



**HAL**  
open science

## L'épigénétique à l'interface entre l'environnement et l'ADN : quelle importance pour les pratiques d'élevage et les méthodes de sélection ?

Vincent Coustham, Charlotte Andrieux, Anne Collin, Ingrid David, Julie Demars, Marianne Houssier, Sandrine Lagarrigue, Sonia Metayer-Coustard, Sandrine Mignon-Grasteau, Angélique Petit, et al.

### ► To cite this version:

Vincent Coustham, Charlotte Andrieux, Anne Collin, Ingrid David, Julie Demars, et al.. L'épigénétique à l'interface entre l'environnement et l'ADN : quelle importance pour les pratiques d'élevage et les méthodes de sélection?. 14. Journées de la Recherche Avicole et Palmipèdes à Foie Gras, ITAVI; INRAE; ANSES; WVPA; WPSA; CTCPA, Mar 2022, Tours, France. pp.628-629, 10.1016/j.anscip.2022.05.028 . hal-03616157

**HAL Id: hal-03616157**

**<https://hal.inrae.fr/hal-03616157>**

Submitted on 22 Mar 2022

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

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

## L'ÉPIGÉNÉTIQUE À L'INTERFACE ENTRE L'ENVIRONNEMENT ET L'ADN : QUELLE IMPORTANCE POUR LES PRATIQUES D'ÉLEVAGE ET LES MÉTHODES DE SÉLECTION ?

Coustham Vincent<sup>1</sup>, Andrieux Charlotte<sup>1</sup>, Collin Anne<sup>2</sup>, David Ingrid<sup>3</sup>, Demars Julie<sup>3</sup>,  
Houssier Marianne<sup>1</sup>, Lagarrigue Sandrine<sup>4</sup>, Métayer-Coustard Sonia<sup>2</sup>, Mignon-  
Grasteau Sandrine<sup>2</sup>, Petit Angélique<sup>2</sup>, Vitorino Carvalho Anaïs<sup>5</sup>, Zerjal Tatiana<sup>6</sup>, Pitel  
Frédérique<sup>3</sup>

<sup>1</sup>INRAE, Université de Pau et des Pays de l'Adour, E2S UPPA, NUMEA, 64310 Saint-Pée-  
sur-Nivelle, <sup>2</sup>INRAE, Université de Tours, BOA, 37380, Nouzilly, <sup>3</sup>Université de Toulouse,  
INRAE, ENVT, GenPhySE, 31326 Castanet-Tolosan, <sup>4</sup>INRAE, Institut Agro, PEGASE, 35590,  
Saint-Gilles, <sup>5</sup>CNRS, IFCE, INRAE, Université de Tours, PRC, 37380, Nouzilly, <sup>6</sup>INRAE,  
AgroParisTech, Université Paris-Saclay, GABI, Jouy-en-Josas

[vincent.coustham@inrae.fr](mailto:vincent.coustham@inrae.fr), [frederique.pitel@inrae.fr](mailto:frederique.pitel@inrae.fr)

### RÉSUMÉ

L'épigénétique est communément définie comme l'ensemble des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de l'expression des gènes, mécanismes qui sont réversibles et transmissibles au cours du développement, et parfois au-delà, sans modification de la séquence de l'ADN. Plusieurs marques épigénétiques sont aujourd'hui bien documentées, comme la méthylation de l'ADN, les modifications des histones ou les ARN non codants. Grâce au développement technologique du séquençage à "haut débit", ces marques épigénétiques peuvent maintenant être identifiées à l'échelle du génome entier. L'ensemble des modifications épigénétiques constitue l'épigénome. Il est très sensible aux fluctuations environnementales, comme des changements thermiques ou nutritionnels, et se situe à l'interface entre gènes et environnement. Des stratégies de programmation précoce des phénotypes reposant sur ces mécanismes épigénétiques pourraient donc être utilisées comme levier pour ajuster le phénotype des individus à leurs conditions de vie. Au cours des dernières décennies, la sélection génétique a contribué à une amélioration considérable des performances des animaux. Mais bien que la composante génétique de la variabilité phénotypique puisse être estimée avec précision, une grande partie de cette variabilité n'est pas directement accessible par les approches actuelles. Dans un contexte de diversification des environnements de production (changement climatique, modes de production plus respectueux du bien-être animal et de l'environnement...), il est nécessaire de comprendre l'impact de l'environnement sur la variation phénotypique via les marques épigénétiques, pour optimiser les systèmes d'élevage et mieux prédire le phénotype d'un animal. Comme ce fut le cas des polymorphismes d'ADN pour la sélection génomique il y a quelques années, la prise en compte des données épigénétiques pourrait aussi contribuer à des systèmes de production plus efficaces et plus durables en aviculture.

### ABSTRACT

#### **Epigenetics at the interface between environment and DNA: what importance for breeding practices and selection methods?**

Epigenetics is commonly defined as the set of molecular mechanisms involved in gene regulation that are reversible and transmissible during development, and sometimes beyond, without altering the DNA sequence. Several epigenetic marks involved in chromatin regulation are now well known, such as the methylation of DNA cytosines, histone modifications, and non-coding RNAs. Thanks to the technological development of "high-throughput" DNA sequencing, epigenetic marks can now be investigated at the whole-genome scale. The epigenome is very sensitive to environmental fluctuations, including temperature or nutrition, and can be considered as a mediator between the genes and the environment. Phenotypic programming strategies based on epigenetic mechanisms could thus be used as a lever to adjust the phenotype of individuals with their living conditions. Over the last decades, genetic selection has contributed to a considerable improvement in animal performance. Although the genetic component can be estimated with some accuracy, a large part of the phenotypic variability, considered to be of environmental origin, is not directly accessible by genetic approaches. In a context of diversification of production environments (climate change, production methods that are more respectful of welfare and the environment...), it is necessary to understand the impact of the environment on phenotypic variation via epigenetic marks, to optimize breeding systems and to better predict the phenotype of an animal. As with DNA polymorphisms for genomic selection a few years ago, taking into account epigenetic data could also contribute to more efficient and sustainable production systems in poultry farming.

## 1. L'ÉPIGÉNÉTIQUE, CHEF D'ORCHESTRE DE L'EXPRESSION DE NOTRE GÉNOME

### 1.1. Définition et concepts actuels

Dans les années 1950, l'embryologiste C. H. Waddington a proposé l'idée qu'une cellule en développement pouvait avoir différentes fonctions finales (Waddington, 1957). Ainsi, alors que l'ADN, support de l'information génétique, est unique et identique dans chacune de nos cellules, son produit (les transcrits de gènes, pouvant pour certains être traduits en protéines) va permettre une grande diversité de types cellulaires en fonction de la combinatoire de gènes qui s'expriment. De cette hypothèse a découlé la définition moderne de l'épigénétique, "l'étude des changements dans la fonction des gènes, hérités par mitose et/ou méiose, qui ne peuvent être expliqués par des changements dans la séquence d'ADN" (Riggs *et al.*, 1996). Ainsi, l'épigénétique est communément définie comme l'ensemble des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de l'expression des gènes qui sont réversibles et transmissibles au cours du développement, et parfois au-delà, sans altération de la séquence d'ADN. En quelque sorte, l'épigénétique est le chef d'orchestre de l'expression de notre génome.

Les mécanismes épigénétiques modulent la compaction de l'ADN au sein de la cellule eucaryote, nécessaire au stockage de l'information génétique dans chaque cellule. Plusieurs niveaux de compaction existent, le premier correspondant à l'enroulement de deux tours d'ADN (146 paires de bases) autour d'un octamère de protéines histones. Cette association de l'ADN avec les histones est nommée nucléosome. Les nucléosomes sont eux-mêmes enroulés en fibres de chromatine qui vont elles-mêmes s'enrouler sur plusieurs niveaux jusqu'à aboutir à l'état final de compaction, le chromosome. En conséquence, pour qu'un gène puisse s'exprimer, il faut un mécanisme qui puisse décompacter l'ADN aux endroits stratégiques, c'est à dire au niveau des gènes qui doivent s'exprimer, les rendant accessibles à la machinerie transcriptionnelle. C'est là qu'interviennent les marques épigénétiques, qui vont favoriser ou non l'ouverture de la chromatine, mettre en relation des domaines chromatiniens distants, ou encore favoriser le recrutement de facteurs nucléaires environnants. Ainsi, la régulation de la structure de la chromatine et les programmes d'expression des gènes sont interdépendants et doivent être finement régulés. Il est important de noter que la présence de marques épigénétiques au niveau d'un gène ne conditionne pas forcément son niveau d'expression. Des gènes porteurs de marques associées à l'expression génique peuvent ne pas être exprimés, et vice-versa. Par ailleurs, des marques épigénétiques dites répressives peuvent être mises en place en conséquence de l'extinction d'un gène, pour stabiliser la répression,

sans en être la cause. Ainsi, la mise en évidence d'une relation de cause à effet entre marque épigénétique et expression des gènes doit être démontrée, par des approches moléculaires impliquant par exemple des stratégies d'édition des génomes de type CRISPR/Cas9.

### 1.2. Principales marques épigénétiques

Plusieurs marques épigénétiques sont aujourd'hui bien connues. L'une des modifications les plus étudiées est la méthylation des cytosines de l'ADN. La méthylation de l'ADN est mise en place par des enzymes spécifiques nommées méthyltransférases dont le nombre varie en fonction des organismes. Elle peut être supprimée de manière passive (par dilution au cours de la réplication de l'ADN) ou par des mécanismes actifs plus complexes. La méthylation de l'ADN est connue pour son rôle dans la répression des gènes, quand celle-ci est localisée en forte concentration dans les régions promotrices des gènes. Cependant, de nombreuses autres fonctions ont été identifiées, comme son rôle dans l'épissage alternatif des transcrits ou dans la répression des événements de transcription indésirables initiés à partir de rétrotransposons ou de séquences dans les corps de gènes (Tirado-Magallanes *et al.*, 2017). La méthylation de l'ADN contribue donc au bon fonctionnement du génome.

Les modifications post-traductionnelles des histones (MPTH) sont un autre type de marque épigénétique très étudiée. Les MPTH comme l'acétylation des lysines agissent notamment sur la charge des nucléosomes (positive, alors que l'ADN est chargé négativement), ce qui influence leur positionnement, pouvant mettre à nu l'ADN et permettre ainsi sa transcription. Par ailleurs, les extrémités protéiques des histones sont accessibles en dehors de la structure nucléosomique et peuvent être la cible privilégiée de nombreuses modifications telles que la méthylation, la phosphorylation, la sumoylation... Ainsi, les MPTH exposées servent de point d'ancrage pour des facteurs qui régulent directement ou indirectement la structure chromatinienne et l'expression des gènes. Par exemple, la triméthylation de la lysine en position 4 sur l'histone H3 (H3K4me3) favorise l'ouverture de la chromatine et permet donc le recrutement de facteurs de transcription au niveau des séquences régulatrices des gènes (Zhang *et al.*, 2015). A l'opposé, d'autres MPTH, comme la triméthylation de la lysine en position 27 de l'histone H3 (H3K27me3), favorisent un état compacté de la chromatine, défavorable à l'expression des gènes.

Un dernier type de marques épigénétiques communément étudié correspond aux acides ribonucléiques (ARN) non codants. Ces ARN de diverses natures sont des transcrits de l'ADN qui ne sont pas traduits en protéines. Ils sont de tailles variées, allant de quelques dizaines de nucléotides (appelés alors "petits ARN") jusqu'à plusieurs

centaines à milliers de bases (appelés alors "ARN longs non codant"), ces derniers étant codés par des gènes aussi nombreux que les gènes codant des protéines (Lagarrigue *et al.*, 2021). Leurs fonctions sont diverses au sein du noyau, telles que la régulation de la conformation de l'ADN, la dégradation de transcrits ou l'interférence avec la machinerie permettant l'expression des gènes. Ces ARN peuvent agir localement sur l'expression des gènes voisins du gène non codant mais également à distance, c'est à dire sur l'expression de gènes plus lointains sur le génome. Certains peuvent même circuler dans les tissus pour effectuer des actions à distance voire transmettre de manière transgénérationnelle des informations épigénétiques (Chen *et al.*, 2016).

### 1.3. Stratégies d'étude des marques épigénétiques : des approches ciblées aux approches tout-génome

Diverses méthodes permettent d'étudier la présence de marques épigénétiques. Par exemple, une conversion chimique par déamination au bisulfite de sodium convertit les cytosines en uraciles (puis en thymines après réaction de polymérisation en chaîne, ou PCR) sauf si les cytosines sont méthylées. Ainsi, la marque épigénétique devient identifiable par séquençage. D'autres méthodes existent, notamment par immuno-précipitation (à l'aide d'anticorps spécifiquement dirigés contre la forme méthylée des cytosines) ou digestion par des enzymes sensibles ou non à la méthylation de l'ADN, chacune ayant ses caractéristiques propres en termes de précision du signal, couverture des régions génomiques analysées, coût et durée d'analyse (David *et al.*, 2017, Mersch *et al.*, 2018). Il est plus laborieux de définir la position d'une MPTH car la modification est portée par l'histone et non par l'ADN. Pour cela, la chromatine est tout d'abord extraite des noyaux, fixée (cette étape étant optionnelle mais permettant de stabiliser les interactions) et fragmentée. Ensuite, un anticorps spécifique de la MPTH étudiée va permettre de capturer les nucléosomes portant la marque d'intérêt par immunoprécipitation. Les fragments d'ADN immunoprécipités sont ensuite isolés et étudiés par des approches ciblées de type PCR quantitative ou par séquençage. Depuis peu, une méthode nommée "CUT&RUN" permet de réaliser l'immunoprécipitation directement dans le noyau, réduisant de manière significative le matériel de départ requis et le bruit de fond expérimental (Skene *et al.*, 2017).

Depuis une dizaine d'années, la présence d'une marque peut être identifiée sur l'ensemble du génome pour des coûts devenus compatibles avec des programmes de recherche classiques, grâce au développement technologique de séquenceurs d'ADN dits "à haut débit". Au début des années 2000, un séquençage de génome humain avec les premiers séquenceurs coûtait 100 millions d'euros, alors que de nos jours, il en coûte moins de 1000 €. De même le séquençage des transcrits - dont les ARN non codants

- est devenu possible à des coûts inférieurs à 500 € par échantillon. Tout ceci a permis de mieux comprendre comment l'épigénome est structuré et le génome régulé. Aujourd'hui, on peut étudier l'expression de tous les gènes (transcriptome) et l'état de méthylation de toutes les cytosines (méthylome) dans une seule et même cellule d'un organisme (Lee *et al.*, 2020).

## 2. ÉPIGÉNÉTIQUE ET PROGRAMMATION ENVIRONNEMENTALE DES PHÉNOTYPES

On sait aujourd'hui que l'épigénome est très sensible aux fluctuations de l'environnement, dont la température, la nutrition, la pollution, les médicaments ou encore le stress (Feil *et al.*, 2012). Ainsi, une carence nutritionnelle en donneurs de groupements méthyle provenant des aliments (par exemple la méthionine, la bêtaïne ou la choline) peut avoir des effets à long terme sur la méthylation de l'ADN et des histones et associés à la survenue de pathologies telles que le diabète ou des troubles neurologiques. D'une certaine manière, l'épigénome est à l'interface entre les gènes et l'environnement. L'exploitation des mécanismes épigénétiques pourrait ainsi servir de levier permettant d'ajuster le phénotype des individus à leur condition de vie.

Le développement précoce est une période critique au cours de laquelle l'environnement influence la santé, le bien-être, la robustesse et les performances des animaux (Ho *et al.*, 2011, Reed *et al.*, 2011). De nombreux effets à long terme de l'environnement précoce (pendant l'embryogenèse ou peu après l'éclosion) ont été démontrés chez les oiseaux (Feeney *et al.*, 2014, Loyau *et al.*, 2015). Le modèle des vertébrés ovipares diffère des autres en raison d'un développement embryonnaire hors de la mère. Par conséquent, l'environnement de l'embryon peut être plus facilement manipulé, ce qui ouvre de nouvelles possibilités de programmation phénotypique en productions avicoles. Des effets bénéfiques de différents stimuli ont été démontrés, tels que la température (Loyau *et al.*, 2015), la nutrition (Uni *et al.*, 2005, Cherian, 2011) ou les changements de régime alimentaire maternel (Hynd *et al.*, 2016, Baeza *et al.*, 2017, Thanabalan *et al.*, 2021). Dans cette revue seront abordés plus spécifiquement les effets précoces en lien avec la nutrition et la température.

### 2.1. Programmation nutritionnelle

Deux leviers majeurs peuvent être envisagés pour modifier la teneur en nutriments des œufs afin d'améliorer la robustesse, la croissance et la composition corporelle des poussins : la nutrition de la mère, et la supplémentation directe *in ovo*.

Les liens entre la nutrition de la poule, la composition de l'œuf et le comportement ultérieur de l'animal, ses performances et sa sensibilité aux maladies sont

aujourd'hui bien établis (Aigueperse *et al.*, 2013). La nutrition de la poule peut moduler les niveaux de nutriments essentiels dans l'œuf, qui à leur tour peuvent avoir un impact sur la santé des poussins éclos et leur phénotype ultérieur (voir Ruhl, 2007, Morisson *et al.*, 2017).

La supplémentation *in ovo* est un moyen plus direct d'influencer le phénotype des poussins. Plusieurs études ont décrit l'utilisation de la supplémentation en nutriments *in ovo* pour réduire la fenêtre d'éclosion et améliorer la santé, le statut immunitaire après l'éclosion, l'éclosabilité, le poids du poussin éclos, les performances de croissance et la qualité de la viande (Uni *et al.*, 2004, Wei *et al.*, 2011, Kadam *et al.*, 2013, Roto *et al.*, 2016, Gao *et al.*, 2017, Peebles, 2018, Taha-Abdelaziz *et al.*, 2018, Jha *et al.*, 2019, Kalantar *et al.*, 2019, Ayansola *et al.*, 2021). Les nouvelles stratégies de supplémentation *in ovo* visent également à relever de nouveaux défis tels que la recherche d'alternatives à l'utilisation des antibiotiques par l'injection de probiotiques (Oladokun *et al.*, 2020). La détermination des mécanismes par lesquels les nutriments de l'œuf régulent le métabolisme cellulaire, la signalisation, l'expression et la fonction des gènes est importante pour identifier de nouveaux leviers permettant d'améliorer l'utilisation des nutriments, l'efficacité de la production avicole et la robustesse des animaux. Chez les oiseaux, la plupart des études ne rapportent que les effets des injections *in ovo* sur les phénotypes. Seules quelques études récentes visent à déchiffrer les mécanismes impliqués dans ces changements phénotypiques. Des changements épigénétiques pourraient être impliqués, notamment lorsque des donneurs de groupes méthyles, comme la méthionine, sont injectés (Anderson *et al.*, 2012, Donohoe *et al.*, 2012, Veron *et al.*, 2018). Ainsi, la manipulation de la teneur en acides aminés soufrés pourrait induire des changements dans la fonction cellulaire avec des implications sur le développement, la croissance à long terme et la santé de l'animal. Il a par ailleurs été montré que la supplémentation en folates améliore les performances de croissance, la fonction immunitaire et le métabolisme du folate des poulets de chair par la régulation épigénétique des gènes immunitaires en modifiant la conformation de la chromatine et les marques épigénétiques telles que la méthylation des histones (Li *et al.*, 2016). Enfin, des travaux montrent que l'injection de bêtaïne (un composant du cycle de la méthionine), également considérée comme un agent antioxydant et un donneur de méthyle efficace, affecte le métabolisme hépatique du cholestérol par la régulation épigénétique des gènes chez les poussins nouvellement éclos (Hu *et al.*, 2015).

## 2.2. Programmation thermique

Les poulets de chair ont longtemps été sélectionnés sur des caractères de performance de croissance, avec des progrès significatifs dans la sélection génétique au cours des dernières décennies. Cependant, l'augmentation de la masse corporelle du poulet et de la croissance du muscle n'a pas été associée à une augmentation parallèle de leur appareil cardio-respiratoire (Havenstein *et al.*, 2003). Ceci nuit à leurs capacités de thermorégulation, les rendant très sensibles à une augmentation de la température ambiante avec un impact direct sur le bien-être, les performances et la mortalité (Yahav *et al.*, 2001). De nos jours, à cause du réchauffement climatique il est nécessaire d'ajuster nos pratiques d'élevage pour que les animaux soient plus robustes face à des vagues de chaleur de plus en plus fréquentes et intenses. Dans ce contexte, une stratégie de programmation thermique précoce a été mise au point pour améliorer la résistance à la chaleur, initialement chez le poulet de chair. Le traitement de manipulation thermique embryonnaire à la chaleur (MT) chez le poulet consiste à augmenter la température d'incubation des œufs, par exemple de 1,7 °C, 12 heures par jour, pendant les jours 7 à 16 de l'incubation. Il a été montré qu'un tel traitement cyclique permet une baisse de la mortalité des poulets mâles soumis à un stress thermique à l'âge d'abattage (Piestun *et al.*, 2008), les femelles étant moins sensibles à la chaleur. Un grand nombre de protocoles de MT ont été rapportés dans la littérature dans différentes espèces aviaires, bien que le poulet soit l'espèce majoritairement étudiée (voir Loyau *et al.*, 2015). Une étude de l'expression des gènes du muscle pectoral, tissu responsable d'une partie significative de la production de chaleur, a été réalisée chez des poulets de chair mâles témoins et MT par des approches gènes candidats ou de transcriptomique à l'aide de puces à ADN. Ces travaux montrent que la MT affecte l'expression de gènes dans le muscle à 35 jours d'âge (J35), pour certains impliqués dans le métabolisme énergétique et la fonction mitochondriale en relation avec la production de chaleur (Loyau *et al.*, 2014, Loyau *et al.*, 2016). Par ailleurs, l'analyse différentielle du transcriptome des animaux incubés en condition standard (C) et MT ayant subi (CC) ou non (RT) un coup de chaleur (32°C, 5 h à J34) a montré 6 fois plus de gènes différentiels en réponse à la chaleur chez les animaux MT (MT-RT vs MT-CC, caractérisés par des températures internes moins élevées que les poulets témoins) que la même comparaison chez les témoins (C-RT vs C-CC ; (Loyau *et al.*, 2016). Ainsi, les effets de la MT sont révélés par une exposition à la chaleur et suggèrent que la MT pourrait permettre la mobilisation de plus de gènes en cas de réponse à une exposition thermique ultérieure, ou changerait l'intensité de la réponse génique ou encore le timing de cette réponse génique (les prélèvements étant faits

directement à la fin des 5 h de challenge thermique). Des observations similaires ont été rapportées pour l'hypothalamus des cailles, tissu impliqué dans la régulation de la température interne (Vitorino Carvalho *et al.*, 2021). De manière intéressante, la MT a affecté principalement la réponse transcriptomique des cailles femelles, en accord avec l'observation d'un effet phénotypique prépondérant de la MT des femelles chez cette espèce (Vitorino Carvalho *et al.*, 2020). Ainsi, des différences importantes de réponse au traitement existent en fonction des espèces et du sexe de l'animal.

Une étude récente a exploré les mécanismes épigénétiques de la MT chez le poulet de chair. Cette étude s'est focalisée sur deux modifications post-traductionnelles des histones dans le muscle et l'hypothalamus du poulet de chair : les marques H3K4me3 et H3K27me3 (voir 1.2). Les résultats de cette étude montrent que les deux marques sont impactées par la MT dans l'hypothalamus, avec un effet prépondérant sur la MPTH H3K4me3, pour laquelle près de 800 régions différentiellement enrichies ont pu être identifiées à 35 jours d'âge entre poulets MT et contrôles (David *et al.*, 2019b). La fonction des gènes à proximité de ces régions a été analysée et suggère que ces marques pourraient contribuer à programmer la réponse d'un certain nombre de gènes en lien avec le métabolisme cellulaire des poulets. Ainsi, la MT pourrait induire une reprogrammation épigénétique de l'expression de certains gènes contrôlant des processus métaboliques liés à la thermorégulation. Ces changements épigénétiques seraient maintenus au cours de la croissance du poulet permettant ainsi une réponse métabolique adaptée en cas d'exposition ultérieure à la chaleur (Figure 1). Cette hypothèse est corroborée par des études montrant que plusieurs marques épigénétiques sont impliquées dans la réponse à un traitement thermique post-natal (3 jours après éclosion) lors de l'établissement du contrôle thermique dans le cerveau (Yossifoff *et al.*, 2008, Kisliouk *et al.*, 2010).

Chez les autres espèces aviaires pour lesquelles des protocoles de MT ont été étudiés, les mécanismes sont pour l'heure encore inexplorés. Cependant, plusieurs indices suggèrent que les mécanismes épigénétiques pourraient être également impliqués. Chez le canard, il a été montré que la MT affecte le niveau d'expression génique des enzymes de méthylation, ce qui suggère que la température d'incubation peut influencer la méthylation de l'ADN chez cette espèce au cours du développement précoce (Yan *et al.*, 2015). Chez la caille japonaise, une étude réalisée sur plusieurs générations d'animaux MT suggère que des mécanismes épigénétiques similaires à ceux identifiés chez le poulet contribueraient aux effets à long terme de la MT (Coustham V., données non publiées).

Il est à noter que l'exposition des œufs à de basses températures d'incubation affecte également la physiologie, le comportement, le métabolisme, la

santé et le bien-être des poussins et des poulets à plus long terme (Shinder *et al.*, 2011, Nyuiadzi *et al.*, 2020). Cependant, les mécanismes associés avec les expositions à plus basses températures n'ont pas encore été explorés.

### 2.3. Phénomènes transgénérationnels

L'hypothèse d'un mécanisme de transmission gamétique des changements de l'expression de nos gènes suite à une stimulation de l'environnement a été formulée il y a longtemps par Lamarck. Aujourd'hui, cette théorie fait l'objet d'une grande attention grâce à l'avènement de l'épigénétique, tout en restant controversée car il n'existe actuellement que peu d'études qui fournissent des indications claires sur les mécanismes en jeu. C'est une question sociétale importante, car nous savons aujourd'hui que les animaux ne transmettent pas que leur capital génétique à leur descendance (Miska *et al.*, 2016). En effet, ils peuvent aussi transmettre des caractéristiques épigénétiques acquises par ce qu'ils ingèrent (alimentation, médicaments, etc.), ce qu'ils respirent, ce qu'ils font (activité physique, etc.) ou encore ce qu'ils subissent (stress, rayonnements, etc.). Chez l'animal de rente, la compréhension des mécanismes par lesquels les modifications de l'ADN transmettent cette information est essentielle pour anticiper l'impact de nos pratiques d'élevage sur les descendants, et aiderait au développement de stratégies innovantes permettant d'améliorer la santé, le bien-être et les performances sur le long terme. En outre, identifier les marques épigénétiques transmissibles d'origine environnementale permettrait d'ouvrir de nouvelles perspectives en sélection, en améliorant l'estimation de la valeur d'un reproducteur.

Cependant, de par la diversité des modes d'élevage, des conditions environnementales et, surtout, de la difficulté de discerner les parts génétique et non génétique dans la construction des phénotypes des animaux de rente, cette question est très difficile à appréhender. Il existe donc peu d'études "transgénérationnelles" chez les oiseaux (Guerrero-Bosagna *et al.*, 2018), la première à avoir démontré la transmission d'un effet de l'environnement sur trois générations concerne la caille (Leroux *et al.*, 2017). Deux "épilignées" de cailles ont été produites (populations issues des mêmes fondateurs, de même fond génétique, mais qui diffèrent sur le plan épigénétique) : avant l'incubation, de la génistéine a été injectée (épilignée traitée) ou non (épilignée contrôle) dans les œufs. La génistéine est un phyto-oestrogène naturel présent dans le soja, notamment modificateur de la méthylation de l'ADN (Silva *et al.*, 2019). Après 3 générations parallèles de reproduction, sans autre injection, des mesures phénotypiques ont révélé plusieurs résultats intéressants. En effet, plusieurs caractères ont été affectés par le traitement des ancêtres, comme l'âge au premier œuf retardé de 8

jours, le poids corporel diminué, le poids de gras abdominal augmenté. Des caractères de comportement ont également été impactés. Les différences génétiques entre épilignées ayant été minimisées grâce à un dispositif de croisements "en miroir", les différences observées sont probablement dues, au moins en partie, à une transmission épigénétique transgénérationnelle.

Par ailleurs, des données suggèrent qu'une stimulation à la chaleur appliquée en fin d'embryogenèse chez la caille aurait des effets transgénérationnels, améliorant le taux de conversion alimentaire et le poids corporel après l'éclosion chez les mâles F2 et F3, bien que l'on ne sache pas s'il s'agit d'effets épigénétiques (Tzschentke *et al.*, 2014). Enfin, des travaux réalisés chez la caille japonaise, qui seront présentés oralement lors des quatorzièmes Journées de la Recherche Avicole et Palmipèdes à Foie Gras, suggèrent un effet épigénétique transgénérationnel de la manipulation thermique embryonnaire.

En conclusion, les marques épigénétiques potentiellement apposées en réponses à des variations de l'environnement constituent un élément clé dans la construction des phénotypes. Leur connaissance devrait permettre d'optimiser les conditions d'élevage, et de mieux prédire les performances individuelles.

### 3. ÉPIGÉNÉTIQUE, GÉNÉTIQUE ET INTERACTIONS GÉNOTYPE X ENVIRONNEMENT

Comme nous l'avons vu précédemment, les animaux d'élevage sont confrontés à de multiples contraintes au cours de leur vie et doivent s'adapter à différentes perturbations telles que des changements dans l'environnement d'élevage, des transitions alimentaires, des variations climatiques ou des maladies. Ces perturbations peuvent avoir un effet important sur la production, la santé et le bien-être, dont l'ampleur varie selon les individus, notamment en fonction de leur génotype (Nauta *et al.*, 2006, Cardoso *et al.*, 2012). Au cours des dernières décennies, la sélection génétique a contribué à améliorer considérablement les performances des animaux : dans l'élevage de volailles, l'augmentation des performances a été remarquable tant chez les poulets de chair que chez les pondeuses (voir Aggrey *et al.*, 2020). Le modèle de sélection génétique considère que le phénotype est décomposé en effets génétiques (G) et environnementaux (E). Même si on peut estimer assez précisément la composante génétique, une part importante de la variabilité phénotypique, considérée comme d'origine environnementale, n'est pas appréhendée avec précision par les approches génétiques. On sait depuis longtemps que l'interaction GxE influence les phénotypes, mais les méthodes de sélection classiques ne sont pas en mesure d'en tenir compte de manière précise : les modèles couramment utilisés supposent

que le classement des reproducteurs ne dépend pas des conditions d'environnement. Les conditions de sélection étant souvent assez standardisées, l'impact intra-race de l'interaction GxE n'était jusqu'alors pas si important. Cependant, notamment avec la transition agroécologique - imposée par le changement climatique, la nécessité de préserver l'environnement, et la demande sociétale, notamment en termes de bien-être animal - les systèmes de sélection évoluent : tout en garantissant une production élevée, l'élevage doit se tourner vers d'autres systèmes, plus vertueux (favorisant une utilisation raisonnée des ressources, impactant moins l'environnement, préservant la santé et le bien-être des animaux et garantissant la préservation de la diversité génétique). Par exemple, avec l'allongement des carrières de production des femelles (vaches laitières, poules pondeuses) que l'on observe actuellement, les animaux sont plus exposés à des environnements variés au cours de leur vie. De plus, ces différents systèmes peuvent subir des fluctuations, parfois importantes, par exemple lors des vagues de chaleur ou quand les animaux ont accès à un parcours extérieur. Il est donc souhaitable de mieux comprendre la composante GxE pour être en mesure de sélectionner des génotypes mieux adaptés (Figure 2).

L'environnement dans lequel évolue l'animal peut également induire des modifications à long terme des facteurs héréditaires non génétiques qui ont un impact sur le phénotype et doivent donc être pris en compte dans la décomposition du phénotype (voir David *et al.*, 2019a). En effet, l'environnement contribue à une large part de la variabilité des caractères complexes, notamment à travers des phénomènes épigénétiques.

#### 3.1 Epigénétique et génétique

##### 3.1.1 La génétique influence l'épigénétique

Il est désormais bien établi que les polymorphismes de l'ADN peuvent affecter les marques épigénétiques (Bell *et al.*, 2011, Do *et al.*, 2017). Par exemple, chez la poule, il a été montré récemment que dans le foie environ 30% des gènes longs non-codants (lncRNA) annotés chez la poule avaient leur expression significativement associée à au moins un variant génétique (Jehl *et al.*, 2021). Sur une étude portant sur plus de 50 tissus humains, cette proportion de gènes lncRNA régulés génétiquement dans au moins un tissu s'élevait à 67% (De Goede *et al.*, 2021). De même, jusqu'à 80 % de la variation de la méthylation de l'ADN peut être expliquée par le génotype (Gertz *et al.*, 2011). Une étude chez l'humain a démontré que la méthylation CpG était parfois significativement associée avec des polymorphismes génétiques à distance (Lemire *et al.*, 2015). Do *et al.* ont passé en revue de nombreuses études révélant l'existence d'une grande variabilité épigénétique d'origine génétique (Do *et al.*, 2017). Un mécanisme expliquant cette influence des génotypes sur l'état épigénétique est le fait que la séquence d'ADN à des sites spécifiques

peut affecter la liaison de facteurs de transcription, certains de ces facteurs de transcription étant capables de modifier le niveau de méthylation de l'ADN à proximité (Feldmann *et al.*, 2013).

### 3.1.2 L'épigénétique influence la génétique

D'un autre côté, les taux de mutation peuvent également être affectés par les états épigénétiques : les dinucléotides CpG ont un taux de mutation environ 12 fois plus élevé que les autres dinucléotides, car les méthylcytosines sont plus susceptibles de muter que les bases non méthylées (Sved *et al.*, 1990). Le contenu en CpG peut même affecter le taux de mutation des non-CpG (Walser *et al.*, 2010). Plus généralement, des associations entre la structure de la chromatine et les taux de mutation ont été rapportées (Makova *et al.*, 2015). Ainsi, les expositions environnementales pourraient non seulement exercer une pression de sélection sur des allèles préexistants, mais aussi jouer un rôle "direct" sur les polymorphismes de l'ADN, même si les études actuellement publiées reposent sur des corrélations, non démonstratives d'une action causale. Ces phénomènes, lorsqu'ils sont déclenchés par l'environnement depuis des générations via des marques épigénétiques conduisant à des modifications génétiques, ont été appelés "assimilation mutationnelle facilitée par l'épigénétique" (Danchin *et al.*, 2019).

Les mécanismes épigénétiques sont donc directement liés à la fois à l'environnement et à la génétique d'un organisme, acteurs de l'interaction GxE.

## 3.2 Interactions GxE

Les interactions entre le génotype et l'environnement déterminent comment des individus ayant des génotypes différents vont réagir différemment à des environnements différents. Les environnements peuvent être différents en termes de facteurs biotiques (concentration d'hormones pendant le développement, maladies, etc.) ou abiotiques (température, exposition aux contaminants chimiques, etc.).

Ces interactions peuvent modifier le classement, en fonction des performances, de différents individus lorsqu'ils sont exposés à différents environnements (Haldane, 1946).

Les interactions GxE ont été étudiées de manière approfondie chez les bovins (par exemple, Hayes *et al.*, 2009, Bernabucci *et al.*, 2014). Dans les programmes de sélection tels que ceux rencontrés chez le porc et la volaille, une perte de gain génétique due à l'interaction GxE peut également être observée (Mulder *et al.*, 2005). L'interaction GxE a été observée pour plusieurs caractères tant dans les productions de poulets de chair (croissance lente, N'dri A *et al.*, 2007) que de poules pondeuses (Mathur *et al.*, 1994, Romé *et al.*, 2015). Par exemple, il a été démontré des interactions QTL x régime et QTL x âge

pour différents caractères de production et de qualité des œufs (Romé *et al.*, 2015).

Comme décrit par Lillehammer *et al.* (Lillehammer *et al.*, 2009) chez les bovins laitiers, les polymorphismes génétiques peuvent provoquer ces interactions GxE. Certains allèles peuvent affecter à la fois la production et la sensibilité à l'environnement. Les allèles qui maintiennent ou améliorent la production tout en réduisant la sensibilité à l'environnement pourraient être de bons candidats pour la sélection assistée par marqueurs pour la robustesse. D'autres gènes peuvent contribuer à la modification du classement des animaux dans divers environnements. Dans ce cas, la sélection de l'allèle améliorateur dans un environnement peut entraîner une perte de performance dans un autre environnement. Un exemple de ce mécanisme impliquant différents gènes dans plusieurs environnements a été démontré pour l'efficacité alimentaire chez la volaille (Mignon-Grasteau *et al.*, 2010) : avec un régime maïs-soja facilement digéré, la composante génétique de l'efficacité digestive sera peu impliquée dans la variabilité de l'efficacité alimentaire, alors qu'avec un régime difficile à digérer, cette composante digestive sera plus importante, et impliquera des gènes différents, régulant plusieurs voies métaboliques.

On trouve fréquemment une corrélation génétique positive entre la production générale et la sensibilité à l'environnement ; en conséquence, la sensibilité à l'environnement augmente avec la sélection pour une haute performance (Rauw *et al.*, 2015). Ce lien néfaste peut être dû aux compromis entre les fonctions, ou "trade-offs" (Friggens *et al.*, 2017).

## 3.3 Importance en sélection

Les sélectionneurs sont donc confrontés à la question de savoir comment gérer ces possibles changements de classement de leurs lignées en fonction de l'environnement : est-il préférable de sélectionner les meilleurs animaux dans un environnement donné en prenant le risque que leurs performances soient fortement modifiées si les conditions environnementales changent, ou est-il préférable de sélectionner des animaux plus plastiques et plus robustes, c'est-à-dire avec des performances peut-être plus modestes mais surtout optimales dans une grande variété d'environnements ?

Dans le cas des volailles, dont les élevages de sélection et de production sont structurés en schéma pyramidal, si l'importance de l'interaction GxE est assez limitée pour les lignées en sélection qui sont élevées dans des conditions standardisées, elle devient pertinente pour les animaux en production, qui sont des croisés des lignées en sélection et qui sont élevés dans différentes parties du monde aux climats et systèmes d'élevage variés. C'est également le cas pour les productions alternatives (bio, label), qui sont élevées avec un accès extérieur, alors que les reproducteurs sont souvent élevés dans des bâtiments



fermés. La quantification de l'interaction entre génétique et environnement devient donc nécessaire pour améliorer la précision de prédiction des modèles dans différents environnements et pour fournir des reproducteurs capables d'exprimer leurs performances optimales dans une large gamme d'environnements de production. Pour y parvenir, une stratégie consisterait à prendre en compte les performances sur le terrain des individus croisés dans l'amélioration génétique des lignées pures (Esfandiyari *et al.*, 2016, Duenk *et al.*, 2019). Par ailleurs, l'adaptation des animaux à l'environnement de production pendant une génération devrait conduire à une meilleure performance de la descendance finale, par exemple en transférant du pays de sélection au pays de production l'élevage des parents des individus commerciaux. L'étude de la variabilité épigénétique à grande échelle - l'un des objectifs du projet européen GEroNIMO (<https://www.geronimo-h2020.eu/>) -, notamment par l'analyse d'un même fond génétique dans différents environnements, devrait nous amener à mieux prédire les effets de l'environnement. A terme, ces avancées pourraient donc permettre d'optimiser les conditions de production, voire d'améliorer la sélection pour produire des animaux mieux adaptés à différents environnements de production.

Il est donc nécessaire de démêler l'impact de l'environnement sur la variation phénotypique, largement médiée par les interactions entre les composants génétiques et non génétiques, pour atteindre l'objectif d'une meilleure prédiction du phénotype d'un animal. Estimer et incorporer les effets épigénétiques dans les modèles de prédiction phénotypique en améliorera la précision. Utiliser de nouvelles connaissances sur la transmission des marques épigénétiques apposées en réponse à l'environnement permettra d'améliorer l'estimation de la valeur transmissible d'un reproducteur. Le progrès

génétique pourrait alors être accéléré, en particulier pour les caractères peu héréditaires pour lesquels les modèles actuels ne considèrent qu'une partie de la variabilité phénotypique.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'épigénétique est un domaine de recherche récent dans les productions animales. Il est désormais reconnu que les changements environnementaux auxquels l'animal est confronté induisent des modifications épigénétiques qui ont un impact sur les phénotypes à long terme. Dans un contexte de diversification des environnements de production (changement climatique, méthodes de production plus respectueuses du bien-être et de l'environnement...), il est nécessaire de comprendre l'impact de l'environnement sur la variation phénotypique, pour optimiser les systèmes d'élevage et mieux prédire le phénotype d'un animal à partir des informations génétiques et environnementales. Une meilleure prédiction des phénotypes permettrait également de mieux anticiper l'adaptation d'un individu à un environnement particulier, notamment en développant des stratégies innovantes de programmation des phénotypes reposant sur ces empreintes épigénétiques précoces.

Le transfert de ces connaissances vers les entreprises de sélection permettrait une évaluation précise des effets épigénétiques grâce à des analyses sur de grandes populations. Ceci nécessite le développement de nouvelles méthodes de caractérisation de l'épigénome, compatibles avec une utilisation à grande échelle.

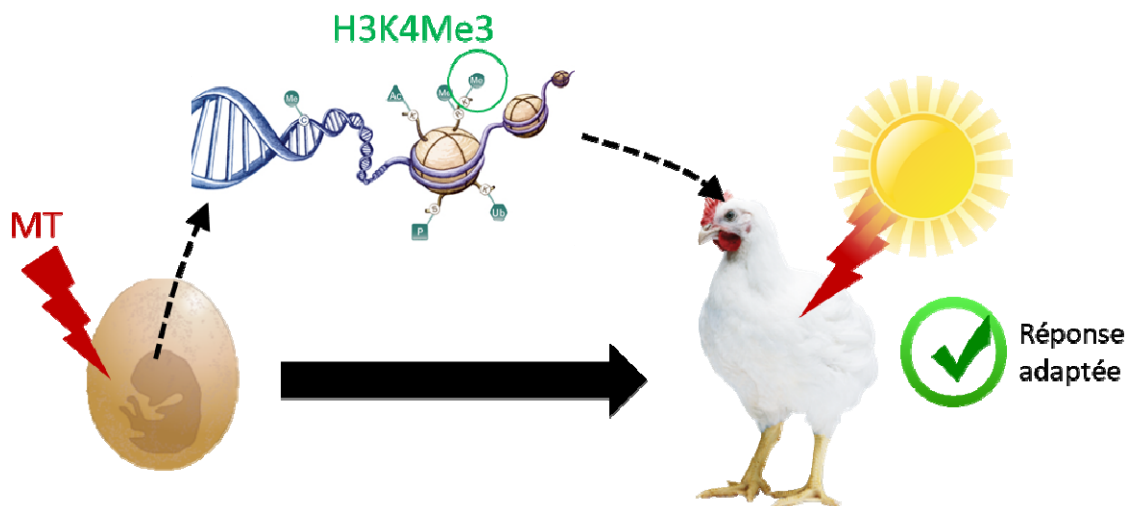
Comme la sélection génomique il y a quelques années, l'apport de la recherche épigénétique pourrait contribuer à des systèmes de production plus efficaces et plus durables en aviculture.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aggrey SE, Zhou H, Tixier-Boichard M, Weigend S, Rhoads DD, Andersson L, Bed'hom B, Chuong CM, Inaba M et Okimoto R, 2020. In: *Advances in Poultry Genetics and Genomics*, Burleigh Dodds Science Publishing Limited
- Aigueperse N, Calandreau L et Bertin A, 2013. *PLoS One*, (8), e77583.
- Anderson OS, Sant KE et Dolinoy DC, 2012. *J Nutr Biochem*, (23), 853-9.
- Ayansola H, Liao C, Dong Y, Yu X, Zhang B et Wang B, 2021. *Poult Sci*, (100), 100945.
- Baeza E, Chartrin P, Bordeau T, Lessire M, Thoby JM, Gigaud V, Blanchet M, Alinier A et Leterrier C, 2017. *Poult Sci*, (96), 3176-3187.
- Bell JT, Pai AA, Pickrell JK, Gaffney DJ, Pique-Regi R, Degner JF, Gilad Y et Pritchard JK, 2011. *Genome Biol*, (12), R10.
- Bernabucci U, Biffani S, Buggiotti L, Vitali A, Lacetera N et Nardone A, 2014. *J. Dairy Sci.*, (97), 471-486.
- Cardoso FF et Tempelman RJ, 2012. *J Anim Sci*, (90), 2130-2141.
- Chen Q, Yan W et Duan E, 2016. *Nature reviews. Genetics*, (17), 733-743.
- Cherian G, 2011. *World's Poultry Science Journal*, (67), 599-614.
- Danchin E, Pocheville A, Rey O, Pujol B et Blanchet S, 2019. *Biol Rev*, (94), 259-282.
- David I, Canario L, Combes S et Demars J, 2019a. *Front Genet*, (10), 1058.
- David S-A, Mersch M, Foissac S, Collin A, Pitel F et Coustham V, 2017. *Epigenomes*, (1), 20.
- David SA, Vitorino Carvalho A, Gimonet C, Brionne A, Hennequet-Antier C, Piegu B, Crochet S, Courousse N, Bordeau T, Bigot Y, Collin A et Coustham V, 2019b. *Front Genet*, (10), 1207.
- de Goede OM *et al.*, 2021. *Cell*, (184), 2633-2648.
- Do C, Shearer A, Suzuki M, Terry MB, Gelernter J, Grealley JM et Tycko B, 2017. *Genome Biol*, (18), 120.
- Donohoe DR et Bultman SJ, 2012. *J Cell Physiol*, (227), 3169-77.
- Duenk P, Calus MPL, Wientjes YCJ, Breen VP, Henshall JM, Hawken R et Bijma P, 2019. *Genet Sel Evol*, (51), 6.
- Esfandiyari H, Bijma P, Henryon M, Christensen OF et Sørensen AC, 2016. *Genet Sel Evol*, (48), 40.
- Feeney A, Nilsson E et Skinner MK, 2014. *J Anim Sci Biotechnol*, (5), 48.
- Feil R et Fraga MF, 2012. *Nat Rev Genet*, (13), 97-109.

- Feldmann A, Ivanek R, Murr R, Gaidatzis D, Burger L et Schübeler D, 2013. PLoS genetics, (9), e1003994-e1003994.
- Friggens NC, Blanc F, Berry DP et Puillet L, 2017. Animal, (11), 2237-2251.
- Gao T, Zhao M, Zhang L, Li J, Yu L, Lv P, Gao F et Zhou G, 2017. J Anim Sci, (95), 3079-3092.
- Gertz J, Varley KE, Reddy TE, Bowling KM, Pauli F, Parker SL, Kucera KS, Willard HF et Myers RM, 2011. PLOS Genetics, (7), e1002228.
- Guerrero-Bosagna C, Morisson M, Liaubet L, Rodenburg TB, de Haas EN, Kostal L et Pitel F, 2018. Environ Epigenet, (4), dvy008.
- Haldane JBS, 1946. Annals of Eugenics, (13), 197-205.
- Havenstein GB, Ferket PR et Qureshi MA, 2003. Poult Sci, (82), 1500-8.
- Hayes BJ, Bowman PJ, Chamberlain AJ, Savin K, van Tassell CP, Sonstegard TS et Goddard ME, 2009. PLoS One, (4), e6676.
- Ho DH, Reed WL et Burggren WW, 2011. J Exp Biol, (214), 619-28.
- Hu Y, Sun Q, Li X, Wang M, Cai D, Li X et Zhao R, 2015. PLoS One, (10), e0122643.
- Hynd PI, Weaver S, Edwards NM, Heberle ND et Bowling M, 2016. Animal Production Science, (56), 1233-1238.
- Jehl F *et al.*, 2021. Front Genet, (12), 655707.
- Jha R, Singh AK, Yadav S, Berrococo JFD et Mishra B, 2019. Front Vet Sci, (6), 82.
- Kadam MM, Berekatain MR, Bhanja SK et Iji PA, 2013. J Sci Food Agric, (93), 3654-61.
- Kalantar M, Hosseini SM, Hosseini MR, Kalantar MH, Farmanullah et Yang LG, 2019. Biomed Res Int, (2019), 7167525.
- Kisliouk T, Ziv M et Meiri N, 2010. Dev Neurobiol, (70), 100-13.
- Lagarigue S, Lorthiois M, Degalez F, Gilot D et Derrien T, 2021. Mamm Genome, (Nov 13)
- Lee J, Hyeon DY et Hwang D, 2020. Exp Mol Med, (52), 1428-1442.
- Lemire M, Zaidi SHE, Ban M, Ge B, Aissi D, Germain M, Kassam I, Wang M, Zanke BW, Gagnon F, Morange P-E, Tréguouët D-A, Wells PS, Sawcer S, Gallinger S, Pastinen T et Hudson TJ, 2015. Nat Commun, (6), 6326.
- Leroux S, Gourichon D, Leterrier C, Labrune Y, Coustham V, Riviere S, Zerjal T, Coville JL, Morisson M, Minvielle F et Pitel F, 2017. Genet Sel Evol, (49), 14.
- Li S, Zhi L, Liu Y, Shen J, Liu L, Yao J et Yang X, 2016. Br J Nutr, (115), 411-21.
- Lillehammer M, Hayes BJ, Meuwissen THE et Goddard ME, 2009. Journal of Dairy Science, (92), 4008-4017.
- Loyau T, Metayer-Coustard S, Berri C, Crochet S, Cailleau-Audouin E, Sannier M, Chartrin P, Praud C, Hennequet-Antier C, Rideau N, Courousse N, Mignon-Grasteau S, Everaert N, Duclos MJ, Yahav S, Tesseraud S et Collin A, 2014. PLoS One, (9), e105339.
- Loyau T, Bedrani L, Berri C, Metayer-Coustard S, Praud C, Coustham V, Mignon-Grasteau S, Duclos MJ, Tesseraud S, Rideau N, Hennequet-Antier C, Everaert N, Yahav S et Collin A, 2015. Animal, (9), 76-85.
- Loyau T, Hennequet-Antier C, Coustham V, Berri C, Leduc M, Crochet S, Sannier M, Duclos MJ, Mignon-Grasteau S, Tesseraud S, Brionne A, Metayer-Coustard S, Moroldo M, Lecardonnel J, Martin P, Lagarrigue S, Yahav S et Collin A, 2016. BMC Genomics, (17), 329.
- Makova KD et Hardison RC, 2015. Nat Rev Genet, (16), 213-23.
- Mathur PK et Horst P, 1994. Poult Sci, (73), 1777-84.
- Mersch M, David S-A, Vitorino Carvalho A, Foissac S, Collin A, Pitel F et Coustham V, 2018. INRA Productions Animales, (31), 325-336.
- Mignon-Grasteau S, Juin H, Bastianelli D, Gomez J et Carré B, (2010), *World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, Leipzig, Germany, 2010-08-01 / 2010-08-06.
- Miska EA et Ferguson-Smith AC, 2016. Science, (354), 59-63.
- Morisson M, Coustham V, FRESARD L, Collin A, Zerjal T, Metayer-Coustard S, Bodin L, Minvielle F, Brun J-M et Pitel F, 2017. In: *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics*, Springer International Publishing
- Mulder HA et Bijma P, 2005. J Anim Sci, (83), 49-61.
- N'Dri A L, Sellier N, Tixier-Boichard M, Beaumont C et Mignon-Grasteau S, 2007. Genet Sel Evol, (39), 513-28.
- Nauta WJ, Veerkamp RF, Brascamp EW et Bovenhuis H, 2006. J Dairy Sci, (89), 2729-2737.
- Nyuiadzi D, Berri C, Dusart L, Travel A, Meda B, Bouvarel I, Guilloteau LA, Chartrin P, Coustham V, Praud C, Le Bihan-Duval E, Tona JK et Collin A, 2020. Poult Sci, (99), 857-868.
- Oladokun S et Adewole DI, 2020. Journal of Applied Poultry Research, (29), 744-763.
- Peebles ED, 2018. Poult Sci, (97), 2322-2338.
- Piestun Y, Shinder D, Ruzal M, Halevy O, Brake J et Yahav S, 2008. Poult Sci, (87), 1516-25.
- Rauw WM et Gomez-Raya L, 2015. Front Genet, (6), 310.
- Reed WL et Clark ME, 2011. Integr Comp Biol, (51), 73-80.
- Riggs AD, Martienssen RA et Russo VEA, (1996) Journal 32
- Romé H, Varenne A, Hérault F, Chapuis H, Alleno C, Dehais P, Vignal A, Burlot T et Le Roy P, 2015. Genet Sel Evol, (47), 83.
- Roto SM, Kwon YM et Ricke SC, 2016. Front Vet Sci, (3), 63.
- Ruhl R, 2007. Proc Nutr Soc, (66), 458-69.
- Shinder D, Ruzal M, Giloh M, Druyan S, Piestun Y et Yahav S, 2011. Poult Sci, (90), 633-41.
- Silva L, Pinheiro-Castro N, Novaes GM, Pascoal GFL et Ong TP, 2019. Food Res Int, (125), 108646.
- Skene PJ et Henikoff S, 2017. Elife, (6),
- Sved J et Bird A, 1990. Proc Natl Acad Sci U S A, (87), 4692-6.
- Taha-Abdelaziz K, Hodgins DC, Lammers A, Alkie TN et Sharif S, 2018. Vet Immunol Immunopathol, (201), 1-11.
- Thanabalan A et Kiarie EG, 2021. Front Vet Sci, (8), 653152.
- Tirado-Magallanes R, Rebbani K, Lim R, Pradhan S et Benoukraf T, 2017. Oncotarget, (8), 5629-5637.
- Tzschentke B, Halle I et Nassar M, (2014), In , *XIVth European Poultry Conference : Stavanger, Nor.*,
- Uni Z et Ferket RP, 2004. World's Poultry Science Journal, (60), 101-111.
- Uni Z, Ferket PR, Tako E et Kedar O, 2005. Poult Sci, (84), 764-70.
- Veron V, Marandel L, Liu J, Velez EJ, Lepais O, Panserat S, Skiba S et Seiliez I, 2018. BMC Genomics, (19), 677.
- Vitorino Carvalho A, Hennequet-Antier C, Crochet S, Bordeau T, Courousse N, Cailleau-Audouin E, Chartrin P, Darras VM, Zerjal T, Collin A et Coustham V, 2020. PLoS One, (15), e0227700.
- Vitorino Carvalho A, Hennequet-Antier C, Brionne A, Crochet S, Jimenez J, Courousse N, Collin A et Coustham V, 2021. BMC Genomics, (22), 488.
- Waddington CH, 1957. In: *The Strategy of the Genes: A Discussion of Some Aspects of Theoretical Biology.*, London: George Allen & Unwin, Ltd.
- Walsler JC et Furano AV, 2010. Genome Res, (20), 875-82.
- Wei XJ, Ni YD, Lu LZ, Grossmann R et Zhao RQ, 2011. Animal, (5), 320-7.
- Yahav S et McMurtry JP, 2001. Poult Sci, (80), 1662-6.
- Yan XP, Liu HH, Liu JY, Zhang RP, Wang GS, Li QQ, Wang DM, Li L et Wang JW, 2015. Poult Sci, (94), 2537-45.
- Yossifoff M, Kisliouk T et Meiri N, 2008. Eur J Neurosci, (28), 2267-77.
- Zhang T, Cooper S et Brockdorff N, 2015. EMBO Rep, (16), 1467-81.

**Figure 1.** Mécanismes épigénétiques de la programmation thermique à la chaleur chez l’oiseau. Le traitement de manipulation thermique (MT) du poulet de chair consiste à augmenter la température d’incubation des œufs de 1,7°C de manière cyclique (12 h / j) des jours 7 à 16 d’incubation. Ce traitement induit principalement des modifications d’enrichissement de la modification post-traductionnelle H3K4me3 sur plusieurs régions du génome dans l’hypothalamus à 35 jours d’âge. L’hypothèse épigénétique est que ces modifications seraient mises en place lors de la MT, persisteraient au cours de la vie et permettraient une réponse génique adaptée des poulets en cas d’exposition ultérieure à un coup de chaleur.



**Figure 2.** Interaction entre génétique et environnement dans la construction des phénotypes. G : génétique ; E : environnement.

