

Génétique environnementale et épigénétique ou la réhabilitation de J. B. Lamarck

Bernard David, Georges Cohen, Jean-Paul Dessaint

▶ **To cite this version:**

Bernard David, Georges Cohen, Jean-Paul Dessaint. Génétique environnementale et épigénétique ou la réhabilitation de J. B. Lamarck. XXXIIème Journée du G.A.I.C.R.M., Suze-La-Rousse (Drôme, France), 21 mars 2009, Mar 2009, Suze-La-Rousse, France. pasteur-00434412

HAL Id: pasteur-00434412

https://pasteur.hal.science/pasteur-00434412

Submitted on 23 Nov 2009

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.

Médiathèque Scientifique de l'Institut Pasteur

Génétique environnementale et épigénétique ou la réhabilitation de J.B. Lamarck.

Bernard David (1), Georges Cohen (1), Jean-Paul Dessaint (2).

Nous remercions les auteurs de cet article d'avoir autorisé la Médiathèque à diffuser ce texte qu'ils ont rédigé à l'occasion de la XXXIIème ***Journée du G.A.I.C.R.M., Suze-La-Rousse, 21 mars 2009.***

(1) Institut Pasteur
(2) CHRU - Lille

Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829)

Jean-Baptiste Pierre Antoine de Monet, chevalier de Lamarck est né en 1744 à Bazentin en Picardie. Tout en poursuivant des études de médecin qu'il n'achève pas, il s'intéresse à l'histoire naturelle, à la conchyliologie (étude des coquilles), à la botanique, à la météorologie. En 1775, il rédige un mémoire, ce qui lui permet de rencontrer Buffon, qui est l'intendant du Jardin du Roi (qui deviendra le Jardin des Plantes à la Révolution), dont il devient l'un des protégés. Spécialiste reconnu de botanique, il publie en 1778, un livre sur la Flore Française dans lequel il donne des clefs dichotomiques permettant à chacun d'identifier les plantes.
Ceci lui apporte une notoriété immédiate et lui vaut d'être nommé botaniste assistant au Jardin Botanique Royal qui deviendra Muséum National d'Histoire naturelle en 1793. A cette époque, il change son nom en Lamarck, se voit confier la chaire d'Histoire Naturelle des Insectes et des Vers, crée le mot « Invertébré » et est le premier à envisager la science des êtres vivants qu'il désigne par le terme **« biologie »**.
Dans son cours de zoologie donné au Muséum National d'Histoire Naturelle en mai 1800 [1]consacré aux animaux sans vertèbres, J.B. Lamarck a publiquement et solennellement exprimé pour la première fois sa conception transformiste de la nature vivante. Il est considéré comme le fondateur de cette discipline. Le grand nombre et la diversité des Invertébrés se montra être une grande source de connaissances. Il introduit alors un classement qui sera unanimement adopté (Crustacés, Arachnides, Annélides et Insectes, Mollusques). Ses travaux seront publiés dans un ouvrage en sept volumes : *Histoire naturelle des animaux sans vertèbres* (1815-1822).

Anticipant les travaux de Schleiden et de Schwann, il a été précurseur de la théorie cellulaire en soulignant que les membranes qui forment les enveloppes du cerveau, des nerfs, des vaisseaux, des fibres musculaires et de la peau sont des productions de tissu cellulaire. Lamarck a été le premier à percevoir que le tissu cellulaire est la matrice de toute organisation et que sans ce tissu, aucun être vivant ne pourrait exister. Lamarck trouvait même le temps d'écrire des articles portant sur la physique et la météorologie.
En 1809, l'année de la naissance de Darwin, Lamarck publie la *Philosophie zoologique*, la première théorie structurée proposant la transformation progressive des espèces comme alternative au fixisme de la Création.
Cependant, les travaux de Lamarck ne furent pas appréciés à leur juste valeur durant son vivant, et il n'obtint jamais le respect et le prestige accordés à son protecteur Buffon ou à son collègue Cuvier, créationniste partisan du fixisme et donc anti-évolutionniste fanatique.

La plus grande partie de la vie de Lamarck fut une lutte constante contre la pauvreté ; de plus, sa vue commença à baisser vers 1818 et il vécut les dix dernières années dans la cécité complète, entouré de ses filles dévouées. L'une d'elles, Cornélie, écrit sous la dictée de son père, la partie ultime de son œuvre, sur les

[1] J.-B. Lamarck, Discours d'ouverture du 21 floréal an VIII. Paris : Déterville, 1801, p. 12

« connaissances positives de l'homme »[2]. Quand il mourut dans sa maison au Muséum, le 28 décembre 1829, il fut enterré pauvrement à la fosse commune du cimetière Montparnasse. Ses restes furent ensuite transférés dans les catacombes de paris et ne peuvent être identifiés.

Génétique environnementale et épigénétique

C'est dans sa *Philosophie Zoologique*, publiée en 1809, que Lamarck expose ses théories les plus controversées réunies sous le terme de « lamarckisme » et dont la cible fut essentiellement **« l'hérédité des caractères acquis** ».

En réalité, Lamarck n'a jamais formulé ces termes, mais seulement exprimé sa conception transformiste de la nature vivante. Lamarck s'interroge sur les moyens qu'a employés la nature pour produire dans leur immense diversité « les êtres qu'elle a doués de vie », formule qui indique que Lamarck s'intéresse à tous les êtres vivants. Il tient alors cette formule devenue vite célèbre :

« il paroît comme je l'ai déjà dit, que du *temps* et des *circonstances favorables* sont les deux principaux moyens que la nature emploie pour donner l'existence à toutes ses productions On sait que le temps n'a point de limite pour elle, et qu'en conséquence elle l'a toujours à sa disposition.

Quant aux circonstances, les principales naissent de l'influence des climats, des variations de température de l'atmosphère et de tous **les milieux environnant**, de la diversité des lieux, de celle des habitudes, des mouvemens, des actions, enfin de celle des moyens de vivre, de se conserver, se défendre, se multiplier, &e. &c. Or par suite de ces influences diverses, les facultés s'étendent et se fortifient par l'usage, se diversifient par les nouvelles habitudes longtemps conservées; et insensiblement la conformation, la consistance, en un mot la nature et l'état des parties ainsi que des organes, participent des suites de toutes ces influences, se conservent et se propagent par la génération. »

Pour Lamarck**, l'évolution des espèces est un fait avéré**. Sa théorie porte sur l'explication de celles-ci par **l'influence de l'environnement sur le développement des organes, sur la modification de ces organes par leur utilisation ou non et enfin sur la transmission des modifications individuelles d'une génération à l'autre**. Certes, les exemples célèbres choisis pour illustrer cette théorie (la taupe pratiquement aveugle qui « par ses habitudes fait très peu usage de la vue », ou la girafe obligée de brouter le feuillage des arbres d'où son cou allongé) ont contribué à ridiculiser son œuvre, et ce avec la complicité des néo-darwiniens. Même si l'explication de Lamarck concernant l'évolution est incorrecte, on doit reconnaître qu'il était en pointe de la recherche biologique de son temps.

Si cette théorie comporte des erreurs, elle a le mérite d'être la première ébauche du concept d'évolution des espèces.

Le mécanisme de l'évolution qu'il proposait sera abandonné au profit de la théorie de Charles Darwin qui propose que le moteur de l'évolution est la sélection, adaptée aux conditions, de certains des variants présents dans les populations naturelles, alors que les moins aptes seront défavorisés. La sélection conduira à une population descendante qui diffèrera de la population ancestrale. Malgré cette divergence

[2] J.-B. Lamarck. *Système analytique des connaissances positives de l'homme, restreintes à celles qui proviennent directement ou indirectement de l'observation*. Paris : Belin, 1820, 364 p.

fondamentale entre les deux théories, Darwin a écrit la phrase suivante en 1861 : « Lamarck est le premier homme dont les conclusions sur le sujet retiennent l'attention. Il a rendu l'éminent service d'attirer l'attention sur le fait que la probabilité de tout changement du vivant est le résultat de lois et non d'interventions miraculeuses ».
Comme le dit un professeur de l'Université d'Uppsala, l'idée de Lamarck était bonne, mais les exemples choisis n'étaient pas appropriés.

Pourquoi réhabiliter J.B. Lamarck aujourd'hui et revenir sur l'hérédité des caractères acquis ?

Des chercheurs de l'Université Duke, en Californie du Nord ont montré en 2003 que le régime alimentaire de souris multicolores agouti peut altérer leur phénotype altérable, non en changeant la séquence de leur ADN, mais en changeant le patron de méthylation de l'ADN de leur génome. De nombreux scientifiques citent leur article comme une des découvertes les plus sensationnelles dans le domaine des facteurs environnementaux pouvant modifier l'hérédité mendélienne.
Ce type d'héritabilité, la transmission d'une information non contenue dans la séquence de l'ADN est appelée héritabilité épigénétique. Elle n'implique pas de changement dans la séquence de l'ADN.
Les patrons de méthylation de l'ADN sont les marqueurs épigéniques les plus connus, bien que des modifications par méthylation, acétylation, phosphorylation des histones soient d'autres sources de régulation épigénétique. Les histones sont des bobines protéiques autour desquelles l'ADN s'enroule. Leur modification semble influencer l'expression génétique en changeant la structure de la chromatine, rendant plus facile ou plus difficile l'activation des gènes.
Comme un génome peut acquérir ou se débarrasser d'un groupement méthyle bien plus facilement qu'il ne peut modifier sa séquence, on en déduit que l'**« héritabilité épigénétique » permet « un mécanisme rapide par lequel un organisme peut répondre à un changement environnemental sans avoir à changer sa quincaillerie** (hardware) ». Normalement, les poils des souris agouti sont jaunes, bruns ou d'une couleur intermédiaire en fonction d'un nombre de groupements méthyle liés à un transposon en 5' du gène agouti. Ce nombre dépend de l'alimentation : si l'on nourrit les souris enceintes avec un excès d'acide folique ou d'autres suppléments riches en groupements méthyle, la descendance des souris ayant reçu des suppléments aura une fourrure brune, alors que celle des souris n'ayant pas reçu ces suppléments sera en majorité jaune avec une susceptibilité accrue à l'obésité, au diabète et au cancer. Les groupements méthyle liés au transposon en 5' inhibent l'expression du gène agouti sans que sa séquence soit changée. Les patrons épigénétiques sont si sensibles à l'environnement que, dans le cas des souris agouti, ils peuvent altérer un phénotype de façon dramatique et de manière héréditaire en une seule génération.
Ces nouvelles données nous poussent à reconsidérer les notions réfutées depuis longtemps concernant l'héritabilité des caractères acquis.
Les **signaux épigénétiques** agissent comme de véritables commutateurs. Ces modifications qui viennent se placer sur l'ADN « allument » ou « éteignent » les gènes. L'ADN contient en quelque sorte la mémoire de l'espèce et de la lignée, alors que les phénomènes épigénétiques constituent un programme qui déciderait quels gènes activer ou, a contrario, inhiber.

L'environnement influence ces signaux épigénétiques qui peuvent ainsi subir de petits changements. Ces épimutations plus fréquentes que les mutations classiques de l'ADN seraient même impliquées dans les processus d'adaptation à l'environnement, comme par exemple l'adaptation des individus à la rareté de l'oxygène en haute altitude.

L'hérédité épigénétique est-elle aussi observable chez l'humain ?

Au cours de la dernière guerre, en Hollande, des restrictions alimentaires ont conduit des populations à la famine et des documents détaillés de cette époque ont fourni aux scientifiques des données utiles pour l'analyse des effets à long terme d'une exposition prénatale à la famine. Les chercheurs ont relié non seulement à des désordres du développement et de la vie adulte, tels que le faible poids de naissance, le diabète, l'obésité, les maladies coronariennes, différents cancers dont celui du sein, mais aussi au poids de naissance des **petits enfants** de taille inférieure à la normale. Cette observation suggère que le régime alimentaire de la mère peut affecter sa santé de manière telle que non seulement ses enfants, mais aussi ses petits enfants et peut-être ses arrières petits enfants, etc. héritent des mêmes problèmes de santé. Restait à démontrer du point de vue moléculaire que ce phénomène était bien dû à des mécanismes épigénétiques en mettant en évidence, par exemple, une activation anormalement élevée d'un gène.
Cette preuve vient d'être obtenue récemment : dans un article paru en 2008 (PNAS) où les auteurs ont étudié le degré de méthylation en cinq points de l'ADN d'un gène, appelé IFG2 chez des individus dont la mère enceinte avait été exposée de 1944 à 1945 à un rationnement alimentaire de moins de 700 calories par jour. Ils ont comparé les résultats à ceux obtenus chez des individus de même sexe nés de la même mère à une période antérieure à la famine. Le résultat : le degré de méthylation du gène IFG2 est nettement inférieur chez les individus affectés durant la vie fœtale plus de 60 ans auparavant.
La transmission de ce remaniement épigénétique aux générations suivantes n'a pas encore été établie, mais elle n'est pas improbable, puisqu'on sait déjà qu'il existe une agrégation familiale des patrons de méthylation situés entre les gènes IGF2 et H19 qui n'est pas attribuable à une liaison génétique objectivable au sein de ces familles.

L'hypothèse de l'hérédité épigénétique se confirmant ouvrirait de nouvelles perspectives sur le rôle de l'environnement dans l'apparition, la disparition ou la fréquence de certaines affections. Ainsi, l'allergie, déjà considérée comme un modèle d'interaction gènes environnement, est-elle susceptible d'illustrer l'hypothèse de l'hérédité épigénétique qui pourrait être une des causes de l'augmentation des maladies allergiques chez l'homme ?
Un élément de réponse est fourni par une étude cas / témoin publiée en 2005 en Californie qui portait sur des enfants souffrant ou non d'asthme diagnostiqué avant l'âge de 5 ans, selon leur exposition ou non *in utero* à la fumée de tabac. Après ajustement pour l'exposition tabagique passive post-natale éventuelle, l'odds ratio retrouvé est de 1.6 (1.0 – 2.6) si la mère fumait durant la grossesse, mais il augmente à 2.6 (1.6 – 4.5) si la mère et la grand-mère maternelle ont toutes deux fumé durant les grossesses correspondantes. De plus, l'odds ratio reste significatif à 1.8 (1.0 – 3.3) quand l'enfant asthmatique n'a pas été exposé directement *in utero* ou par son entourage familial, mais que sa mère non fumeuse avait été exposée *in utero* au tabac. Les mécanismes épigénétiques impliqués n'ont pas été explorés au niveau

moléculaire dans cette étude, mais on sait déjà que le tabagisme est susceptible d'induire la méthylation de l'ADN.
Deux modèles expérimentaux d'allergie ont permis de démontrer en 2008 l'existence de remaniements épigénétiques après exposition à des facteurs environnementaux, affectant des gènes incriminés dans l'asthme allergique.
Une première étude a analysé le patron de méthylation des promoteurs de gènes de cytokines. Après inhalation de particules de gaz d'échappement diesel et d'allergènes *d'Aspergillus fumigatus*, plusieurs sites du promoteur du gène de l'interféron- ont subi une méthylation, tandis qu'un des sites du promoteur proximal du gène de l'interleukine-4 a subi au contraire une déméthylation. Ces remaniements ont pu être corrélés avec l'intensité de la réponse IgE induite.
Le passage aux générations suivantes de remaniements épigénétiques (épimutation) induits par un facteur environnemental a pu être démontré par la seconde étude.
Celle-ci a eu recours à un protocole analogue à celui utilisé pour les expériences sur les souris agouti, en donnant durant la gestation à un lot de souris noires un excès d'acide folique et autres suppléments riches en groupements méthyle, tandis que l'autre lot ne recevait que l'apport minimum en donneurs de groupement méthyle. La descendance de ces deux lots de souris a été ensuite testée après sensibilisation à l'ovalbumine. L'excédent de groupements méthyle durant la gestation entraîne chez les descendants l'exacerbation de l'hyperréactivité des voies aériennes, de l'inflammation à éosinophiles, de la polarisation de type Th2 et de l'élévation des IgE, non seulement à la première, mais aussi (à un moindre degré) à la deuxième génération. L'acquisition du phénotype hyperréactif ne s'accompagne pas de modifications particulières du degré de méthylation des gènes des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13, mais des différences apparaissent pour plusieurs gènes exprimés dans les poumons, qui voient leur activité transcriptionnelle réduite. Parmi ceux-ci, on remarque le gène *Runx3*. Ce gène était déjà connu comme un régulateur de l'inflammation allergique : les souris invalidées pour ce gène ont un phénotype asthmatique, et la protéine *Runx3* réprime l'expression du gène de l'IL-4 en conjonction avec le facteur de transcription T-bet caractéristique de la polarisation Th1.
L'apport de donneurs de groupement méthyle durant l'allaitement des souriceaux ou à l'âge adulte s'avère inopérant, ce qui suggère qu'il existe durant la gestation une fenêtre de susceptibilité aux remaniements épigénétiques susceptibles d'être transmis aux générations suivantes. Cette fenêtre de reméthylation se situe essentiellement au stade embryonnaire jusqu'à la gastrulation où se différencient les lignages cellulaires, avec pour la lignée germinale une deuxième fenêtre à mi-gestation, lors de la différenciation des gonades.
La structuration globale de l'épigénome pourrait même se produire à un temps encore plus proche de la fécondation, si l'on en juge par une analyse très récente de l'héritabilité épigénétique entre jumeaux. Cette publication a déterminé le degré de concordance des patrons de méthylation d'environ 6000 sites de l'ADN humain. Comme attendu, les patrons concordent plus entre les jumeaux monozygotes que les jumeaux dizygotes. Toutefois, cette différence est le fait des jumeaux monozygotes dichorioniques, qui résultent d'une division précoce du blastomère (dans les quatre jours qui suivent la fécondation, date à laquelle les membranes placentaires commencent à se former), alors que les jumeaux monozygotes monochorioniques, fruits d'une division entre 4 et 7 voire 14 jour post-fécondation ont des patrons de méthylation qui divergent tout autant que ceux des jumeaux dizygotes.

Lamarck et Darwin ont eu une vision différente de l'évolution des espèces. Longtemps opposées, les conceptions « néo-Lamarckiennes » et néo-Darwiniennes se complètent en fait, maintenant que la recherche de l'étiologie des maladies complexes sous influences environnementales intègre la génomique, l'épigénomique et l'hérédité possible de certaines épimutations.

Références chronologiques

LAMARCK, Jean-Baptiste. Recherches sur l'organisation des êtres vivants. Paris : Maillard, 1802, 216 p.

LAMARCK, Jean-Baptiste. Philosophe zoologique. Paris : Dentu, 1809, 422 + 450 p.

DARWIN Charles. L'origine des espèces. London : J. Murray, 1859, 502 p.

WOLFF GL *Influence of maternal phenotype on metabolic differentiation of agouti locus mutants in the mouse*. Genetics, 1978 ; 88: 529-539.

JABLONKA E., LAMB M.J. *The inheritance of acquired epigenetic variations*. J. Theor. Biol. 1989 ; 139: 69-83.

MORGAN H.D., SUTHERLAND H.G., MARTIN DJ, WHITELAW E. *Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse*. Nat. Genet. 1999 ; 23: 314-318.

SANDOVICI I., LEPPERT M., HAWK P.R., SUAREZ A., LINARES Y., SAPIENZA C. *Familial aggregation of abnormal methylation of parental alleles at the IGF2/H19 and IGF2R differentially methylated regions*. Hum. Mol. Genet. 2003; 12: 1569-1578.

WATERLAND A.R., JIRTLE L.R. *Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation*. Mol. Cell Biol. 2003; 23(15): 5293-5300

LI Y.F., LANGHOLZ B., SALAM M.T., GILLILANDGi F.D. *Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma*. Chest. 2005; 127: 1232-1241.

HEIJMANS B.T., TOBI E.W., STEIN A.D., [et al.]. *Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans*. PNAS. 2008; 105(44): 17046-17049.

LIU J., BALLANEY M., AL-ALEM U., [et al.]. *Combined inhaled diesel exhaust particles and allegen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo*. Toxicol Sci. 2008; 102: 76-81.

HOLLINGSWORTH J.W., MARUOKA S., BOON K., [et al.]. *In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice*. J. Clin. Invest. 2008; 118: 3462-3469.

KAMINSKY Z.A., TANG T., WANG S.C., [et al.]. *DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins*. Nat. Genet. 2009; 41: 240-245.