Abramowitz LK, Bartolomei MS: **Genomic imprinting: recognition and marking of imprinted loci.** *Curr Opin Genet Dev* 2012, **22**:72-78.
52. Sharma A: **Bioinformatic analysis revealing association of exosomal mRNAs and proteins in epigenetic inheritance.** *J Theor Biol* 2014, **357**:143-149.

53. Rechavi O, Minevich G, Hobert O: **Transgenerational inheritance of an acquired small RNA-based antiviral response in *C. elegans*.** *Cell* 2011, **147**:1248-1256.
54. Rechavi O: **Guest list or black list: heritable small RNAs as immunogenic memories.** *Trends Cell Biol* 2014, **24**:212-220.
55. Gabory A, Roseboom TJ, Moore T, Moore LG, Junien C: **Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics** *Biol Sex Differ* 2013, **Mar 21;4(1):5**. [Epub ahead of print].
56. Reik W, Kelsey G: **Epigenetics: Cellular memory erased in human embryos.** *Nature* 2014, **511**:540-541.
57. Cantone I, Fisher AG: **Epigenetic programming and reprogramming during development.** *Nat Struct Mol Biol* 2013, **20**:282-289.
58. Lesch BJ, Dokshin GA, Young RA, McCarrey JR, Page DC: **A set of genes critical to development is epigenetically poised in mouse germ cells from fetal stages through completion of meiosis.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2013, **110**:16061-16066.

~ Les auteurs ~

Claudine Junien



Claudine Junien est Professeur émérite de Génétique Médicale, PU-PH de la Faculté de Médecine Paris-Ouest, Université Paris Descartes puis UVSQ. Elle a créé puis été coordonnatrice nationale du Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) de Génétique Médicale. Elle a créé (1993) et dirigé l'unité de recherche de l'INSERM U383 « Génétique, chromosome et cancer » à l'hôpital Necker-Enfants malades, Paris. Elle anime actuellement (2009) le Groupe « Programmation Epigénomique Nutritionnelle du Syndrome Métabolique » à l'INRA, BDR, Jouy-en-Josas.

Depuis 2002, ses travaux de recherche portent sur l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD). L'objectif est d'élucider comment les processus épigénétiques retiennent la mémoire d'impacts environnementaux précoces d'une manière spécifique du sexe du parent et de la progéniture.

Elle est auteur/co-auteur de 260 publications (Pubmed) ou 397 (Web of Science H Index : 57) et de livres, chapitres et revues sur différents thèmes.

Elle est fondatrice (2012) et Présidente de la SF-DOHaD "Société Francophone pour la recherche et l'éducation sur les Origines Développementales, Environnementales et Epigénétiques de la Santé et des Maladies" [WWW.sf-dohad.fr](http://www.sf-dohad.fr). Elle est membre du board de l'OSSD (Organisation for the Study of Sex differences), et de celui de la DOHaD internationale. Elle est membre d'EUGenMED (European Gender Medicine). Elle anime (2013) les travaux du groupe mixte de réflexion sur le « dimorphisme sexuel en recherche et santé », pour l'Académie de Médecine et l'Académie des Sciences.

Chevalier de la Légion d'Honneur, et de l'ordre du Mérite, elle est membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine.

UMR INRA-ENVA 1198 BDR, Biologie du Développement et Reproduction Domaine de Vilvert, Batiment 231 F-78352 Jouy en Josas <http://www.jouy.inra.fr> Tel : 33680152385; Mail: claudine.junien@jouy.inra.fr

~ Comment utiliser cet article ~

Vous êtes autorisé(e) à utiliser, partager et copier cet article en le citant comme suit :

Junien C (2015). L'épigénétique dans les réponses transgénérationnelles aux impacts environnementaux: faits et lacunes.. Dans M.L. Frelut (Ed.), Le livre électronique (eBook) de l'ECOG sur l'obésité des enfants et des adolescents. Téléchargé sur ebook.ecog-obesity.eu.

Assurez-vous également de donner de créditer de façon appropriée ce content lors de son utilisation.

Visitez ebook.ecog-obesity.eu/fr/conditions-utilisation/sommaire/ pour plus d'informations.

~ Mot final ~

Merci pour votre intérêt dans cet article. Si vous pensez que cela que quelqu'un d'autre peut être intéressé n'hésitez pas à le partager ! Enfin rendez-vous sur ebook.ecog-obesity.eu pour découvrir d'autres articles.