UNE HISTOIRE PROLONGÉE DE LA RELATION HOMME-ANIMAL

Claudine Junien

Catherine Gallou-Kabani,

Alexandre Vigé

Comment tenter de répondre, à ma façon, au titre de ce colloque «L'homme, le mangeur, l'animal. Qui nourrit l'autre.»; ainsi qu'au titre de notre séance finale «quelles nourritures pour l'omnivore demain»? Afin de vous faire partager ma relation et mes sentiments vis à vis de l'animal - celui qui mange pour nous - je m'appuierai sur les perspectives considérables offertes aujourd'hui par les avancées récentes dans le domaine scientifique auquel je suis attachée. Elles révèlent aujourd'hui l'importance jusqu'alors insoupçonnée des programmations et transmissions épigénétiques et leur sensibilité aux facteurs environnementaux qu'ils soient matériels ou immatériels. Ces avancées, auxquels l'animal contribue pour une large part, devraient bouleverser notre analyse et notre interprétation des comportements animaux et nos comportements à leur égard, reposant sur des données d'épidémiologie, de neurobiologie, de développement, d'analyse des conséquences moléculaires des comportements alimentaires et affectifs, qui, couplées aux nouvelles techniques d'exploration du génome (transcript-, proté- et épigénomique) et du devenir des aliments et des métabolites endogènes (métabol-omique) ouvrent un vaste champ d'exploration dont il est difficile de mesurer la portée et d'anticiper toutes les retombées.

Remerciements : Ce travail a été soutenu financièrement par une bourse Nestlé à A. Vigé, une bourse des Laboratoires Fournier-Pharma à C. Gallou-Kabani et des subventions de l'INRA, de l'INSERM (ATC-Nutrition, PRNH), l'Association des Diabétiques de France, et la fondation Benjamin Delessert.

Les notes renvoient à la bibliographie page 257

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

Les récentes mutations subies par l'espèce humaine, en termes :

1) de mode de vie (alimentation, sédentarité, rythmes circadiens),

2) de techniques qui bouleversent nos modes de vie mais fournissent aussi des outils scientifiques pour comprendre ces changement et enfin,

3) des idées qui progressent sur les relations homme-animal, configurent une nouvelle donne que l'on est en droit de considérer comme une véritable révolution.

Un des principaux défis pour les nutritionnistes aujourd'hui est de prévenir, de contenir, voire de faire régresser le fléau que représente l'épidémie mondiale de syndrome métabolique (MetS), et de ses complications, de plus en plus précoces et de plus en plus sévères. Le MetS comprend un ensemble de troubles métaboliques incluant une résistance à l'insuline, une diminution du HDL-cholestérol, une hyper-triglycéridémie, un surpoids abdominal, associés à une hypertension, un état inflammatoire et un état thrombotique. De par la progression épidémique du MetS, les complications –obésité, diabète de type 2 (T2D), maladies cardiovasculaires et cancers– ont un impact de plus en plus préoccupant sur la santé publique (24 % des adultes US) [1-4]. On dispose aujourd'hui de nombreuses données épidémiologiques indiquant que la nutrition fœtale et postnatale, le stress et le défaut d'activité physique influencent la vulnérabilité de l'adulte aux affections chroniques liées à l'alimentation et à la sédentarité comme les affections cardiovasculaires (CVD), l'obésité, l'hypertension, le diabète de type 2 (T2D), la dépression, le syndrome de l'ovaire polykystique, le cancer du sein ou la schizophrénie [5,6]. Les limites des approches épidémiologiques chez l'homme sont bien connues et on ne dispose pas encore du recul nécessaire pour évaluer l'impact chez l'adulte et sur les générations futures des effets de l'épidémie galopante d'obésité et des troubles métaboliques associés (syndrome métabolique) [7-21].

En revanche, les modèles animaux permettent avec un temps de génération beaucoup plus court d'évaluer l'effet des comportements de l'individu tout au long de sa vie, mais aussi ceux de la mère pendant les périodes périconceptuelle, gestationnelle et périnatale, et de mettre en œuvre des protocoles permettant d'évaluer sur des périodes beaucoup plus courtes, d'éventuels effets transgénérationnels. Puis des études in vitro faisant appel à des techniques à grande échelle permettent de déchiffrer les mécanismes moléculaires en cause. Aussi de nombreux groupes de recherche ont tenté de reproduire ces conditions chez l'animal. La grande majorité des modèles animaux examinent les effets d'une restriction calorique ou protéique pendant la gestation et/ou la lactation. Pourtant, ils ne correspondent pas aux conditions actuelles de l'épidémie de MetS[22]. Une proportion grandissante de femmes (14 % -27 %) débutent leur grossesse en état de surcharge pondérale. Bien que moins nombreuses, les études examinant les conséquences d'une alimentation riche en hydrates de carbones ou riche en graisses reproduisent mieux ces conditions [23-25]. Si les effets du diabète gestationnel ont été bien étudiés [26-29], les effets sur la «programmation fœtale» d'un MetS chez la mère, associé à une alimentation déséquilibrée et à des troubles métaboliques, pendant la période périconceptuelle ou bien au cours de la grossesse ou de la lactation [14,30,31] puis au cours du vieillissement [32], sont encore largement méconnus [22]. La restriction alimentaire in utero est moins délétère si la nutrition est altérée de la même façon pendant la période postnatale [22,33]. Si un fœtus est mal nourri il adoptera diverses stratégies pour optimiser ses chances de survie dans la période postnatale pour les mêmes conditions nutritionnelles [33]. On assiste maintenant à une augmentation régulière de la prévalence du surpoids et de l'obésité de l'enfant avec des chiffres qui atteignent 10-15 % dès l'âge de 5-6 ans.

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

Une histoire « prolongée, » revêt donc un double sens : celui des effets différés dans le temps, et celui de la nécessité, malgré nos interrogations, d'avoir encore recours à l'animal pour comprendre et nous adapter.

Les recherches récentes dont je vais vous parler vont nous permettre de déchiffrer une part occultée et encore inexplorée de la relation homme-homme et homme-animal : celle des effets de ces relations, différée sur plusieurs générations. Je m'appuierai sur la relation circulaire entre les recherches praticables chez l'homme et celles beaucoup moins restreintes que l'on peut pratiquer sur l'animal. La recherche aujourd'hui passe par d'incessants aller-retour entre l'homme et l'animal pour tester des hypothèses de travail que seul l'animal « mangeur » peut nous permettre de vérifier et qui à terme nous dirons comment mieux manger. L'animal devient ici l'animal mangeur, sujet d'étude incontournable et modèle pour l'homme.

Quelles nourritures pour l'omnivore demain ? Pour me placer dans cette perspective j'ai choisi aujourd'hui d'évoquer les liens avec le passé qui nous éclairent sur ce que pourront être les liens avec le futur mais surtout en abordant ce champ nouveau qu'est celui de l'épigénétique. Devant l'impossibilité de répondre de manière univoque à cette question, je vais essayer de replacer l'homme mais aussi l'animal en rétrospective dans leur longue lignage avec leurs ancêtres, et en perspective, l'omnivore de demain ; et d'entendre le terme « nourritures » de manière large incluant les nourritures terrestres et affectives qui me paraissent indissociables.

LES BASES MOLÉCULAIRES DE LA MÉMOIRE ÉPIGÉNÉTIQUE

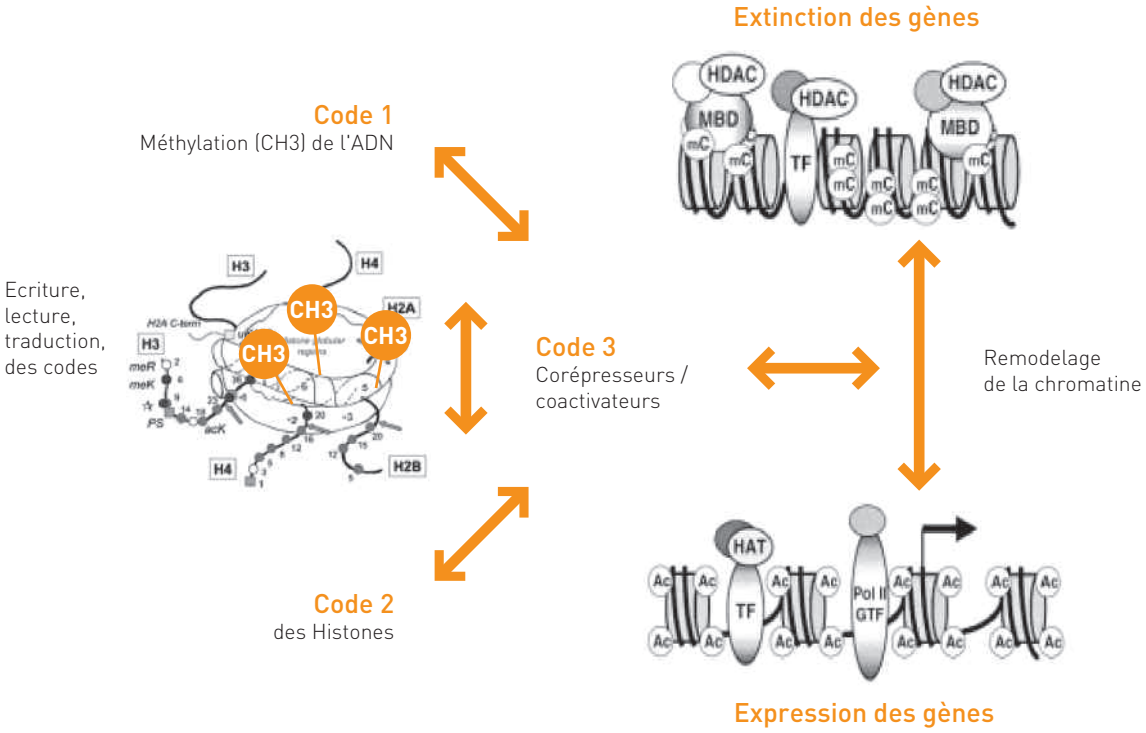
Au cours des dernières décennies l'épigénétique a connu une remarquable avancée. Proposé en 1937, par Conrad Waddington, le concept d'épigénétique décrivait les processus par lesquels les gènes et leurs produits, le «génotype», donnaient naissance au «phénotype» [34,35]. L'épigénétique était alors invoquée pour expliquer le développement embryonnaire et dès que la génétique mendélienne n'explique pas un phénomène. Aujourd'hui, le terme épigénétique –du grec epi, signifiant «sur» l'ADN –désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes - par un remodelage de la chromatine, de manière durable et potentiellement réversible– qui ne sont pas fondés sur des changements dans la séquence de l'ADN.
Tous nos tissus contiennent les mêmes 30 000 gènes et pourtant, dans un tissu donné et à un stade donné, tous ne s'expriment pas : un «code épigénétique» permet à certains gènes d'être actifs (plus ou moins), alors que d'autres restent silencieux, de manière transitoire ou permanente - donnant naissance au «phénotype».

Le code épigénétique comprend plusieurs strates interconnectées et interdépendantes : le code de la méthylation de l'ADN, le code des histones (acétylation, méthylation, phosphorylation etc..) et celui des co-activateurs et co-répresseurs. Ces codes sont mis en place et interprétés par une machinerie complexe d'enzymes et de co-facteurs qui assurent un remodelage adéquat de la chromatine autour des gènes régulant leur accessibilité aux facteurs de transcription. Les marques épigénétiques de la chromatine se propagent fidèlement lors de la mitose. Elles peuvent également se maintenir lors de la méiose, entraînant une transmission stable d'états régulatoires [36]. (Fig.1)

L'importance des altérations épigénétiques dans les cancers a été reconnue depuis près de deux décennies. Cependant dans les maladies communes comme le MetS et les affections cardiovasculaires, la reconnaissance de l'implication des processus épigénétiques n'a pas été aussi évidente

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ?
Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

Figure 1 : Codes et machinerie épigénétique.



bien qu'elle suscite aujourd'hui un intérêt grandissant [37]. Il est maintenant admis que l'adaptation d'une espèce à son environnement fait intervenir :

1) des allèles de gènes sélectionnés au cours de l'évolution sous la pression des famines répétées et prolongées –le «génotype d'épargne»– ;

2) des configurations épigénétiques de séquences transcrites (gènes, ARN) et de séquences répétées (transposons) constituant l'épigénotype.

Le code génétique universel correspond à un alphabet à 4 lettres C, G, T, A permettant de coder les quelques 30 000 gènes humains répartis sur les 3 milliards de bases contenus dans notre génome. La séquence d'ADN est spécifique de l'espèce mais pour une espèce donnée il existe des variations permettant de distinguer un individu d'un autre. On sait qu'il existe chez l'homme des millions de polymorphismes… donc une multitude de combinatoires faisant de chaque individu un individu unique. A côté de ce code génétique existe un code épigénétique qui va permettre de désigner –à la machinerie transcriptionnelle– les gènes pouvant être exprimés, sous l'influence éventuelle d'un facteur environnemental. Des modifications épigénétiques inscrites selon ce code vont entraîner une compaction particulière de la chromatine spécifique d'un tissu et/ou d'un stade et constituer une sorte de commutateur qui allume ou éteint les gènes. Là encore compte tenu de la variété et du nombre de modifications épigénétiques, la multitude des combinatoires possible d'un tissu à l'autre voire d'une cellule à l'autre rend compte d'une variabilité supplémentaire qui vient s'ajouter à celle du fond génétique.

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

Le code et machinerie épigénétiques sont composés de plusieurs strates de codes interdépendants et interconnectés pour moduler l'expression des gènes. La transcription des gènes est régulée à différents niveaux. Le premier repose sur la présence ou l'absence d'une combinaison appropriée de facteurs de transcription, des protéines se fixant de manière spécifique à leurs séquences cibles sur le promoteur ou les éléments enhancers sur l'ADN et, qui stimulent l'activité de l'ARN polymérase. Le deuxième niveau correspond aux processus de remodelage de la chromatine permettant l'accessibilité des facteurs de transcription. La double hélice d'ADN est enroulée deux fois sur 200 bp autour d'un octamère composés de 4 paires d'histones (H2A, H2B, H3 et H4) constituant ainsi un nucléosome. L'enchainement des nucléosomes reliés entre eux par l'histone H1 constitue la chromatine qui subit encore des repliements et des degrés variables de compaction selon l'état de la cellule. Le positionnement des histones le long de l'ADN est médié par des complexes ATP-dépendants de remodelage de la chromatine qui utilisent l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP pour repositionner de manière non covalente l'octamère d'histone permettant ainsi de générer de la chromatine dense ou dépourvue de nucléosomes. L'affinité des histones pour l'ADN et les protéines associées à l'ADN est modulée par des modifications post-traductionnelles : l'acétylation, la phosphorylation, la méthylation ou l'ubiquitynilation de la queue des histones. A leur tour les modifications et le positionnement des histones organisent le génome en régions ouvertes ou condensées et gouvernent ainsi la disponibilité de l'ADN pour des modifications pré-réplicatives ou post-réplicatives assurant la méthylation, et contribuant à la recombinaison, la réplication et la réparation.

La mise en place de ces modifications épigénétiques à ces différents niveaux requiert toute une série d'enzymes assurant l'écriture des codes : des enzymes et protéines liées à la méthylation de l'ADN des DNA methyl transferases (DNMT), des Methyl CpG Binding proteins (MBD) (1er code) ; des enzymes modifiant les histones, histone acétyltransferase (HAT) histone désacétylase (HDAC) histone méthylase, (HMT), kinases etc.. (2e code) ; l'interprétation du code, c'est à dire des interactions spécifiques avec les histones modifiées et d'autres facteurs (par l'intermédiaire de bromochromodomaines) pour médier les effets fonctionnels est assurée par une troisième catégorie de gènes celle des corépresseurs-coactivateurs qui possèdent souvent une activité HAT (histone acétyl transférase) intrinsèque et qui subissent aussi des modifications post-traductionnelles (3e code) ; et enfin des ATP-dependent remodelling complexes qui assurent un remodelage adapté de la chromatine [38-44].

Lors des processus de réplication, de transcription ou de réparation, des dimères ou tétramères d'histones reconstituants des nucléosomes sont incorporés dans les brins d'ADN naissants, grâce à la synthèse de nouvelles histones ou par recyclage des anciennes transportées par des protéines chaperones spécifiques, puis des enzymes de modification des histones assurent les modifications post-traductionnelles nécessaires [45]. De la même façon, lors de ces processus, la méthylation de l'ADN doit être fidèlement recopiée grâce à une batterie d'enzymes ou de protéines reconnaissant les groupements CH3.

La réversibilité du marquage épigénétique dépendra du type de mécanisme :
1) si la perturbation s'est produite au cours de l'organogénèse, il y a de grandes chances pour qu'elle soit irréversible (stade ?) ;
2) S'il s'agit d'une empreinte métabolique précoce elle peut être réversible ;

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ?
Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

3) si ces modifications ont eu lieu au cours de la vie ou qu'elles aient été transmises par les parents par la lignée germinale, qu'elles soient stochastiques, liée au vieillissement, et/ou liée environnement, il y a de grandes chances pour qu'elles soient réversibles. Le phénotype est la résultante d'interactions entre l'environnement et

1) Le génotype ;

2) La programmation au cours du développement ;

3) Les détériorations épigénétiques circadiennes ;

4) Les détériorations épigénétiques la vie durant ;

5) Les effets transgénérationnels ;

6) Les dialogues entre génétique et épigénétique.

ORIGINE DÉVELOPPEMENTALE ET ENVIRONNEMENTALE DES MALADIES DE L'ADULTE

La reprogrammation du génome se fait après la fécondation par effacement des marques épigénétiques, effacement qui assure la totipotence des cellules souches. Après l'implantation et tout au long du développement, des programmes précis de développement assurent l'organogénèse et la mise en place des voies de signalisation qui devront assurer plus tard les besoins vitaux de l'individu comme, par exemple, les circuits neuronaux impliqués dans l'homéostasie énergétique [46,47]. Ces processus impliquent des vagues de différentiation, de croissance, prolifération, apoptose assurées par une synthèse d'ADN et le remodelage de la chromatine au niveau des gènes qui doivent s'éteindre ou s'allumer pendant des fenêtres spatiotemporelles plus ou moins étroites assurant la bonne marche de ces processus[48-50]. Du fait de la nature épigénétique éminemment flexible des mécanismes en cause, ces processus peuvent être modulés par une multitude de facteurs environnementaux capables d'interférer avec un effet dose-dépendant. L'inadéquation entre, d'une part, les apports (qualitatifs et quantitatifs) de nutriments ou de métabolites et, d'autre part, les besoins précis de ces processus au décours de l'espace/temps limité qui leur est dévolu, peut aboutir également à des altérations des processus homéostasiques liées à modifications épigénétiques instables et potentiellement réversibles. Il est donc clair que certaines des marques épigénétiques erronées qui auraient pu intervenir au cours de ces étapes de différentiation auront été remplacées par la suite par d'autres marques correspondant aux états de différenciation terminale. En conséquence, il ne sera pas possible d'agir sur ces marques disparues et de pallier à des processus de différenciation incomplets ou imparfaits aboutissant à des anomalies de morphologie, de fonction, de nombre ou de taille des cellules d'un tissu ou d'un organe. De l'importance de ces altérations dépendra ensuite l'âge d'apparition, chez l'adulte, d'un dysfonctionnement irréversible d'un organe, cf. l'insuffisance de développement des cellules beta du pancréas entraînant un risque de défaut de sécrétion de l'insuline, ou une perturbation de la néphrogénèse avec une diminution du nombre de néphrons entraînant un risque d'hypertension [51-53].

L'altération du milieu intra-utérin au cours de la gestation ou de composition du lait pendant la lactation peut être lié à d'une part une sur/sous-nutrition de la mère et d'autre part à son état physiopathologique comme un surpoids, une obésité, une hypercholestérolémie, un diabète etc…[27,54].

On connaît aujourd'hui différents types de séquences dont les profils épigénétiques peuvent être les cibles des facteurs environnementaux :

1) des gènes uniques, cf. le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) [55], ou un ensemble de gènes uniques [56] ;

2) des gènes répétés comme les gènes codant les ARN ribosomaux [57,58] ;

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

3) des gènes soumis à empreinte [59-62] ;
4) des séquences transposables insérés à proximité d'un gène et interférant avec les processus de régulation de son expression (cf. Agouti[vy])[31,63-65];
5) des séquences répétées en tandem, transposables ou non avec des rôles différents selon les régions du génome (cf. télomères)[66-68].

CHANGEMENTS ÉPIGÉNÉTIQUES AU COURS DE LA VIE

L'impact, sur plusieurs types de séquences, de régimes déséquilibrés, de certains nutriments ou de conditions de culture in vitro chez différents animaux –rat, souris, mouton– sur les processus épigénétiques, tout au long de la vie d'un individu, au cours de fenêtres spatiotemporelles critiques avec leur transmission potentielle à la génération suivante est aujourd'hui bien documentée [31,61,62,69-76]. Enfin, des altérations de la méthylation mais aussi de la chromatine s'accumulent avec :
1) l'âge pouvant rendre compte de l'accentuation chez les individus agés des symptômes du MetS [32,77-97] ;
2) ou bien avec le type de régime, [71], avec la maladie [97,98],
3) une altération des rythmes circadiens entraînant des perturbations de l'expression circadienne des gènes impliqués dans les alternances veille/sommeil, faim/satiété ou la thermorégulation [99-105] ;
4) l'apparition de tumeurs [32,74,106-108] ;
5) le raccourcissement des télomères, lié à des altérations épigénétiques [67,68,84].

Chaque individu possède donc une multitude d'épigénomes avec un épigénome par cellule ou type cellulaire et en fonction des stades de développement ; des rythmes circadiens et saisonniers ; de son activité/sédentarité, de son état de veille/sommeil, de son état de faim/satiété, de son âge, de son sexe, de son état physiopathologique, et d'éventuels effets transgénérationnels hérités de ses parents.

EFFETS TRANSGÉNÉRATIONNELS ET ADAPTATION DE L'ESPÈCE

Bien que cela paraisse incompatible avec l'idée selon laquelle «*l'ardoise épigénétique*» s'efface complètement, à l'exception des gènes soumis à empreinte (GSE), dans l'embryon, peu de temps après la fécondation, il existe, pour plusieurs mammifères, de nombreux exemples incontestables d'effets transgénérationnels. En fait, la déméthylation n'est pas complète et le niveau de méthylation résiduelle serait d'environ 10 % [109,110]. Mais de nombreuses questions demeurent : cette méthylation est-elle régulièrement distribuée ; ne touche-telle que certains gènes et pas d'autres ; existe-il des séquences qui résistent mieux que d'autres comme les éléments transposables IAP de la souris ; existe-il des individus qui résistent mieux que d'autres à la déméthylation et seraient donc plus enclins à transmettre des effets transgénérationnels (ETG) ; existe-il des facteurs environnementaux plus efficaces que d'autres ?

Chez l'homme, des données épidémiologiques vont dans ce sens, mais jusqu'à présent il n'a pas toujours été possible de démontrer avec certitude l'absence de facteurs confondants. De plus, à part l'exemple des ETG concernant la consommation de noix de Betel (Areca catechu) par la souris avec les effets sur la tolérance au glucose pour la descendance, la reconstitution d'un modèle animal n'a pu être faite. De plus alors qu'il existe des preuves de concept chez l'animal, la

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ?
Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

démonstration du non effaçage des modifications épigénétiques n'a pu être réalisée que dans des modèles murins [55,111-113].

Un groupe de chercheurs suédois, se basant sur les registres des villages, des bases de données démographiques indiquant à partir du coût des denrées si les récoltes avaient été bonnes, modérées ou mauvaises, a déterminé la disponibilité et la quantité de nourriture dont avaient pu bénéficier des individus mâles, pendant leur période prépubertaire. Un grand- père «bien nourri» pendant sa période prépubertaire (SGP) «transmet» à ses petits-fils un risque multiplié par 4 de développer un TD2 [114-116].

La famine hollandaise (1944-45) représente l'unique contrepartie aux modèles animaux pour étudier l'effet d'une restriction calorique maternelle pendant différents stades de la gestation en utilisant les données d'une cohorte de 2414 personnes nées autour de cette période de la famine. La sous-nutrition a été définie séparément pour chaque trimestre de grossesse comme un apport de moins de 1000 calories par jour à partir des rations fournies par le gouvernement.

Les études des individus qui ont été exposés in utero à la famine suggèrent que les effets délétères peuvent également se transmettre aux petits-enfants des femmes (F0) exposées pendant leur grossesse [117]. Les mères exposées à la famine pendant leur premier et deuxième trimestre in utero (F1) ont donné naissance à leur tour à des enfants (F2) avec des poids de naissance plus faibles que ceux des enfants nés de mères non exposées in utero. La diminution du poids de naissance était due en partie à un ralentissement de la croissance fœtale et en partie à une diminution de la durée de la gestation. Les poids de naissance des enfants (F2) de mères (F1) exposées pendant leur troisième trimestre in utéro n'étaient cependant pas diminués. Ces données chez les mères (F1) exposées in utero sont différentes de celles observées pour leur mère (F0) pendant leur grossesse puisque l'exposition au troisième trimestre se répercutait sur le poids de naissance de leurs enfants, avec une diminution du poids de naissance (F1). L'ordre de naissance associe habituellement une augmentation du poids de naissance. Cette augmentation n'était pas observée pour le poids de naissance des enfants (F2) si la mère avait été exposée pendant le premier trimestre de sa grossesse. Dans ce groupe, les enfants nés en second pesaient en moyenne 252 g de moins à al naissance que les enfants premiers-nés. Les enfants nés en troisième pesaient 419 g de moins même après ajustement pour le trimestre d'exposition de la mère, le poids de naissance de la mère, le tabagisme pendant la grossesse et le sexe des enfants. Ce type d'anomalie n'était pas constaté pour les enfants (F2) de mères (F1) exposées pendant le second ou le troisième trimestre. Cette étude suggère qu'il peut y avoir des effets biologiques à long terme, même dans la génération suivante, de l'exposition intra-utérine à une sous-nutrition qui ne correspondent pas aux effets sur le poids de naissance des mères elles-mêmes (F1) [118-120].

Environ 10% de la population mondiale, soit 600 millions d'individus, principalement en Asie, consomment de manière récréative de la noix de Betel. La relation entre cette consommation et le risque de cancer oral est bien établie. Du fait de la présence de dérivés nitrés l'influence de cette pratique sur la survenue d'affections chroniques comme le T2D a suscité plusieurs études chez l'homme et chez la souris. Les études réalisées par Boucher et al ont permis de démontrer chez la souris une intolérance au glucose qui était transmise à la F1 et à la F2 [121]. Plus récemment une étude pratiquée chez l'homme suggère que l'exposition à la noix de betel chez le père augmente le risque de développer un MetS (RR = 2,1) de manière dose-dépendante et plus précocement (30,92/38,16 ans). Les mécanismes en cause n'ont pas encore été identifiés [121,122].

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

Chez l'animal les exemples d'effets transgénérationnels sont beaucoup plus nombreux et concernent:
1) les déséquilibres nutritionnels avec les effets d'une carence en protéine pendant la gestation et/ou la lactation [123,124], sur le développement du pancréas endocrine [125,126], du rein [51], de la sous-nutrition pendant la période préimplantatoire sur l'hypertension [127], de la restriction calorique ou protéique sur le métabolisme du glucose [128], d'une restriction protéique pendant douze générations [129], de l'excès de croissance intra-utérin [130], de la persistance des conséquences métaboliques d'une alimentation riche en hydrates de carbone après la naissance) [131], de l'apport en folates [59,113,132,133], du défaut en fer chez la mère sur la tension artérielle[134], du jeun du père pendant la période préconceptuelle sur le glucose sérique des petits [135], l'effet des glucocorticoides [136,137], de l'effet de l'exercice, du stress de la mère sur l'IMC chez les petits [138], de la croissance [139], de l'age maternel [140],
2) du comportement maternel [141];
3) les effets des troubles métaboliques de la mère: du diabète maternel [142], de l'obésité gestationnelle qui accentue le risque d'obésité [47], de l'hyperglycémie gestationnelle sur la transmission du T2D [10], de l'hyperinsulinémie maternelle (programmée par une alimentation riche en hydrates de carbone après la naissance) qui prédispose les foetus de rat à l'hyperinsulinisme et au diabète mais qui peut être prévenu par une restriction calorique [25], un régime riche en graisses chez la mère prédispose au MetS [29];
4) ainsi que les effets de substances environnementales, drogues ou toxiques: des faibles doses de radiation [143-145], du traitement du père par le cyclophosphamide [146,147], de la mère enceinte par le diéthylstilbestrol [148,149], de carcinogènes [150], la transmission de l'usage du tabac et de la dépendance et les effets sur le poids de naissance [151,152], l'effet des perturbateurs endocriniens sur la fertilité des mâles [111,153,154], des phytoestrogènes [65,155], de l'usage de morphine pendant l'adolescence et la sensibilité des petits [156], de la consommation de Noix de Betel sur la tolérance au glucose [121].

LE MÉCANISME ÉPIGÉNÉTIQUE : LES PREUVES DE CONCEPT

Depuis 1999, trois articles ont apporté la démonstration formelle de l'implication des processus épigénétiques [55,157,158]. Ces preuves de concept ont identifié la nature du stimulus, le type et le nombre de séquences affectées, les types d'altérations épigénétiques, les fenêtres spatiotemporelles requises pour que ces insultes soient actives sur les marques épigénétiques, leur persistance à l'age adulte et les effets transgénérationnels sur plusieurs générations. Ainsi, les nourritures terrestres – folate, régime riche en graisses, pesticides - ou affectives - comportement maternel, exercice, ou stress maternels - consommées ou expérimentées par un individu à un instant clé donné peuvent reconfigurer son épigénotype - pour lui-même pour sa progéniture et sur quelques générations - et ainsi conditionner sa réactivité au stress, ses sensations de satiété, sa faim ou ses préférences alimentaires, ses capacités de reproduction, fertilité, croissance, sa sensibilité ou sa résistance à la prise de poids etc…

Les deux premiers exemples d'ETG chez la souris expliqués par des modifications épigénétiques concernent les loci A^{VY} et $Axin^{Fu}$ [158]. Ces deux loci montrent une expression affectée par les allèles métastables des rétrotransposons IAP (IntraCisternal A Particule). L'allèle A^{VY} a été généré par l'insertion d'un retrotransposon IAP dans la région 5' de l'allèle A (Agouti) [62,113]. Chez le mutant Agouti viable yellow A^{vy}, les changements de coloration du pelage et d'autres aspects phénotypiques (hyperinsulinisme, obésité, tumeurs) dépendent de la méthylation d'une séquence transposable IAP insérée à proximité du gène A. A la génération suivante, les phénotypes variables observés dans la descendance sont dûs à l'effaçage incomplet de la modification épigénétique lorsque l'allèle A^{vy} est transmis à travers les lignées germinales maternelle et pater-

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ?
Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

nelle. De plus un régime riche en donneurs de méthyl pendant la gestation se traduit par une augmentation de la proportion de petits porteurs de séquences IAP methylées. Le même phénomène impliquant également une séquence IAP a été décrit à un autre locus, celui de l'Axin, qui montre que la transmission paternelle ou maternelle dépend du fond génétique [62]. Bien que des mécanismes analogues n'aient pas encore été décrits chez l'homme, mais en raison de l'énorme proportion du génome humain représentée par les transposons (>40%), des influences nutritionnelles précoces sur ces séquences pourraient avoir un impact substantiel en termes de santé publique. Une étudé a montré que lorsque des femelles (a/a) sont croisées avec des mâles portant l'allèle A^{vy} (A^{vy}/a), la proportion de petits présentant un phénotype pseudoagouti est augmentée si les femelles gestantes sont supplémentées avec un régime riche en donneurs de méthyl tout au long de la gestation. Cette supplémentation modifie le degré de méthylation de la séquence IAP [159]. La génisteine, (un phytoestrogène du soja), est associé à une diminution des performances reproductives chez la femme, à une chimioprévention du cancer et à une diminution des dépôts au niveau du tissu adipeux. De la même façon, la génistéine donnée à la mère pendant la grossesse, à des doses comparables à celles utilisées chez l'homme, a un impact sur la coloration du pelage et protège les petits A^{vy} de l'obésité en maintenant le transposon méthylé [65]. Ainsi un facteur environnemental (folate, génistéine) est capable d'augmenter la probabilité de méthylation an amont du locus A^{vy}.

Pesticides et fertilité

Cependant alors que les modèles précédents ne permettaient pas de dire si les effets d'un régime pouvaient être transmis à la génération suivante, une telle démonstration vient d'être faite avec les perturbateurs endocriniens. Dans une récente étude l'exposition transitoire d'une rate gestante pendant la période de la détermination du sexe gonadique à des doses importantes de perturbateurs endocriniens comme la vinclozolin (un composé antiandrogénique utilisé comme pesticide en viticulture) ou le methoxychlor (un composé antiestrogénique) induit chez l'adulte F1 un phénotype associé à une diminution de la capacité spermatogénique (diminution du nombre de cellules et de leur mobilité) aboutissant à une diminution de la fertilité. De manière étonnante cette diminution de la fertilité était héritée à travers la lignée germinale par une importante proportion des mâles des générations suivantes (de F1 à F4). Les effets sur la reproduction étaient corrélés à une altération de la méthylation de l'ADN dans les cellules germinales. Ces effets étaient encore présents à la quatrième génération. Ainsi ces changements transmissibles se produisent même en l'absence du stimulus environnemental qui les a produits chez la F1, démontrant l'effet durable d'une programmation épigénétique [157].

Nourritures affectives et programmation épigénétique - Adversité et réponses défensives

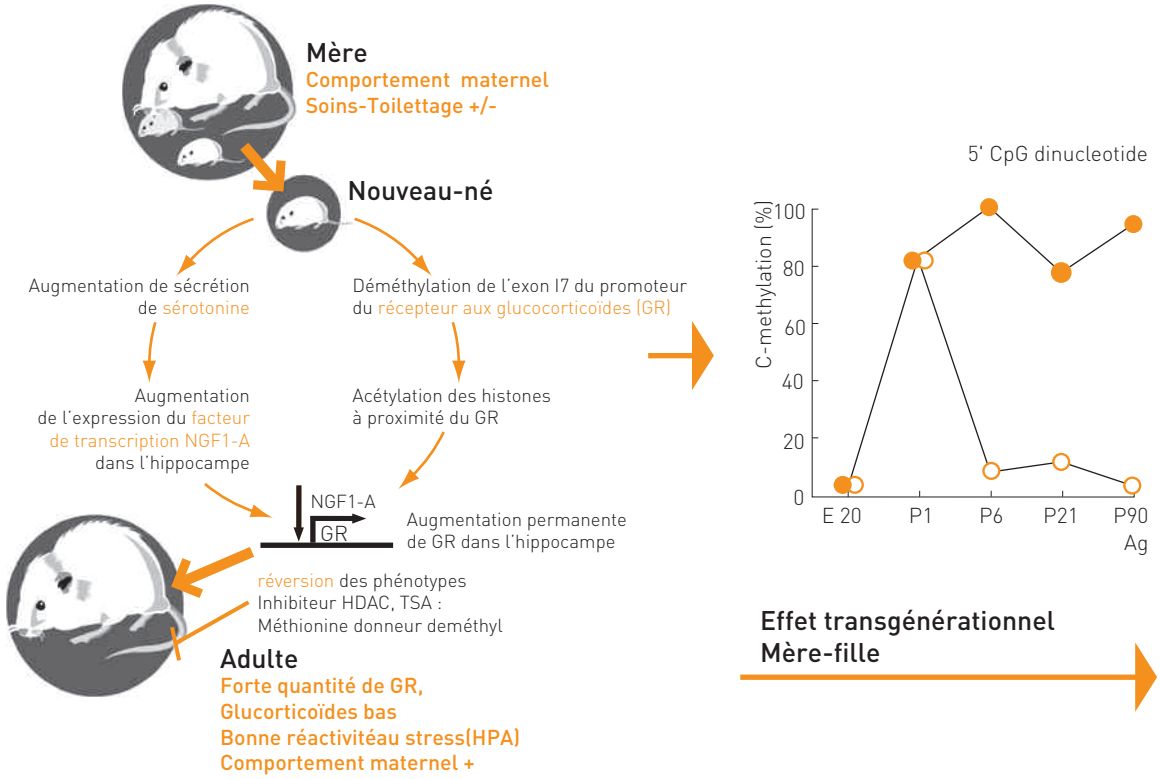
Un état épigénomique particulier ne requiert pas nécessairement l'ingestion d'une substance, il peut aussi être mis en place par une programmation comportementale, pendant une fenêtre étroite, et être potentiellement réversible. Des données récentes montrent que le comportement maternel peut « sculpter » les gènes de la progéniture, en transmettant un message qui n'est ni bon ni mauvais en soi mais qui indique simplement au petit dans quel genre de monde il va se trouver exposé plus tard dans sa vie adulte. Il existe de profonds effets maternels sur les différences individuelles de réponses défensives et les stratégies reproductives dans des espèces allant des plantes aux insectes voire aux oiseaux. De manière générale, les effets maternels sont le reflet de la qualité de l'environnement et sont vraisemblablement régulés par la qualité des ressources maternelles, qui, à leur tour, déterminent les taux de croissance et le phénotype à l'âge adulte.

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

Des données chez le rat suggèrent qu'il existe des formes comparables d'effets maternels sur les réponses défensives au stress qui sont médiées par les effets des variations de comportement maternel sur l'expression des gènes. Dans des conditions d'adversité de l'environnement les effets maternels accroissent les capacités de réponse défensives des petits. Chez les mammifères ces effets programment les systèmes émotionnels, cognitifs et endocriniens vers un accroissement de la sensibilité à l'adversité. De tels effets peuvent être considérés adaptatifs, augmentant ainsi la capacité du petit à survivre jusqu'à l'âge de reproduction. Le coût étant une augmentation du risque de multiples formes de pathologies plus tard au cours de la vie adulte [160].

Ainsi, une augmentation des soins maternels (High licking-grooming (HLG)/ low licking grooming (LLG)) à des rats nouveaux-nés se traduit par une meilleure réponse au stress à l'âge adulte. M. Meaney et M. Szyf et collaborateurs viennent de mettre en évidence une différence de méthylation du promoteur du gène du récepteur aux glucocorticoïdes (GR), dans l'hippocampe, entre les petits de mères HLG et les petits de mères LLG [55]. Ces différences apparaissent dès la première semaine de vie avec une déméthylation très précoces pour les petits de mères HLG. Ces différences, persistent jusqu'à l'âge adulte et sont associées à une modification de l'acétylation des histones et à une augmentation du facteur de transcription NGFI-A qui se fixe sur le GR. Ce comportement induit des changements de méthylation de la cytosine d'un seul dinucléotide CpG (Cytosine-P-Guanine) dans la région du promoteur du GR dans l'hippocampe des petits. (Fig.2)

Figure 2 : Nourritures affectives et marquage épigénétique réversible



www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

Mais ces modifications épigénétiques ne sont pas toujours totalement verrouillées. Ainsi, une injection au niveau central de trichostatine A, un inhibiteur d'histone désacétylase (HDAC), ou de méthionine efface les différences entre les groupes d'animaux pour l'acétylation des histones, la méthylation de l'ADN, la fixation de NGFI-A et l'expression du GR et les réponses au stress de l'axe hypothalamo hypophysaire. Ces données suggèrent que - contrairement aux modifications épigénétiques survenant au décours de processus liés à l'organogénèse et irréversibles – il est possible d'agir sur des modifications épigénétiques labiles et ainsi de restaurer, chez l'adulte, les conséquences d'un comportement maternel postnatal inadéquat [55,161].

Transmission spécifique du sexe

Comme cela avait déjà été suggéré par Campbell et Perkins sur la base de 28 études antérieures sur les effets transgénérationnels des traitements hormonaux ou chirurgicaux ou par des substances sur certains mammifères (de 1954 à 1982), on peut distinguer quatre mécanismes différents pour l'induction d'effets capables de passer d'une génération à la suivante:

1) les effets transmis par les mâles sur plusieurs générations;

2) la transmission par les mâles sur une génération

3) la transmission par les femelles sur plusieurs générations;

4) un changement progressif quand l'animal est maintenu sous les conditions inductrices [162].

La majorité des études récentes traitent des effets maternels pendant la gestation ou la lactation et correspondent à des effets liés au milieu intra-utérin, pourtant une transmission par la lignée germinale femelle peut également intervenir, comme pour les mâles. La transmission peut se faire par la lignée germinale femelle uniquement ou par les deux lignées, ou bien encore dépendre de la souche donc du fond génétique [113].

Le cercle vicieux de la transmission mère-fille

Les effets transgénérationnels peuvent aussi résulter d'un cercle vicieux lorsque le comportement, l'état physiopathologique et/ou nutritionnel, ou le milieu intra-utérin de la mère a une influence sur des fœtus femelles qui deviendront mère à leur tour et transmettront par le même mécanisme. L'effet du comportement maternel peut être transmis à la génération suivante par les femelles qui deviennent à leur tour des HLG ou des LLG. La programmation par comportement maternel persiste bien à l'âge adulte et montre un effet transgénérationnel, puisqu'à leur tour les femelles ainsi «bien maternées» deviennent elles-mêmes de «bonnes» mères HLG [55,163]. Cette transmission mère-fille se fait par le biais d'un accroissement rapide (sixième jour) des récepteurs aux estrogènes dans la région de l'aire médiane préoptique, associé à une augmentation de l'expression du récepteur liée à une diminution de la méthylation. Parmi les sites CpG différentiellement méthylés dans le récepteur ER· 1b le site 3 est contenu dans une séquence consensus de fixation d'un facteur de transcription Stat5b [141,164]. Une modification nutritionnelle pendant la période de lactation (lait riche en hydrate de carbones) peut entraîner un cercle vicieux de transmission du phénotype acquis à la première génération, un hyperinsulinisme, à la seconde génération [29,35,136,162,165,166].

Effets sexe-spécifiques

Les effets de la programmation ou les effets transgénérationnels peuvent toucher indifféremment les mâles ou les femelles ou bien des effets spécifiques à l'un ou l'autre sexe peuvent être observés. La réduction de la fertilité induite par les perturbateurs endocriniens sur la méthylation d'un certain nombre de séquences était héritée à travers la lignée germinale mâle par la plupart des mâles des générations suivantes, mais ne semblait pas avoir d'impact sur

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

les femelles [153]. Cette spécificité peut dépendre ou non de facteurs hormonaux, ou altérer des processus spécifiques de la gamétogénèse mâle ou femelle.

Nous avons créé des modèles de souris sous régime riche en graisses (45 % ou 60 %) afin d'étudier les effets de ces régimes au cours de différentes périodes de la vie - préconceptuelle, gestation, lactation et après le sevrage au cours de la vie – sur plusieurs générations, et sur les 2 sexes. Des femelles préalablement rendues obèses par un régime hyper gras (60 % de graisses) ont été croisées avec des mâles sous régime contrôlé (10 % de graisses). Pendant toute la durée du croisement de la gestation et de la lactation les femelles obèses étaient placées sous régime normal. Au moment du sevrage les petits des deux sexes ont été placés sous régime hyper gras. Après 5 mois sous régime hyper gras, la moitié des femelles, placées au moment du sevrage sous régime hyper gras, ne sont plus hyperphagiques en dépit de la palatabilité du régime hyper gras et développent un phénotype de satiété. Ces femelles restent minces avec une sensibilité à l'insuline normale et une glycémie normale, malgré une hypercholestérolémie. Ces travaux montrent que des altérations nutritionnelles prénatales peuvent modifier la susceptibilité aux effets inducteurs du régime d'une manière sexe-spécifique [167].

On connaît encore assez mal quelle doit être la durée du stimulus? Sur combien de générations l'effet peut persister en l'absence de tout stimulus, et il n'existe qu'un seul exemple d'exposition continuelle sur plusieurs générations.

CONCLUSION : LE DILEMME

Les avancées récentes en termes d'épidémiologie, de neurobiologie, de développement, d'analyse des conséquences moléculaires des comportements alimentaires et affectifs, couplées aux nouvelles techniques d'exploration du génome (transcript-, proté- et épigén-omique) et du devenir des aliments et des métabolites endogènes (métabol-omique) révèlent l'impact insoupçonné des programmations et transmissions épigénétiques. Le défi pour la recherche médicale est d'identifier clairement les signaux environnementaux actifs et les cibles moléculaires pertinentes qui servent d'intermédiaires entre l'environnement précoce et la santé. Parmi les différents systèmes capables de médier ces actions on peut relever l'importance de l'axe hypothalamo-hypophysaire comme cible des influences environnementales et comme médiateur de la relation entre les événements précoces de la vie et la santé plus tard au cours de la vie adulte [168] (Meaney et Seckl). Les neurones CRF dans le PVNh et le noyau central de l'amygdale servent de médiateurs importants pour les réponses au stress à la fois comportementales et endocrines.

Plaçant l'animal mangeur au rang de sujet d'étude incontournable, nous allons pouvoir déchiffrer une part occultée et encore inexplorée de la relation homme-homme et homme-animal : celle des effets de ces relations, différés sur plusieurs générations. Pour comprendre les conséquences de nos pratiques d'aujourd'hui sur les générations à venir et pour enrayer l'épidémie alarmante de MetS, nous devons avoir recours à des animaux aux temps de génération plus courts que l'homme, afin de tester certains régimes ou toxiques ou de pouvoir étudier des tissus éthiquement inaccessibles chez l'homme. Mais au fur et à mesure que nous progressons dans cette connaissance, nous commençons à déchiffrer comment les expériences sociales influencent le cerveau et vont se répercuter sur les comportements, à distance du stimulus [169]. Pas plus que l'homme, l'animal n'a conscience des effets du comportement

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ?
Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

maternel en période périnatale sur la méthylation de son ADN ou sur les modifications post-traductionnelles des histones de ses gènes, son «subconscient» est ainsi enfoui dans la complexité de l'encodage épigénétique. Et pourtant une fois adulte, sollicité par divers événements ou facteurs environnementaux, stress ou nourriture, sa réactivité dépendra, à son insu, des marques épigénétiques laissées par ces programmations directes (parents) ou aux effets différés (grand-parents). Les effets sur l'homme de comportements maternels analogues à ceux observés chez le rat passent obligatoirement par les mêmes processus épigénétiques touchant certainement les mêmes gènes ou réseaux ou des gènes analogues; tout en impliquant d'autres gènes comme par exemple ceux qui ont été recrutés au cours de l'évolution de l'homme pour l'expression verbale, ou impliqués dans les neurotransmissions d'autres aires au niveau du cerveau [170]. La comparaison des génomes des différents mammifères confirme la continuité Darwinienne entre les espèces. A quelque rares exceptions près – pseudogénéisation des gènes CETP et du récepteur au goût sucré - [171,172], nous avons les mêmes gènes que les rongeurs ou les félins et à fortiori que ceux de nos proches cousins primates. Mais, pour chaque gène, il peut exister des petites différences de séquences dont le nombre et les conséquences en terme de fonction - cf. le gène FOXP2 impliqué dans la parole et le langage - varient selon les gènes et leur spécialisation au cours de l'évolution [170].

Les mécanismes à l'origine de fonctions vitales indispensables à la survie de l'espèce, comme le plaisir, la peur, ou la souffrance ont en revanche été très conservés au cours de l'évolution [173-175]. L'homologie entre les gènes des mammifères et d'autres espèces, moins proches, et leur modulation par des codes épigénétiques universels démontrent le recrutement de modules fonctionnels communs et la similitude des mécanismes impliqués dans les comportements alimentaires et affectifs. Indéniablement l'homme dispose de structures cérébrales plus élaborées avec des capacités de mémorisation, d'apprentissage, et, la parole, qui contribuent à la complexité de ses réactions face à la diversité. Pourtant les premiers éléments des connaissances générées par ces nouvelles études révèlent la grande ressemblance des mécanismes fondamentaux entre les hommes et les animaux mais avec, pour certaines espèces, des traits beaucoup plus développés que dans d'autres espèces. Avec Franz de Waals, nous pouvons affirmer que «notre humanité plonge ses racines dans les pulsions sociales que nous avons en commun avec d'autres animaux» et, se demander: «…et si la psychologie humaine s'inscrivait dans le prolongement de celle des animaux, qu'il s'agisse de la violence, de l'empathie, ou même de la morale?» [176].

Le savoir généré par ces recherches devrait donc nous inciter encore plus au respect des droits des animaux et à nous rappeler nos devoirs envers ceux qui contribuent à ce précieux savoir. Il n'existe aucune bonne raison, ni scientifique ni philosophique, de nier que les animaux ressentent la peur, la douleur. A moins de dissonance cognitive, il est aujourd'hui impossible de justifier moralement le fait de considérer la douleur (ou le plaisir) que ressentent les animaux comme moins importantes que la même quantité de douleur ou de plaisir ressentie par un humain. Aussi il est permis de croire que la force du raisonnement éthique pourra l'emporter sur l'intérêt égoïste de notre espèce et que la force de l'évidence scientifique et médicale convaincra les plus récalcitrants [177].

BIBLIOGRAPHIE

[1] Grundy, S.M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 2595-600 (2004).

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

[2] Ehrenberg, H.M., Dierker, L., Milluzzi, C. & Mercer, B.M. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol* **187**, 1189-93 (2002).

[3] Mokdad, A.H. et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *Jama* **282**, 1519-22 (1999).

[4] Galtier-Dereure, F., Boegner, C. & Bringer, J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr* **71**, 1242S-8S (2000).

[5] Barker, D.J. & Clark, P.M. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev Reprod* **2**, 105-12 (1997).

[6] Ozanne, S.E., Fernandez-Twinn, D. & Hales, C.N. Fetal growth and adult diseases. *Semin Perinatol* **28**, 81-7 (2004).

[7] Aerts, L., Holemans, K. & Van Assche, F.A. Maternal diabetes during pregnancy: consequences for the offspring. *Diabetes Metab Rev* **6**, 147-67 (1990).

[8] Cnattingius, S., Bergstrom, R., Lipworth, L. & Kramer, M.S. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* **338**, 147-52 (1998).

[9] DeFronzo, R.A., Bonadonna, R.C. & Ferrannini, E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* **15**, 318-68 (1992).

[10] Gauguier, D., Bihoreau, M.T., Ktorza, A., Berthault, M.F. & Picon, L. Inheritance of diabetes mellitus as consequence of gestational hyperglycemia in rats. *Diabetes* **39**, 734-9 (1990).

[11] Gross, T., Sokol, R.J. & King, K.C. Obesity in pregnancy: risks and outcome. *Obstet Gynecol* **56**, 446-50 (1980).

[12] Klebig, M.L., Wilkinson, J.E., Geisler, J.G. & Woychik, R.P. Ectopic expression of the agouti gene in transgenic mice causes obesity, features of type II diabetes, and yellow fur. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**, 4728-32 (1995).

[13] Leahy, J.L. Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care* **13**, 992-1010 (1990).

[14] Levin, B.E. & Govek, E. Gestational obesity accentuates obesity in obesity-prone progeny. *Am J Physiol* **275**, R1374-9 (1998).

[15] Plagemann, A., Harder, T., Kohlhoff, R., Rohde, W. & Dorner, G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia* **40**, 1094-100 (1997).

[16] Plagemann, A., Harder, T., Kohlhoff, R., Rohde, W. & Dorner, G. Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* **21**, 451-6 (1997).

[17] Thomas, F., Balkau, B., Vauzelle-Kervroedan, F. & Papoz, L. Maternal effect and familial aggregation in NIDDM. The CODIAB Study. CODIAB-INSERM-ZENECA Study Group. *Diabetes* **43**, 63-7 (1994).

[18] Van Assche, F.A., Aerts, L. & Holemans, K. The effects of maternal diabetes on the offspring. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* **5**, 485-92 (1991).

[19] Van Assche, F.A., Holemans, K. & Aerts, L. Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *Br Med Bull* **60**, 173-82 (2001).

[20] Pettitt, D.J. et al. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* **37**, 622-8. (1988).

[21] Martin, R.M., Smith, G.D., Frankel, S. & Gunnell, D. Parents' growth in childhood and the birth weight of their offspring. *Epidemiology* **15**, 308-16 (2004).

[22] Armitage, J.A., Khan, I.Y., Taylor, P.D., Nathanielsz, P.W. & Poston, L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol* **561**, 355-77 (2004).

[23] Armitage, J.A., Taylor, P.D. & Poston, L. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *J Physiol* **565**, 3-8 (2005).

[24] Srinivasan, M., Katewa, S.D., Palaniyappan, A., Pandya, J.D. & Patel, M.S. Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **291**, E792-9 (2006).

[25] Srinivasan, M. et al. Maternal hyperinsulinemia predisposes rat fetuses for hyperinsulinemia, and adult-onset obesity and maternal mild food restriction reverses this phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **290**, E129-E134 (2006).

[26] Plagemann, A., Harder, T., Franke, K. & Kohlhoff, R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* **25**, 16-22 (2002).

[27] Dabelea, D. et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* **49**, 2208-11 (2000).

[28] Aerts, L. & Van Assche, F.A. Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol* **38**, 894-903 (2006).

[29] Srinivasan, M., Aalinkeel, R., Song, F. & Patel, M.S. Programming of islet functions in the progeny of hyperinsulinemic/obese rats. *Diabetes* **52**, 984-90 (2003).

[30] Han, J., Xu, J., Epstein, P.N. & Liu, Y.Q. Long-term effect of maternal obesity on pancreatic beta cells of offspring: reduced beta cell adaptation to high glucose and high-fat diet challenges in adult female mouse offspring. *Diabetologia* (2005).

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

[31] Waterland, R.A. et al. Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin fused. *Genesis* **44**, 401-406 (2006).

[32] Issa, J.P. Epigenetic variation and human disease. *J Nutr* **132**, 2388S-2392S (2002).

[33] Ozanne, S.E. & Hales, C.N. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* **427**, 411-2 (2004).

[34] Waddington, C. canalisation of development and inheritance of acquired characters. *nature* **152**, 563 (1942).

[35] Jablonka, E. & Lamb, M.J. The changing concept of epigenetics. *Ann N Y Acad Sci* **981**, 82-96 (2002).

[36] Spotswood, H.T. & Turner, B.M. An increasingly complex code. *J Clin Invest* **110**, 577-82 (2002).

[37] Egger, G., Liang, G., Aparicio, A. & Jones, P.A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* **429**, 457-63 (2004).

[38] Li, E. Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nat Rev Genet* **3**, 662-73 (2002).

[39] Bird, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* **16**, 6-21 (2002).

[40] Rakyan, V.K., Preis, J., Morgan, H.D. & Whitelaw, E. The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals. *Biochem J* **356**, 1-10 (2001).

[41] Margueron, R., Trojer, P. & Reinberg, D. The key to development: interpreting the histone code? *Curr Opin Genet Dev* **15**, 163-76 (2005).

[42] Cernilogar, F.M. & Orlando, V. Epigenome programming by Polycomb and Trithorax proteins. *Biochem Cell Biol* **83**, 322-31 (2005).

[43] Dolinoy, D.C., Weidman, J.R. & Jirtle, R.L. Epigenetic gene regulation: Linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol* (2006).

[44] Ray-Gallet, D., Gerard, A., Polo, S. & Almouzni, G. [Variations on the topic of the "histone code"]. *Med Sci (Paris)* **21**, 384-9 (2005).

[45] Polo, S.E. & Almouzni, G. Histone metabolic pathways and chromatin assembly factors as proliferation markers. *Cancer Lett* **220**, 1-9 (2005).

[46] Bouret, S.G. & Simerly, R.B. Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *Clin Genet* **70**, 295-301 (2006).

[47] Levin, B.E. The obesity epidemic: metabolic imprinting on genetically susceptible neural circuits. *Obesity Research* **8**, 342-7 (2000).

[48] Kanwar, Y.S. et al. Identification of developmentally regulated mesodermal-specific transcript in mouse embryonic metanephros. *Am J Physiol Renal Physiol* **282**, F953-65 (2002).

[49] Waterland, R.A. & Garza, C. Early postnatal nutrition determines adult pancreatic glucose-responsive insulin secretion and islet gene expression in rats. *J Nutr* **132**, 357-64 (2002).

[50] Garofano, A., Czernichow, P. & Breant, B. Beta-cell mass and proliferation following late fetal and early postnatal malnutrition in the rat. *Diabetologia* **41**, 1114-20 (1998).

[51] Langley-Evans, S.C., Welham, S.J. & Jackson, A.A. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci* **64**, 965-74 (1999).

[52] Petrik, J. et al. A low protein diet alters the balance of islet cell replication and apoptosis in the fetal and neonatal rat and is associated with a reduced pancreatic expression of insulin-like growth factor-II. *Endocrinology* **140**, 4861-73 (1999).

[53] Petrik, J. et al. A long-term high-carbohydrate diet causes an altered ontogeny of pancreatic islets of Langerhans in the neonatal rat. *Pediatr Res* **49**, 84-92 (2001).

[54] Boloker, J., Gertz, S.J. & Simmons, R.A. Gestational diabetes leads to the development of diabetes in adulthood in the rat. *Diabetes* **51**, 1499-506. (2002).

[55] Weaver, I.C. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* **7**, 847-54 (2004).

[56] Weaver, I.C., Meaney, M.J. & Szyf, M. Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 3480-5 (2006).

[57] Lopez, I.P. et al. Gene expression changes in rat white adipose tissue after a high-fat diet determined by differential display. *Biochem Biophys Res Commun* **318**, 234-9 (2004).

[58] Santoro, R. The silence of the ribosomal RNA genes. *Cell Mol Life Sci* **62**, 2067-79 (2005).

[59] Waterland, R.A., Lin, J.R., Smith, C.A. & Jirtle, R.L. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. *Hum Mol Genet* **15**, 705-16 (2006).

[60] McMinn, J. et al. Unbalanced placental expression of imprinted genes in human intrauterine growth restriction. *Placenta* **27**, 540-9 (2006).

[61] Thompson, S.L. et al. Environmental effects on genomic imprinting in mammals. *Toxicol Lett* **120**, 143-50 (2001).

[62] Waterland, R.A. & Jirtle, R.L. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* **20**, 63-8 (2004).

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

[63] Waterland, R.A. & Jirtle, R.L. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* **23**, 5293-300 (2003).

[64] Blewitt, M.E., Vickaryous, N.K., Paldi, A., Koseki, H. & Whitelaw, E. Dynamic Reprogramming of DNA Methylation at an Epigenetically Sensitive Allele in Mice. *PLoS Genet* **2**, e49 (2006).

[65] Dolinoy, D.C., Weidman, J.R., Waterland, R.A. & Jirtle, R.L. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ Health Perspect* **114**, 567-72 (2006).

[66] Liu, L. et al. A methylation profile of in vitro immortalized human cell lines. *Int J Oncol* **26**, 275-85 (2005).

[67] Lippman, Z. et al. Role of transposable elements in heterochromatin and epigenetic control. *Nature* **430**, 471-6 (2004).

[68] Garcia-Cao, M., O'Sullivan, R., Peters, A.H., Jenuwein, T. & Blasco, M.A. Epigenetic regulation of telomere length in mammalian cells by the Suv39h1 and Suv39h2 histone methyltransferases. *Nat Genet* **36**, 94-9 (2004).

[69] Li, S., Hursting, S.D., Davis, B.J., McLachlan, J.A. & Barrett, J.C. Environmental exposure, DNA methylation, and gene regulation: lessons from diethylstilbesterol-induced cancers. *Ann N Y Acad Sci* **983**, 161-9 (2003).

[70] Sutherland, J.E. & Costa, M. Epigenetics and the environment. *Ann N Y Acad Sci* **983**, 151-60 (2003).

[71] Feil, R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res* (2006).

[72] Whitelaw, N.C. & Whitelaw, E. How lifetimes shape epigenotype within and across generations. *Hum Mol Genet* **15 Suppl 2**, R131-7 (2006).

[73] Siemelink, M., Verhoef, A., Dormans, J.A., Span, P.N. & Piersma, A.H. Dietary fatty acid composition during pregnancy and lactation in the rat programs growth and glucose metabolism in the offspring. *Diabetologia* **45**, 1397-403 (2002).

[74] Jaenisch, R. & Bird, A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* **33 Suppl**, 245-54 (2003).

[75] McEvoy, T.G., Sinclair, K.D., Young, L.E., Wilmut, I. & Robinson, J.J. Large offspring syndrome and other consequences of ruminant embryo culture in vitro: relevance to blastocyst culture in human ART. *Hum Fertil (Camb)* **3**, 238-246 (2000).

[76] Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Spencer, H.G. & Bateson, P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci* **272**, 671-7 (2005).

[77] Wilson, V.L., Smith, R.A., Ma, S. & Cutler, R.G. Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age. *J Biol Chem* **262**, 9948-51 (1987).

[78] Martin, G.M. Epigenetic drift in aging identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 10413-4 (2005).

[79] Migeon, B.R., Axelman, J. & Beggs, A.H. Effect of ageing on reactivation of the human X-linked HPRT locus. *Nature* **335**, 93-6 (1988).

[80] King, C.M., Gillespie, E.S., McKenna, P.G. & Barnett, Y.A. An investigation of mutation as a function of age in humans. *Mutat Res* **316**, 79-90 (1994).

[81] Wareham, K.A., Lyon, M.F., Glenister, P.H. & Williams, E.D. Age related reactivation of an X-linked gene. *Nature* **327**, 725-7 (1987).

[82] Bennett-Baker, P.E., Wilkowski, J. & Burke, D.T. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse. *Genetics* **165**, 2055-62 (2003).

[83] Crott, J.W., Choi, S.W., Branda, R.F. & Mason, J.B. Accumulation of mitochondrial DNA deletions is age, tissue and folate-dependent in rats. *Mutat Res* **570**, 63-70 (2005).

[84] Sandovici, I. et al. Interindividual variability and parent of origin DNA methylation differences at specific human Alu elements. *Hum Mol Genet* **14**, 2135-43 (2005).

[85] Fuke, C. et al. Age related changes in 5-methylcytosine content in human peripheral leukocytes and placentas: an HPLC-based study. *Ann Hum Genet* **68**, 196-204 (2004).

[86] Drinkwater, R.D., Blake, T.J., Morley, A.A. & Turner, D.R. Human lymphocytes aged in vivo have reduced levels of methylation in transcriptionally active and inactive DNA. *Mutat Res* **219**, 29-37 (1989).

[87] Hoal-van Helden, E.G. & van Helden, P.D. Age-related methylation changes in DNA may reflect the proliferative potential of organs. *Mutat Res* **219**, 263-6 (1989).

[88] Kirkwood, T.B. Understanding the odd science of aging. *Cell* **120**, 437-47 (2005).

[89] Singhal, R.P., Mays-Hoopes, L.L. & Eichhorn, G.L. DNA methylation in aging of mice. *Mech Ageing Dev* **41**, 199-210 (1987).

[90] Ono, T., Uehara, Y., Kurishita, A., Tawa, R. & Sakurai, H. Biological significance of DNA methylation in the ageing process. *Age Ageing* **22**, S34-43 (1993).

[91] Pletcher, S.D. et al. Genome-wide transcript profiles in aging and calorically restricted Drosophila melanogaster. *Curr Biol* **12**, 712-23 (2002).

[92] Fraga, M.F. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 10604-9 (2005).

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

[93] Issa, J.P., Ahuja, N., Toyota, M., Bronner, M.P. & Brentnall, T.A. Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. *Cancer Res* **61**, 3573-7 (2001).

[94] Issa, J.P. The epigenetics of colorectal cancer. *Ann N Y Acad Sci* **910**, 140-53; discussion 153-5 (2000).

[95] Chang, K.T. & Min, K.T. Regulation of lifespan by histone deacetylase. *Ageing Res Rev* **1**, 313-26 (2002).

[96] Howitz, K.T. et al. Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan. *Nature* **425**, 191-6 (2003).

[97] Hiltunen, M.O. et al. DNA hypomethylation and methyltransferase expression in atherosclerotic lesions. *Vasc Med* **7**, 5-11 (2002).

[98] Maier, S. & Olek, A. Diabetes: a candidate disease for efficient DNA methylation profiling. *J Nutr* **132**, 2440S-2443S (2002).

[99] Kita, Y. et al. Implications of circadian gene expression in kidney, liver and the effects of fasting on pharmacogenomic studies. *Pharmacogenetics* **12**, 55-65. (2002).

[100] Uz, T., Javaid, J.I. & Manev, H. Circadian differences in behavioral sensitization to cocaine: putative role of arylalkylamine N-acetyltransferase. *Life Sci* **70**, 3069-75 (2002).

[101] Damiola, F. et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* **14**, 2950-61 (2000).

[102] Staels, B. When the Clock stops ticking, metabolic syndrome explodes. *Nat Med* **12**, 54-5; discussion 55 (2006).

[103] Ptitsyn, A.A. et al. Circadian clocks are resounding in peripheral tissues. *PLoS Comput Biol* **2**, e16 (2006).

[104] Oishi, K., Shirai, H. & Ishida, N. CLOCK is involved in the circadian transactivation of peroxisome-proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in mice. *Biochem J* **386**, 575-81 (2005).

[105] Kudo, T., Nakayama, E., Suzuki, S., Akiyama, M. & Shibata, S. Cholesterol diet enhances daily rhythm of Pai-1 mRNA in the mouse liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **287**, E644-51 (2004).

[106] Garcia-Manero, G. et al. Aberrant DNA methylation in pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* **97**, 695-702 (2003).

[107] McKay, J.A., Williams, E.A. & Mathers, J.C. Folate and DNA methylation during in utero development and aging. *Biochem Soc Trans* **32**, 1006-7 (2004).

[108] Pruitt, K. et al. Inhibition of SIRT1 reactivates silenced cancer genes without loss of promoter DNA hypermethylation. *PLoS Genet* **2**, e40 (2006).

[109] Hajkova, P. et al. Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells. *Mech Dev* **117**, 15-23 (2002).

[110] Walsh, C.P., Chaillet, J.R. & Bestor, T.H. Transcription of IAP endogenous retroviruses is constrained by cytosine methylation. *Nat Genet* **20**, 116-7 (1998).

[111] Anway, M.D. & Skinner, M.K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology* **147**, S43-9 (2006).

[112] Martin, D.I., Ward, R. & Suter, C.M. Germline epimutation: A basis for epigenetic disease in humans. *Ann N Y Acad Sci* **1054**, 68-77 (2005).

[113] Rakyan, V.K. et al. Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine Axin(Fu) allele occurs after maternal and paternal transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 2538-43 (2003).

[114] Kaati, G., Bygren, L.O. & Edvinsson, S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* **10**, 682-8 (2002).

[115] Bygren, L.O., Kaati, G. & Edvinsson, S. Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period. *Acta Biotheor* **49**, 53-9 (2001).

[116] Pembrey, M.E. et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* **14**, 159-66 (2006).

[117] Stein, A.D. & Lumey, L.H. The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol* **72**, 641-54 (2000).

[118] Lumey, L.H. Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-1945. *Paediatr Perinat Epidemiol* **6**, 240-53 (1992).

[119] Roseboom, T., de Rooij, S. & Painter, R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* **82**, 485-91 (2006).

[120] Lumey, L.H. & Stein, A.D. Offspring birth weights after maternal intrauterine undernutrition: a comparison within sibships. *Am J Epidemiol* **146**, 810-9 (1997).

[121] Boucher, B.J., Ewen, S.W. & Stowers, J.M. Betel nut (Areca catechu) consumption and the induction of glucose intolerance in adult CD1 mice and in their F1 and F2 offspring [see comments]. *Diabetologia* **37**, 49-55 (1994).

[122] Chen, T.H., Chiu, Y.H. & Boucher, B.J. Transgenerational effects of betel-quid chewing on the development of the metabolic syndrome in the Keelung Community-based Integrated Screening Program. *Am J Clin Nutr* **83**, 688-92 (2006).

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

[123] Hemmings, D.G., Veerareddy, S., Baker, P.N. & Davidge, S.T. Increased myogenic responses in uterine but not mesenteric arteries from pregnant offspring of diet-restricted rat dams. *Biol Reprod* **72**, 997-1003 (2005).

[124] Zambrano, E. et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *J Physiol* **566**, 225-36 (2005).

[125] Blondeau, B., Avril, I., Duchene, B. & Breant, B. Endocrine pancreas development is altered in foetuses from rats previously showing intra-uterine growth retardation in response to malnutrition. *Diabetologia* **45**, 394-401 (2002).

[126] Reusens, B. & Remacle, C. Programming of the endocrine pancreas by the early nutritional environment. *The internal journal of biochemistry and cell biology. In press* (2006).

[127] Kwong, W.Y., Wild, A.E., Roberts, P., Willis, A.C. & Fleming, T.P. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development* **127**, 4195-202 (2000).

[128] Reusens, B. & Remacle, C. Intergenerational effect of an adverse intrauterine environment on perturbation of glucose metabolism. *Twin Res* **4**, 406-11 (2001).

[129] Stewart, R.J., Preece, R.F. & Sheppard, H.G. Twelve generations of marginal protein deficiency. *Br J Nutr* **33**, 233-53 (1975).

[130] D'Ercole, A.J. Mechanisms of in utero overgrowth. *Acta Paediatr Suppl* **88**, 31-6 (1999).

[131] Vadlamudi, S., Kalhan, S.C. & Patel, M.S. Persistence of metabolic consequences in the progeny of rats fed a HC formula in their early postnatal life. *Am J Physiol* **269**, E731-8 (1995).

[132] Muskiet, F.A. The importance of (early) folate status to primary and secondary coronary artery disease prevention. *Reprod Toxicol* **20**, 403-10 (2005).

[133] Wolff, G.L., Kodell, R.L., Moore, S.R. & Cooney, C.A. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. *Faseb J* **12**, 949-57 (1998).

[134] Lewis, R.M., Forhead, A.J., Petry, C.J., Ozanne, S.E. & Hales, C.N. Long-term programming of blood pressure by maternal dietary iron restriction in the rat. *Br J Nutr* **88**, 283-90 (2002).

[135] Anderson, L.M. et al. Preconceptional fasting of fathers alters serum glucose in offspring of mice. *Nutrition* **22**, 327-31 (2006).

[136] Drake, A.J., Walker, B.R. & Seckl, J.R. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2004).

[137] Drake, A.J. & Walker, B.R. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol* **180**, 1-16 (2004).

[138] Pinto, M.L. & Shetty, P.S. Influence of exercise-induced maternal stress on fetal outcome in Wistar rats: intergenerational effects. *Br J Nutr* **73**, 645-53 (1995).

[139] Ramakrishnan, U., Martorell, R., Schroeder, D.G. & Flores, R. Role of intergenerational effects on linear growth. *J Nutr* **129**, 544S-549S (1999).

[140] Wang, M.H. & vom Saal, F.S. Maternal age and traits in offspring. *Nature* **407**, 469-70 (2000).

[141] Champagne, F.A. et al. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology* **147**, 2909-15 (2006).

[142] Pettitt, D. Diabetes in subsequent generations. *In A. Dornhorst & Dr Hadden (Eds), Diabetes and pregancy. an international approach to diagnosis and management (pp367-376). Chichester: John Wiley and Sons.* (1996).

[143] Raiche, J., Rodriguez-Juarez, R., Pogribny, I. & Kovalchuk, O. Sex- and tissue-specific expression of maintenance and de novo DNA methyltransferases upon low dose X-irradiation in mice. *Biochem Biophys Res Commun* **325**, 39-47 (2004).

[144] Pogribny, I., Raiche, J., Slovack, M. & Kovalchuk, O. Dose-dependence, sex- and tissue-specificity, and persistence of radiation-induced genomic DNA methylation changes. *Biochem Biophys Res Commun* **320**, 1253-61 (2004).

[145] Koturbash, I. et al. Epigenetic dysregulation underlies radiation-induced transgenerational genome instability in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66**, 327-30 (2006).

[146] Auroux, M., Dulioust, E., Selva, J. & Rince, P. Cyclophosphamide in the F0 male rat: physical and behavioral changes in three successive adult generations. *Mutat Res* **229**, 189-200 (1990).

[147] Barton, T.S., Robaire, B. & Hales, B.F. Epigenetic programming in the preimplantation rat embryo is disrupted by chronic paternal cyclophosphamide exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 7865-70 (2005).

[148] Sollars, V. et al. Evidence for an epigenetic mechanism by which Hsp90 acts as a capacitor for morphological evolution. *Nat Genet* **33**, 70-4 (2003).

[149] Ruden, D.M., Xiao, L., Garfinkel, M.D. & Lu, X. Hsp90 and environmental impacts on epigenetic states: a model for the trans-generational effects of diethylstibesterol on uterine development and cancer. *Hum Mol Genet* **14 Spec No 1**, R149-55 (2005).

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages

[150] Cheng, R.Y., Hockman, T., Crawford, E., Anderson, L.M. & Shiao, Y.H. Epigenetic and gene expression changes related to transgenerational carcinogenesis. *Mol Carcinog* **40**, 1-11 (2004).

[151] Shenassa, E.D. et al. Intergenerational transmission of tobacco use and dependence: a transdisciplinary perspective. *Nicotine Tob Res* **5 Suppl 1**, S55-69 (2003).

[152] Misra, D.P., Astone, N. & Lynch, C.D. Maternal smoking and birth weight: interaction with parity and mother's own in utero exposure to smoking. *Epidemiology* **16**, 288-93 (2005).

[153] Anway, M.D., Memon, M.A., Uzumcu, M. & Skinner, M.K. Transgenerational Effect of the Endocrine Disruptor Vinclozolin on Male Spermatogenesis. *J Androl* (2006).

[154] Skinner, M.K. & Anway, M.D. Seminiferous cord formation and germ-cell programming: epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Ann N Y Acad Sci* **1061**, 18-32 (2005).

[155] Branca, F. & Lorenzetti, S. Health effects of phytoestrogens. *Forum Nutr*, 100-11 (2005).

[156] Byrnes, E.M. Transgenerational consequences of adolescent morphine exposure in female rats: effects on anxiety-like behaviors and morphine sensitization in adult offspring. *Psychopharmacology (Berl)* **182**, 537-44 (2005).

[157] Anway, M.D., Cupp, A.S., Uzumcu, M. & Skinner, M.K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* **308**, 1466-9 (2005).

[158] Morgan, H.D., Sutherland, H.G., Martin, D.I. & Whitelaw, E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet* **23**, 314-8 (1999).

[159] Waterland, R.A. Do maternal methyl supplements in mice affect DNA methylation of offspring? *J Nutr* **133**, 238; author reply 239 (2003).

[160] Zhang, T.Y. et al. Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *Biol Psychol* **73**, 72-89 (2006).

[161] Sapolsky, R.M. Mothering style and methylation. *Nat Neurosci* **7**, 791-2 (2004).

[162] Campbell, J.H. & Perkins, P. Transgenerational effects of drug and hormonal treatments in mammals: a review of observations and ideas. *Prog Brain Res* **73**, 535-53 (1988).

[163] Jablonka, E., Lachmann, M. & Lamb, M.J. Evidence, mechanisms and models for the inheritance of acquired charaters. *Journal of theoretical Biology* **158**, 245-268 (1992).

[164] Dennis, K.E. & Levitt, P. Regional expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) is correlated with dynamic patterns of promoter methylation in the developing mouse forebrain. *Brain Res Mol Brain Res* **140**, 1-9 (2005).

[165] Martin, J.F., Johnston, C.S., Han, C.T. & Benyshek, D.C. Nutritional origins of insulin resistance: a rat model for diabetes- prone human populations. *J Nutr* **130**, 741-4 (2000).

[166] Patel, M.S. & Srinivasan, M. Metabolic programming: causes and consequences. *J Biol Chem* **277**, 1629-32 (2002).

[167] Gallou-Kabani, C. et al. Resistance to high-fat diet in the female progeny of obese mice fed a control diet during the periconceptual, gestation and lactation periods. *Submitted*.

[168] Seckl, J.R. & Meaney, M.J. Glucocorticoid "programming" and PTSD risk. *Ann N Y Acad Sci* **1071**, 351-78 (2006).

[169] Champagne, F.A. & Curley, J.P. How social experiences influence the brain. *Curr Opin Neurobiol* **15**, 704-9 (2005).

[170] Enard, W. et al. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature* **418**, 869-72 (2002).

[171] Hogarth, C.A., Roy, A. & Ebert, D.L. Genomic evidence for the absence of a functional cholesteryl ester transfer protein gene in mice and rats. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* **135**, 219-29 (2003).

[172] Li, X. et al. Pseudogenization of a sweet-receptor gene accounts for cats' indifference toward sugar. *PLoS Genet* **1**, 27-35 (2005).

[173] Esch, T. & Stefano, G.B. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuro Endocrinol Lett* **25**, 235-51 (2004).

[174] Kelley, A.E. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron* **44**, 161-79 (2004).

[175] Kelley, A.E., Schiltz, C.A. & Landry, C.F. Neural systems recruited by drug- and food-related cues: studies of gene activation in corticolimbic regions. *Physiol Behav* **86**, 11-4 (2005).

[176] de Waals, F. Le singe en nous (Our inner ape) *Fayard, Paris* (2005).

[177] Singer, P. La libération animale. *Grasset, Paris* (1975 1993).

www.lemangeur-ocha.com - Poulain, Jean-Pierre (sous la direction de). L'homme, le mangeur et l'animal. Qui nourrit l'autre ? Les Cahiers de l'Ocha N°12, Paris, 2007, 328 pages