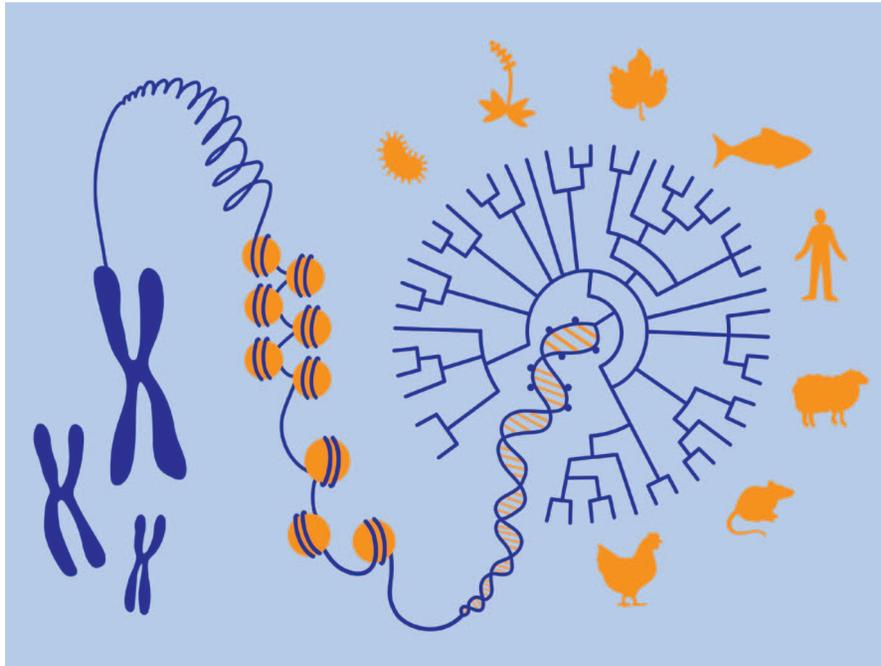


# ÉPIGÉNÉTIQUE

Mécanismes moléculaires,  
biologie du développement  
et réponses à l'environnement

Hélène Jammes, Pierre Boudry, Stéphane Maury, coord.





# Épigénétique

Mécanismes moléculaires,  
biologie du développement  
et réponses à l'environnement

Hélène Jammes, Pierre Boudry,  
Stéphane Maury, coordinateurs

Éditions Quæ

## Collection Synthèses

*L'antibiorésistance : Un fait social total*

C. Harpet, coord.

2022, 168 p.

*Zéro pesticide.*

*Un nouveau paradigme de recherche  
pour une agriculture durable*

F. Jacquet, M.-H. Jeuffroy, J. Jouan,

E. Le Cadre, T. Malausa, X. Reboud,

C. Huyghe, coord.

2022, 244 p.

*Durabilité des systèmes pour la sécurité  
alimentaire. Combiner les approches  
locales et globales*

A. Thomas, A. Alpha, A. Barczak,

N. Zakhia-Rozis, coord.

2024, 246 p.

*One health, une seule santé :  
théorie et pratique des approches  
intégrées de la santé*

J. Zinsstag, E. Schelling,

D. Waltner-Toews, M. A. Whittaker,

M. Tanner, coord.

2021, 584 p.

### **Pour citer cet ouvrage :**

Hélène Jammes, Pierre Boudry, Stéphane Maury, 2024. *Épigénétique. Mécanismes moléculaires, biologie du développement et réponses à l'environnement*. Versailles, éditions Quæ, 194 p.

Éditions Quæ

RD 10, 78026 Versailles Cedex

[www.quae.com](http://www.quae.com) – [www.quae-open.com](http://www.quae-open.com)

© Éditions Quæ, 2024

ISBN (papier): 978-2-7592-3769-2

ISBN (ePub): 978-2-7592-3771-5

ISBN (pdf): 978-2-7592-3770-8

ISSN: 1777-4624

Les versions numériques de cet ouvrage sont diffusées sous licence CC-by-NC-ND 4.0.

# Sommaire

---

<b>Remerciements</b> .....	7
<b>Introduction</b> .....	9
<i>Hélène Jammes, Pierre Boudry, Stéphane Maury</i>	
<b>Chapitre 1. Épigénétique, un mot dans l'histoire des sciences</b> .....	13
<i>Gaëlle Pontarotti</i>	
L'épigénétique, un mot qui a une histoire .....	13
L'épigénétique, une question transversale en biologie.....	16
L'épigénétique, un concept aux multiples enjeux épistémologiques et sociaux.....	18
Conclusion .....	21
Références bibliographiques .....	21
<b>Chapitre 2. Épigénétique, une exploration des processus moléculaires</b> .....	23
<i>Hélène Jammes, David L'Hôte</i>	
Le patrimoine génétique dans tous ses états .....	23
Le « code des histones ».....	25
La méthylation de l'ADN, marque épigénétique la plus explorée.....	34
Activités des longs et petits ARN non codants dans les régulations épigénétiques.....	40
Les protéines Polycomb et Trithorax.....	42
Conclusion .....	42
Références bibliographiques .....	42
<b>Chapitre 3. L'inactivation du chromosome X</b> .....	45
<i>Clara Roidor, Véronique Duranthon, Maud Borensztein</i>	
La compensation de dose génique .....	46
Découverte de l'inactivation du chromosome X .....	48
La puissance des modèles murins.....	52
Le cycle d'inactivation du chromosome X chez les rongeurs, un modèle à part?.....	54
Diversité du processus d'inactivation du chromosome X chez les euthériens.....	57
Avantages et pathologies liés à l'inactivation du chromosome X.....	61
Conclusion et perspectives .....	63
Références bibliographiques .....	64
<b>Chapitre 4. Empreinte génomique parentale : découverte et mécanismes de régulation</b> ....	67
<i>Thierry Forné</i>	
Évolution et empreinte génomique parentale.....	68
Origine moléculaire des mécanismes de l'empreinte génomique .....	70
Contrôle épigénétique des gènes soumis à l'empreinte parentale .....	70

Centres d’empreinte et cycle de l’empreinte génomique parentale .....	73
Exemples de mécanismes moléculaires des empreintes fonctionnelles.....	78
Conclusion .....	81
Références bibliographiques .....	82
<b>Chapitre 5. Empreinte génomique parentale chez les animaux d’élevage .....</b>	<b>83</b>
<i>Julie Demars, Catherine Labbé, Frédérique Pitel</i>	
Empreinte génomique parentale et variabilité phénotypique .....	83
Caractérisation des mécanismes d’empreinte chez les animaux d’élevage.....	85
Implication potentielle pour l’élevage.....	89
Références bibliographiques .....	90
<b>Chapitre 6. Empreinte parentale chez les plantes : mécanismes, fonctions et applications .....</b>	<b>93</b>
<i>Clément Lafon Placette</i>	
Rappel sur la reproduction sexuée chez les plantes.....	93
Mécanismes épigénétiques aboutissant à l’empreinte parentale .....	94
Mort de la graine hybride : l’empreinte parentale, <i>usual suspect</i> .....	97
Causes évolutives de l’apparition de l’empreinte parentale chez les plantes .....	98
Application pour l’amélioration des plantes .....	101
Références bibliographiques .....	102
<b>Chapitre 7. La vie <i>in utero</i> : programmation épigénétique des caractères.....</b>	<b>105</b>
<i>Anne Gabory</i>	
Les origines développementales des maladies.....	105
Épigénétique et DOHaD .....	109
Épigénétique et variation de réponse selon le sexe.....	114
Conclusion : les origines développementales de la santé .....	115
Références bibliographiques .....	116
<b>Chapitre 8. Horloge épigénétique .....</b>	<b>119</b>
<i>Sarah Voisin</i>	
Montre-moi ton épigénome, et je te dirai ton âge.....	119
Une horloge épigénétique, ce n’est pas sorcier!.....	120
Âge biologique <i>versus</i> âge chronologique.....	124
Peut-on avoir simultanément un foie vieux et un muscle jeune?.....	127
Aucune espèce animale n’échappe au vieillissement épigénétique .....	128
Le vieillissement s’accompagne d’une érosion du méthylome.....	130
Conclusion .....	131
Références bibliographiques .....	131
<b>Chapitre 9. Mécanismes épigénétiques des interactions hôte-agent pathogène .....</b>	<b>133</b>
<i>Christoph Grunau, Isabelle Fudal, Nadia Ponts</i>	
Modification de l’épigénome à la suite d’une infection par des agents pathogènes .....	133
Mémoire épigénétique et <i>priming</i> des défenses des plantes lors de l’infection.....	135
Rôle de la méthylation de l’ADN dans l’induction de réactions de défense chez les plantes.....	136
Questions futures.....	141
Références bibliographiques .....	143

<b>Chapitre 10. Mémoires épigénétiques et santé des plantes</b> .....	145
<i>Philippe Gallusci, Margot M.J. Berger</i>	
La mémoire des plantes : importance des mécanismes épigénétiques.....	146
L'acclimatation des plantes : mémoire somatique et santé des plantes .....	148
Mémoire épigénétique inter-transgénérationnelle des stress :	
conséquences pour la santé des plantes.....	153
Diversité épigénétique et amélioration des plantes cultivées.....	155
Conclusion .....	157
Références bibliographiques .....	159
<b>Chapitre 11. Épigénétique chez les poissons d'élevage</b> .....	163
<i>Audrey Laurent, Delphine Lallias, Lucie Marandel, Catherine Labbé, Pierre Boudry</i>	
Des génomes dupliqués complexes à l'origine de nouveaux régulateurs épigénétiques .....	163
Originalité du support génétique du méthylome chez les téléostéens.....	164
Mécanismes épigénétiques et modulation des réponses physiologiques intragénérationnelles.....	165
Transmission intergénérationnelle d'informations environnementales.....	171
Conclusion .....	173
Références bibliographiques .....	174
<b>Chapitre 12. Édition de l'épigénome</b> .....	175
<i>David L'Hôte</i>	
Les outils de l'édition de l'épigénome.....	176
L'édition de l'épigénome au service de la santé .....	185
Conclusion .....	189
Références bibliographiques .....	190
<b>Conclusion</b> .....	191
<b>Liste des auteurs</b> .....	193



# Remerciements

---

Nous remercions vivement les auteurs qui ont participé à cette aventure. Ils ont tous, avec leur enthousiasme, su prendre le temps pour expliciter, illustrer et synthétiser leur thématique de recherche, décrire les avancées des connaissances, pas à pas, présenter les arguments scientifiques, définir les limites des savoirs et souligner les questionnements d'aujourd'hui.

Nous avons une pensée pour notre collègue Hélène Bierne, directrice de recherche INRAE, qui nous a quittés trop tôt. Elle aurait su nous faire partager sa connaissance de *Listeria*, bactérie ciblant la machinerie épigénétique de ses hôtes.



# Introduction

---

HÉLÈNE JAMMES, PIERRE BOUDRY, STÉPHANE MAURY

Pourquoi l'épigénétique? À quel public est destiné cet ouvrage? Avec qui se lancer dans cette aventure?

Répondre à la première question, c'était faire la constatation que l'épigénétique est à la fois un champ de recherche scientifique qui mobilise de très nombreux chercheurs à l'échelle mondiale et qui génère une littérature foisonnante<sup>1</sup>; une discipline qui fait la une du magazine américain *Time*, l'objet de chroniques sur France Inter ou dans le journal *Le Monde*, et d'une série d'émissions sur France Culture; un argument publicitaire pour l'industrie cosmétique ou qui suscite un intérêt pour les vendeurs de bien-être acquis par un contrôle de ses gènes, pour tous ceux en quête de qualité de vie. Il y avait donc clairement utilité et intérêt d'exprimer, dans ce paysage plus ou moins médiatisé, le point de vue des scientifiques, afin de mettre à disposition de la curiosité des lecteurs des faits expérimentaux, des hypothèses validées et les dernières connaissances acquises.

Dans cet ouvrage, l'épigénétique est entendue, sous sa définition contemporaine, comme la science des molécules et des mécanismes impliqués dans l'architecture de la chromatine et responsables de la régulation de l'expression des gènes sans modification de la séquence de l'ADN génomique nucléaire (Cavalli et Heard, 2019<sup>2</sup>). Autrement dit, est présenté ici un ensemble de connaissances et de résultats d'études focalisées sur des molécules et des mécanismes intervenant au sein du noyau de chacune des cellules des organismes eucaryotes, pour piloter des états alternatifs de l'expression des gènes dans un contexte de séquences d'ADN identiques. Informer sur l'épigénétique, c'est décrire la complexité et la diversité des mécanismes en jeu au sein du monde vivant dans différents processus biologiques, avec autant de rigueur que possible, en s'affranchissant de toute simplification abusive mais en essayant de les rendre compréhensibles à un large lectorat. Nous avons pensé en priorité aux étudiants, mais aussi aux enseignants, aux chercheurs dans différents domaines et à un public plus large volontaire pour apprendre encore et toujours.

---

1. Plus de 135685 publications scientifiques référencées dans la base données PubMed du National Institutes of Health depuis 1958.

2. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease, *Nature*. 2019, 571 (7766), 489-499 (<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1411-0>). En anglais, la définition énoncée par Giacomo Cavalli et Edith Heard est : "*The study of molecules and mechanisms that can perpetuate alternative gene activity states in the context of the same DNA sequence*".

La coordination de cet ouvrage est issue de la rencontre entre des biologistes d'horizons divers : une biologiste de la reproduction animale et épigénétique, un spécialiste de la physiologie et de l'épigénétique des plantes, et un généticien de l'aquaculture. Tous trois sont animés par une vision commune et fédératrice de l'épigénétique : moléculaire, dynamique, héritable, impliquée dans le maintien de l'identité cellulaire et la mémorisation de l'environnement à court et à long terme, après disparition du *stimulus* initial. Au vu de l'importance de l'épigénétique dans de multiples domaines de la biologie, être exhaustif était une tâche impossible : nous avons donc fait des choix. Au gré de la construction des chapitres, nous avons balayé la diversité du vivant avec quelques exemples chez l'homme, tout en favorisant des exemples chez des animaux d'élevage, terrestres et aquatiques, chez des invertébrés et chez des plantes. Dans cet ouvrage, la place de l'épigénétique dans la compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de pathologies humaines (cancers, diabète, obésité, etc.) n'est donc évoquée que ponctuellement.

Il a fallu aussi des rencontres : de celles que chacun a pu faire au cours de sa carrière, de celles qui construisent, qui aident à réfléchir, à prendre du recul, qui sortent du rang. Nous aurions aimé citer ici quelques noms, les plus emblématiques pour chacun de nous. Il nous est néanmoins trop difficile de faire un choix, ils resteront anonymes. Que chacun soit remercié ici.

Contactés par les éditions Quæ pour vivre cette aventure, nous avons construit cet ouvrage en associant diverses histoires, à la façon d'un recueil de nouvelles, rédigées indépendamment mais coordonnées et harmonisées. Chaque chapitre reste néanmoins sous la responsabilité des auteurs qui ont tenu à illustrer les multiples façons d'appréhender le champ d'investigation offert par l'épigénétique. « Définir l'épigénétique » nous a semblé être la porte d'entrée. Les deux premiers chapitres s'y attellent. Dans le premier, le point de vue d'une philosophe et historienne des sciences évoque l'émergence des concepts au cours du temps, leurs oppositions et leurs complémentarités. Le second chapitre retrace l'histoire des découvertes et des preuves expérimentales qui ont jeté les bases moléculaires des connaissances d'aujourd'hui et abouti aux mécanismes d'action communément acceptés. Les cinq chapitres suivants retracent la compréhension que nous avons, après de nombreuses années de recherche expérimentale, des processus fondamentaux, nécessaires pour assurer le développement des individus dès les premières phases de leur vie. La diversité des mécanismes y est décrite, les processus se déclinant aussi bien chez les animaux que chez les plantes. Le huitième chapitre mêle modèles mathématiques et données moléculaires épigénétiques et présente la notion d'« horloge épigénétique », redéfinissant le vieillissement chez de nombreuses espèces animales. Les deux chapitres suivants détaillent la contribution des mécanismes épigénétiques dans la compréhension des relations entre hôte et agents pathogènes et dans la réponse à long terme qu'elles peuvent générer, que ce soit chez des invertébrés ou chez les plantes. Y sont aussi décrits les développements possibles pour le futur. Le onzième chapitre évoque la contribution de l'épigénétique chez les poissons, organismes particulièrement exposés aux modifications de leur milieu de vie (qualité de l'eau, nutrition, température, etc.). Enfin, le dernier chapitre présente les possibilités de modifications de l'épigénome de manière ciblée et contrôlée; loin de clore cet ouvrage, il ouvre l'horizon vers le champ des possibles.

Les recherches en épigénétique, comme pour toute la biologie, avancent à grands pas, les technologies développées étant de plus en plus performantes. De plus en plus de données sont générées et intégrées, de nouvelles hypothèses et de nouveaux modèles sont proposés, testés, validés ou infirmés. Les connaissances en épigénétique restent un gigantesque puzzle dont les pièces minuscules, petites briques de savoir de plus en plus nombreuses, s'assemblent progressivement. L'épigénétique n'est qu'une des multiples facettes de la biologie, dont les mécanismes ont été explorés ces dernières décennies. Là réside tout le défi de cet ouvrage : présenter, expliquer, illustrer, donner des clés de compréhension. C'est avec cette ambition que nous nous sommes mis à l'ouvrage et espérons avoir atteint notre objectif.



## Chapitre 1

# Épigénétique, un mot dans l'histoire des sciences

GAËLLE PONTAROTTI

Renvoyant à ce qui se situe autour ou sur le gène, le concept d'épigénétique fait l'objet de nombreuses définitions dans différents champs de recherche. Les travaux conduits en épigénétique annonceraient par ailleurs la disgrâce des approches relevant du « tout génétique », et induiraient une véritable révolution dans nos conceptions sur le développement, l'hérédité et l'évolution. Dans ce contexte, on peut se demander si l'épigénétique est un mot comme un autre dans l'histoire des sciences, un concept pouvant désigner un ensemble circonscrit de phénomènes, ou si ce terme s'apparente plutôt à une question ouverte, à l'image de l'activité scientifique elle-même.

Dans un premier temps, il s'agira de revenir sur l'histoire du concept d'épigénétique et sur l'évolution des définitions qui en ont été proposées. Ce bref aperçu historique permettra de mettre en évidence que l'épigénétique s'est fondamentalement présentée, au fil du temps, comme une discipline complémentaire de la génétique. À la lumière de ce constat, il conviendra dans un second temps de dresser une cartographie des domaines dans lesquels l'épigénétique complète la génétique, et de revenir sur la façon dont cette discipline met à l'honneur le rôle de l'environnement dans les différents phénomènes biologiques. Enfin, la dernière partie du chapitre proposera des éléments de réflexion sur la caractérisation du changement scientifique induit par l'épigénétique, mais aussi sur les usages sociopolitiques des données.

### ► L'épigénétique, un mot qui a une histoire

#### Petite histoire de l'épigénétique

Les historiens des sciences s'accordent à dire que c'est dans les années 1940 que le terme « épigénétique » a fait son apparition dans le discours scientifique. Le mot aurait plus précisément été estampillé par Conrad Waddington (1942) pour désigner l'étude de l'ensemble des mécanismes développementaux permettant à un génotype de produire des phénotypes. Pour le biologiste, il s'agit alors de penser l'articulation entre deux disciplines séparées depuis le début du xx<sup>e</sup> siècle, à savoir l'embryologie – science du développement – et la génétique – science de l'hérédité. Pour illustrer ses idées, Waddington (1957) élabore la désormais célèbre métaphore du paysage épigénétique.

Celle-ci suggère que les différentes trajectoires développementales (représentées par les vallées du paysage) sont façonnées par les interactions à l'œuvre entre les gènes (représentés par des piquets sous-jacents) et leurs produits. Il convient ici de noter que le mot « épigénétique » fait écho à la vieille théorie de l'épigénèse qui, aux XVII<sup>e</sup> et XVIII<sup>e</sup> siècles, s'oppose à celle de la préformation. La première propose en substance que le développement d'un organisme repose sur une différenciation progressive de ses parties, alors que la seconde considère que chaque organisme est déjà préformé dans les germes parentaux.

À la fin des années 1950, David Nanney (1958) associe épigénétique et différenciation cellulaire. Il s'agit pour lui de comprendre comment des cellules abritant les mêmes gènes peuvent se différencier au fil du temps, devenir par exemple des neurones, des hépatocytes, des lymphocytes ou encore des fibroblastes. Nanney décrit deux systèmes de contrôle cellulaire à l'œuvre dans le développement : le système génétique et le système épigénétique. Le système génétique désigne les mécanismes de réplication basés sur un modèle et permettant le maintien d'une bibliothèque de spécificités. Le système épigénétique renvoie quant à lui aux mécanismes auxiliaires déterminant quelles spécificités doivent être exprimées dans les cellules. D'autres biologistes participent de ce tournant cellulaire de l'épigénétique. Ils s'intéressent par exemple à l'hérédité extrachromosomique (et plus précisément à la transmission des mitochondries présentes dans le cytoplasme), ainsi qu'à la transmission des états fonctionnels du noyau à travers les divisions cellulaires (pour une analyse plus complète, voir Haig, 2004).

Dans les années 1970, l'épigénétique tend à devenir moléculaire (voir chapitre 2). Des scientifiques enquêtent alors sur l'implication des histones (protéines constitutives de la chromatine) dans la régulation de la synthèse de l'ARN et commencent à décrire les modifications post-traductionnelles de ces histones (Allfrey et Mirsky, 1964). D'autres étudient le rôle de la méthylation de l'ADN dans la régulation de l'expression des gènes, en particulier dans le cadre des premiers travaux sur l'inactivation du chromosome X chez les mammifères femelles (Riggs, 1975 ; voir chapitre 3). Dans la continuité de ces recherches, les biologistes contemporains étudient aussi l'activité des petits ARN non codants (voir chapitre 2). Ils tentent plus généralement d'appréhender l'ensemble des marques épigénétiques et leurs interactions à l'échelle du génome entier. On parle alors d'épigénomique.

## Peut-on distinguer deux épigénétiques ?

Ce bref parcours historique permet d'apercevoir que les études relevant de l'épigénétique se sont intéressées à différentes échelles d'analyse, allant des organismes aux molécules, en passant par les cellules. La question est alors de savoir s'il existe un lien entre ces travaux, ou si les spécialistes ont, au fil du temps, employé un même terme pour désigner plusieurs domaines de recherche. En d'autres termes, l'épigénétique a-t-elle historiquement constitué un champ d'étude unifié ?

Au premier abord, toutes les études mentionnées, même si elles se focalisent sur des échelles diverses, interrogent le même processus, à savoir l'ontogenèse, c'est-à-dire le développement progressif d'un organisme depuis sa conception jusqu'à sa forme mature. De ce point de vue, tous les travaux relevant de l'épigénétique auraient affronté le problème du développement, mais à différents niveaux, sachant que le processus par lequel un organisme adulte est progressivement produit, à partir de l'œuf fécondé,

implique un phénomène de différenciation cellulaire par la régulation de l'expression des gènes (Nicoglou et Merlin, 2017). En d'autres termes, l'épigénétique aurait toujours désigné « l'étude analytique du développement individuel (ontogenèse) avec son problème central de la différenciation cellulaire » (Huxley, 1957, cité par Haig, 2004).

Toutefois, il est également possible de penser une séparation plus nette entre deux conceptions de l'épigénétique. Il s'agit alors de distinguer « deux usages historiques [...] correspondant à des contextes scientifiques très différents » (Morange 2005), ou encore deux origines de l'épigénétique (Haig, 2004). La première conception de l'épigénétique, qui peut être rattachée à la figure tutélaire de Waddington, s'intéresse au développement en général; la seconde, pouvant être associée au nom de Nanney, traite avant tout le problème de la différenciation cellulaire, du contrôle de l'expression des gènes. Dans une veine similaire, quoique légèrement différente, une distinction pourrait être établie entre une épigénétique systémique d'une part, et une épigénétique moléculaire et réductionniste d'autre part (Baedke, 2018). La première, étudiant des réseaux de gènes, serait notamment à l'œuvre dans la biologie des cellules souches. La seconde, s'intéressant aux facteurs non génétiques impliqués dans les modifications héritables de la chromatine et dans la régulation génétique, partagerait des traits majeurs avec la génétique moléculaire.

L'épigénétique mobilisée en biologie de l'évolution peut être d'inspiration développementale, lorsqu'il s'agit de comprendre le rôle des mécanismes développementaux dans la transformation des espèces. Mais elle peut aussi être cellulaire et moléculaire, si les biologistes entendent surtout interroger l'existence d'une variation héritable non génétique qui pourrait être scrutée par la sélection naturelle (dans le contexte de la synthèse évolutive étendue<sup>3</sup>) (Nicoglou et Merlin, 2017).

Ainsi, même si la question commune à tous les travaux relevant de l'épigénétique semble être celle du développement, les échelles considérées introduisent de la diversité dans la perception du concept qui nous intéresse et des mécanismes auxquels il renvoie.

## L'épigénétique, un concept aux nombreuses définitions

Comment, dès lors, définir l'épigénétique? Dans quelle mesure est-il possible d'en esquisser des contours précis? Un rapide examen de la littérature permet de constater que les définitions sont plurielles, même si elles semblent pouvoir être rattachées, pour la plupart, aux deux traditions présentées ci-dessus.

Inaugurant la tradition développementale, Waddington (1942) définit l'épigénétique comme l'étude des processus développementaux qui permettent de produire le phénotype à partir du génotype. Dans la même veine, Jablonka et Raz (2009) soutiennent que l'épigénétique est « l'étude des processus qui sous-tendent la plasticité développementale et la canalisation et qui entraînent des effets développementaux persistants à la fois chez les procaryotes et les eucaryotes ». Dans ce contexte, l'épigénotype désigne des processus développementaux (Waddington, 1942).

3. La synthèse étendue entend dépasser et compléter la théorie synthétique de l'évolution élaborée dans les années 1920-1950. Alors que la seconde fait la synthèse entre un groupe restreint de disciplines, notamment la génétique mendélienne et la biologie de l'évolution néo-darwinienne, la première entend inclure d'autres disciplines, comme la biologie développementale, dans les recherches des biologistes de l'évolution.

D'autres définitions relèvent davantage de la tradition cellulaire et moléculaire. Elles présentent l'épigénétique comme « l'hérédité nucléaire qui n'est pas basée sur des différences dans la séquence d'ADN » (Holliday, 2006) ou encore comme « l'étude des changements héréditaires dans les fonctions des gènes à travers la mitose et/ou la méiose qui ne peuvent pas être expliqués par des changements dans la séquence d'ADN »<sup>4</sup> (Riggs *et al.*, 1996). Autrement dit, l'épigénétique renvoie ici au « contrôle de l'activité des gènes par méthylation de l'ADN ou modification des composants de la chromatine » (Morange, 2005). Dans ce contexte, l'épigénotype est envisagé comme un état fonctionnel de la cellule (Holliday, 2006).

Il est toutefois à noter qu'une articulation est possible entre l'échelle de l'organisme et celle des molécules. Ainsi, Nicoglou et Merlin (2017) décrivent l'épigénétique comme « l'étude de plusieurs facteurs intracellulaires qui ont un effet sur la stabilité des processus développementaux à travers leur action sur les potentialités du génome (c'est-à-dire, la susceptibilité du génome d'être exprimé de façon différentielle) ». À travers cette définition synthétique, les philosophes explicitent le rapport implicite qui existe dès le départ entre la question du développement et celle de la différenciation cellulaire.

Notons enfin que d'autres définitions, peu rigoureuses, s'écartent des cadres développementaux et moléculaires mentionnés ci-dessus. Ainsi, l'épigénétique peut renvoyer, de façon assez vague, à tout ce qui n'est pas génétique. D'aucuns ont même affirmé qu'elle introduit l'idée de libre arbitre dans nos conceptions sur la génétique (Jirtle, cité par E. Watters, 2006, dans la revue *Discover*) !

Faut-il voir dans la diversité des définitions de l'épigénétique un obstacle au progrès des connaissances ? Une première option consiste à soutenir que la polysémie du concept d'épigénétique signale l'aspect lacunaire de nos connaissances, en cohérence avec l'idée selon laquelle l'épigénétique, au cours de l'histoire, est toujours venue combler les insuffisances de la génétique (Morange 2005 ; voir comme exemple l'empreinte parentale, chapitre 4). Cependant, selon un tout autre point de vue, l'imprécision définitionnelle de l'épigénétique pourrait être liée au fait que le concept ne désigne pas tant des phénomènes particuliers qu'un « champ actif de questions ouvertes », dépassant le cadre de la biologie et nourrissant notamment les analyses des sociologues (Landecker et Panofsky, 2013).

Dans ce contexte, les différentes définitions de l'épigénétique ne seraient pas de nature à obérer le progrès scientifique, mais elles permettraient au contraire de le stimuler. Il est d'ailleurs tout à fait possible de considérer que le flou d'un concept va de pair avec son potentiel explicatif. Enfin, la polysémie du concept d'épigénétique ne semble pas constituer un frein au dialogue entre les disciplines comme la biologie moléculaire, la biologie développementale et la sociologie. Les spécialistes appartenant à ces domaines semblent en effet s'accorder sur une définition minimale selon laquelle l'épigénétique est ce qui permettrait d'aller « au-delà de la génétique » (Arimondo *et al.*, 2019).

## ►► L'épigénétique, une question transversale en biologie

L'exercice de définition, réalisé dans la partie précédente, ouvre la voie à une cartographie des différents usages de l'épigénétique. Se calquant sur ceux de la génétique,

4. Citation en langue originale : « *the study of mitotically and/or meiotically heritable changes in gene function that cannot be explained by changes in DNA sequence* ».

ces derniers sont extrêmement divers. Dans chaque cas, il s'agit cependant pour les biologistes d'aller au-delà de l'idée selon laquelle les gènes<sup>5</sup> et leurs activités suffisent à expliquer les différents phénomènes qui se situent au cœur de l'investigation biologique : développement, hérédité et évolution.

## Dépasser le génocentrisme dans différents domaines de la biologie

Les recherches en épigénétique se déploient tout d'abord en biologie du développement. Dans ce domaine, la question est de savoir comment le génotype, l'ensemble des facteurs héréditaires, permet de produire le phénotype, l'ensemble des traits observables. Si la génétique (mendélienne puis moléculaire) a conduit à l'élaboration de la métaphore du « programme », qui semble incarner une version moderne de la doctrine de la préformation, l'épigénétique pourrait quant à elle fonder une nouvelle épigénèse dans laquelle l'environnement jouerait un rôle plus important que précédemment envisagé au cours de l'ontogenèse. On trouve d'ailleurs dans la littérature l'idée de « programmation » ou de « reprogrammation » épigénétique. Faisant clairement écho à la métaphore du programme génétique, celle-ci suggère que l'information développementale ne se situe pas exclusivement dans l'ADN. Il s'agit donc, en biologie du développement, de déterminer dans quelle mesure les marques épigénétiques participent de la construction des trajectoires individuelles des organismes. La recherche se joue ici principalement à l'échelle moléculaire, l'objectif étant de mieux comprendre les chaînes causales impliquées dans la régulation des gènes. Plusieurs exemples connus de variations phénotypiques sous-tendues par des marques épigénétiques sont présentés dans la littérature : symétrie de la linaire commune, couleur de la tomate, couleur du pelage de la souris, etc. Il est en outre établi que les marques épigénétiques sont impliquées dans le développement de certains cancers et dans le vieillissement.

L'épigénétique modifie aussi le champ des travaux sur l'hérédité biologique. Alors que la génétique a régné sur les recherches consacrées à la transmission des traits pendant une large partie du xx<sup>e</sup> siècle, l'idée d'une hérédité strictement génétique est fortement contestée depuis une quarantaine d'années. La transmission épigénétique transgénérationnelle, ou l'hérédité épigénétique, constitue un ingrédient majeur de ce qu'on appelle parfois « hérédité étendue ». La thèse d'une hérédité épigénétique trouve manifestement son origine dans les définitions apparues lors de la molécularisation de l'épigénétique, et selon lesquelles l'épigénétique désigne l'étude des changements héréditaires dans les états fonctionnels des cellules. En effet, ces changements peuvent être hérités à travers la mitose, soit à l'échelle intragénérationnelle, mais aussi *via* la méiose, autrement dit à l'échelle inter-, voire transgénérationnelle (Holliday, 2006). Une littérature de plus en plus fournie recense ainsi des cas de transmissions transgénérationnelles chez les plantes, chez les levures et chez différentes espèces animales, notamment chez les vers (Cavalli et Heard, 2019). Chez les mammifères, l'hérédité épigénétique est plus controversée, même si quelques publications récentes en font état (Boscardin *et al.*, 2022; Van de Pette *et al.*, 2022).

Enfin, l'épigénétique constitue un champ d'étude pertinent en biologie de l'évolution. Dans ce domaine, la théorie néo-darwinienne soutient que la transformation des espèces résulte de la sélection naturelle de petites variations génétiques, apparues de

5. Ici, le gène sera défini comme une portion d'ADN qui est utilisée pour fabriquer une protéine.

manière aléatoire et conférant un avantage sélectif dans un environnement donné. Or la littérature montre que les marques épigénétiques, acquises au cours du développement et potentiellement adaptatives, constituent une source additionnelle (non génétique) de variation héritable. Aussi laisse-t-elle songer que ces marques pourraient avoir une incidence sur le destin des espèces.

## Le tournant environnemental des années 2010

La prise en compte de l'épigénétique dans les travaux des biologistes semble souvent associée à celle de l'environnement. Il s'agit plus précisément, au moins depuis quelques années, de repenser à travers l'épigénétique le rôle de l'environnement dans les phénomènes que sont le développement, l'hérédité et l'évolution, et d'envisager les mécanismes épigénétiques comme les médiateurs des effets de l'environnement sur les organismes. De ce point de vue, l'épigénétique participe de ce que d'aucuns appellent un « tournant environnemental » dans les sciences du vivant (Landecker et Panofsky, 2013).

Le rôle de l'environnement sur le développement à travers des mécanismes épigénétiques a surtout été bien documenté chez les plantes et chez quelques animaux comme la drosophile (Cavalli et Heard, 2019). Depuis quelque temps, la discipline appelée « épigénétique environnementale » présente par ailleurs les mécanismes épigénétiques comme des moyens d'incorporer des expériences environnementales et sociales chez les êtres humains. Aussi l'objectif de ce domaine de recherche est-il de traquer « les mécanismes par lesquels les forces sociales – pollution, nutrition, soins maternels, expérience traumatique – sont incorporées à l'échelle moléculaire, affectent l'expression des gènes et induisent des changements durables dans le comportement et la santé » (Landecker et Panofsky, 2013).

Plusieurs sous-champs disciplinaires partagent globalement cet objectif. Par exemple, l'« épigénétique comportementale » étudie la façon dont l'expérience précoce laisse des traces ayant une incidence sur le comportement et la santé de l'adulte. On trouve également dans la littérature l'idée d'une « épigénétique des traumatismes », traumatismes notamment liés à l'holocauste et à différentes formes de discriminations (Dubois *et al.*, 2018). Ces travaux sont cependant encore souvent spéculatifs et manquent d'assise empirique précise.

## » L'épigénétique, un concept aux multiples enjeux épistémologiques et sociaux

Enfin, l'épigénétique est associée à des enjeux épistémologiques et sociaux majeurs. Les premiers concernent la question du changement scientifique. Les seconds portent sur l'exploitation des données à des fins sociales et politiques.

### Enjeux épistémologiques : la question du changement scientifique

Si les découvertes réalisées en épigénétique semblent s'inscrire dans la continuité de celles de la génétique (Gayon, 2016), dès lors que l'épigénétique étudie de nouveaux mécanismes de régulation génétique, l'apparition de l'épigénétique est parfois envisagée comme un point de rupture dans l'étude des êtres vivants. L'épigénétique constitue-t-elle dès lors une discipline à part entière, ou n'est-elle que le prolongement de la génétique, voire l'une de ses branches ? S'inscrit-elle dans la continuité de