

## Données nouvelles sur la régulation adaptative des génomes : Pourquoi l'élevage est-il concerné par l'épigénétique ?

### CONCLUSION

par Jean-Claude Mounolou<sup>1</sup>

#### Quels sont nos objectifs en matière d'élevage ?

Comme tout concitoyen, les éleveurs attendent de vivre mieux d'un métier en progrès, un métier qui permette, en travaillant moins durement, de produire mieux et/ou plus pour la société. Les niveaux où il est possible d'agir pour satisfaire une telle attente sont nombreux (l'actualité récente en a mis quelques uns sur le devant de la scène). Les organisateurs de ce colloque proposent d'examiner l'intérêt d'un niveau encore inexploré mais qui émerge du progrès de connaissance en matière d'épigénétique. Pour procéder finalement à l'évaluation spécifique d'une journée de présentations et de débats il est sage de se placer a priori dans une perspective économique stabilisée, et dans une perspective sociale et idéologique pacifiée...

Ce colloque discute ainsi d'un niveau – celui de l'épigénétique – qui se situe entre l'amélioration génétique traditionnelle d'une part, et d'autre part l'exercice du métier d'éleveur et d'une politique nationale de l'élevage. Ceci a été remarquablement exposé par M. Renard dans son introduction. De fait, avec l'adjectif épigénétique, les orateurs qualifient des caractères transmissibles d'une génération cellulaire à l'autre et d'une génération d'individu à l'autre, sans être sous la coupe directe des gènes. Dans leurs recherches ils ont constaté que l'expression de ces caractères est dépendante de l'environnement extérieur comme de l'état physiologique intérieur. Ils se sont intéressés aux processus moléculaires responsables de l'existence et de la dynamique de ces caractères.

Ce qui est nouveau aujourd'hui n'est pas l'idée d'épigénétique – elle existait dans la littérature avant même la découverte de l'ADN – mais la possibilité intellectuelle et instrumentale de donner une réalité à cette idée et d'en tirer des propositions d'action pour atteindre nos objectifs collectifs d'élevage.

#### L'hypothèse de base

L'hypothèse de base de ce colloque est que le niveau épigénétique est un niveau pertinent d'étude et de maîtrise de l'organisation du vivant quand on se donne les objectifs qui sont les nôtres. C'est en effet un niveau où se déroulent des événements qui conditionnent le phénotype de l'animal d'élevage, un niveau où se rencontrent donc en principe les éleveurs qui produisent des biens et des services, et les chercheurs qui produisent des connaissances. C'est cette pertinence et cette rencontre qu'il est bon d'apprécier pour conclure ce colloque.

---

<sup>1</sup> Membre de l'Académie d'Agriculture de France.

## Que sait-on donc en matière d'épigénétique aujourd'hui ?

Comment reconnaît-on un évènement se produisant au niveau épigénétique, ses tenants et ses aboutissants ? L'observation première porte sur la transmissibilité d'un caractère bien qu'il ne soit pas directement contrôlé par les gènes (par l'ADN). L'observation originale découle d'expérimentations conduites selon les concepts, et avec les méthodes et les outils de la génétique moléculaire. Elle révèle des situations qui échappent aux projections de la théorie génétique et au dogme de la biologie moléculaire. Ces situations sont aussi originales car les caractères identifiés concernent des fonctions de l'organisme, fonctions dont l'expression est dépendante du milieu où il vit. Par fonction on entend ici aussi bien une morphogenèse qu'une activité physiologique ou productrice de services. La domestication et l'élevage apparaissent alors comme des exemples extrêmes de cette intervention extérieure. Formellement donc le niveau épigénétique est bien un niveau pertinent pour nous.

Il reste cependant à passer du formalisme à la réalité et à l'action. Pour cela les orateurs nous ont invités à nous pencher sur deux sources d'explications des observations et des phénomènes d'épigénétique : des explications constitutives « regardant vers le bas » et des explications contextuelles « regardant vers le haut ».

Au titre des premières nous retiendrons la dynamique des marques épigénétiques (méthylations entre autres) appliquées sur l'ADN et les histones (exposé de Mme. Jammes) ainsi que les rôles épigénétiques originaux joués par des ARN (exposé de M. Vaucheret). L'impact, sur le phénotype, de l'apposition ou du retrait de marques chimiques sur l'ADN, celui de la présence ou de l'absence de petits ARN spécifiques sont maintenant des faits bien documentés. Les mécanismes qui assurent lors de la reproduction la transmission de ces marques, de ces ARN et finalement d'un phénotype particulier ne sont pas tous élucidés finement. Mais l'ensemble conduit dès maintenant à une révision du concept de gène : M. Deutsch nous propose de sortir le gène du carcan dans lequel l'avait enfermé le dogme de la biologie moléculaire et de lui rendre une souplesse qu'autorisent des processus d'apposition de marques ou de synthèse d'ARN s'exprimant diversement selon les milieux où sont placés les cellules et les individus. En développant leurs réflexions, Mme. Jammes et MM. Deutsch et Vaucheret nous font bien comprendre que ce qui apparaît à l'observateur comme une entorse à la génétique moléculaire n'est que la conséquence d'une application de concepts à des situations qui n'en relèvent pas, et que génétique et épigénétique ne sont pas antinomiques : elles concernent des niveaux différents de l'organisation du vivant. Ces connaissances et ces réflexions laissent envisager au non-spécialiste un « éventail de possibles biologiques » qui n'était pas imaginable auparavant. De nouvelles ressources seraient ainsi offertes à l'élevage...

Au titre des explications contextuelles « regardant vers le haut » - vers les fonctions –apparaît d'abord le fait que la puissance des outils modernes (puces, informatisation, modélisations) et leur résolution (possibilité d'obtenir des milliers d'informations au niveau individuel) enrichissent la compréhension des caractères qui intéressent l'éleveur et le politique. Une bonne illustration en est donnée par M. Hospital à propos de la façon de considérer et de mesurer une « performance ». Aujourd'hui ceci est l'affaire des éleveurs comme des généticiens et elle se traite au niveau d'une population, d'un troupeau, d'une descendance. La puissance des outils nouveaux permettra dans un proche avenir d'en traiter directement au niveau de l'individu, niveau même où se manifestent les dynamiques épigénétiques. Très vite donc on devrait être en mesure de sortir les effets épigénétiques de la boîte noire globale des effets environnementaux qui pèsent sur le phénotype. Ceci amène l'individu-composante d'une population au centre des préoccupations des chercheurs, cet individu même avec qui travaillent depuis toujours les éleveurs. M. Hospital explique alors que

la connaissance épigénétique n'est pas antinomique de la génétique quantitative et populationnelle : elles concernent simplement deux niveaux différents mais associés de l'organisation du vivant, et elles sont susceptibles d'apporter des contributions complémentaires intéressantes en sélection animale.

Ceci ressort aussi clairement de l'exposé de M. Renard, en particulier quand il nous propose d'identifier, à l'intérieur des populations, des « individus référents ». Mais parvenir à cette identification n'est pas une petite affaire à cause de la complexité du vivant. Pour réussir il faut d'une part savoir collecter, trier et hiérarchiser les milliers d'informations que fournissent les séquençages et les repérages des marques épigénétiques. M. Elsen explique comment ceci est possible dans le cas des bovins, comment ceci pèse sur une nouvelle approche de la consanguinité par exemple, comment ceci pourrait entrer dans une politique d'investissement et d'élevage.

Pour passer des ces perspectives aux nécessités concrètes il faudrait confronter le savoir « constitutif » à un savoir « fonctionnel et contextuel » aussi fin et résolutif, portant sur les caractères d'intérêt. M. Lebail montre qu'un programme de recherche d'« ontologie » des caractères phénotypiques a été exactement conçu pour répondre à l'objectif de rencontre et donc donner aux acteurs les moyens intellectuels et techniques d'identification des « individus référents ». La réalisation de ce programme ATO (Animal Trait Ontology) en est à ses débuts. Son mérite est de transcender la notion classique de caractère en développant celle de trait. Un trait est une intégration possible (parmi d'autres) des caractères habituels de la sélection animale dans les nécessités de la vie professionnelle et sociale. L'opération requiert deux démarches : l'une pour définir, à partir de données d'ordres différents, une structure du trait, l'autre pour identifier un individu par ses traits et plus seulement par ses caractères. Ceci est certainement nouveau et parfaitement intéressant, car au titre des composants d'un trait il est possible de faire entrer des données venant des niveaux auxquels nous avons dit renoncer en abordant cette conclusion (économie, méthodes et pratiques d'élevage...) ! A l'issue de ce programme, non seulement la pertinence de l'hypothèse de base de ce colloque serait validée mais les outils d'une nouvelle pratique de la sélection et de l'élevage seraient réunis. L'animal-individu revient au centre du métier, un peu à la façon de la médecine personnalisée qui met l'homme-individu au centre des thérapies.

### **Limites et libertés – perspectives**

Nul doute donc que le niveau épigénétique est un niveau d'organisation du vivant pertinent pour comprendre et éventuellement pour agir. Les organisateurs ont bien fait de traiter de cette question dans ce colloque et ils doivent en être très vivement remerciés !

Mais il serait peut-être sage pour terminer de s'interroger sur les limites et les perspectives de la connaissance et des actions possibles à ce niveau épigénétique.

A la différence de la génétique moléculaire d'une part, de la sociologie ou de l'économie d'autre part on ne dispose pas d'une théorie globale – d'un dogme – de l'épigénétique. On est conduit à traiter de ce niveau avec les concepts et les outils des autres à condition de faire d'habiles compositions de circonstances. Une limite apparaît ici : il est possible de modéliser des situations d'épigénétique connues, il est difficile de concevoir des modèles virtuels pour anticiper et s'interroger sur des situations à venir qui pourraient relever de l'épigénétique... Cependant cette limitation offre quelques avantages pour la vie en société. Le mot même d'épigénétique n'a pas le même sens dans la bouche de tous ceux qui l'emploient. M. Deutsch a parfaitement expliqué comment ce sens a évolué au cours des siècles au gré des avancées de connaissance et des

transformations des sociétés. Nos conférenciers en ont donné une acception fondée sur la transmissibilité de caractères, et cela cadre bien le champ d'une réflexion et d'une action en matière d'élevage. Mais d'autres, les philosophes par exemple, appelleront épigénétique le rôle de la culture, de la politique ou de la religion dans la compréhension que nous avons du vivant en général. Cette ambiguïté peut être considérée comme une hypocrisie ou comme un outil de pouvoir. Elle peut ouvrir des espaces de liberté que n'autorisent pas toujours les théories et les dogmes établis. Cet aspect qui émerge des réflexions de nos conférenciers paraît de bon augure pour qui saura tirer profit de la rencontre entre chercheurs et professionnels de l'élevage et en projeter les effets dans la société...

Plus concrètement le concept d'élevage et de sélection personnalisés, et celui d'« animal référent » de M. Renard particulièrement, ouvrent d'intéressantes perspectives pour le futur des relations entre les professionnels et les chercheurs. La volonté de développer une ontologie des caractères épigénétiques transforme ces relations. Pour le moment nous vivons une situation où la production des connaissances va son train et, dans l'offre de savoir qui en résulte, la profession puise en aval des outils pour tâcher d'atteindre les objectifs qu'elle se fixe. Avec le développement d'une ontologie des caractères épigénétiques, les demandes de la profession pourraient entrer en amont dans le processus de production des connaissances. C'est tout un changement qui demanderait une relation étroite et construite différemment : les postures, les structures et les méthodes de travail sont là à imaginer.

Par ailleurs l'adjectif référent incite à s'interroger sur les normes et leur application. Qu'en sera-t-il des standards de race ? Qu'en sera-t-il des contrôles de qualité ? Qu'en sera-t-il en matière de propriété intellectuelle et de brevets ? Comment cela influencera-t-il une politique nationale de l'élevage ? Et la liste des questions n'est pas close...

A cause des avancées récentes de connaissance et de compréhension, à cause des perspectives ouvertes en matière d'élevage, à cause aussi des questions qui restent sans réponse ou qui émergent ce colloque en appelle d'autres ! C'est une raison supplémentaire de remercier encore les organisateurs, In Vivo et l'Académie d'Agriculture de France.