

# Épigénétique, gènes et environnement : quelle importance pour les pratiques d'élevage et les méthodes de sélection des volailles ?

Vincent COUSTHAM<sup>1</sup>, Charlotte ANDRIEUX<sup>1</sup>, Chloé CERUTTI<sup>2</sup>, Anne COLLIN<sup>3</sup>, Ingrid DAVID<sup>2</sup>, Julie DEMARS<sup>2</sup>, Guillaume DEVAILLY<sup>2</sup>, Mireille MORISSON<sup>2</sup>, Marianne HOUSSIER<sup>1</sup>, Sandrine LAGARRIGUE<sup>4</sup>, Sonia MÉTAYER-COUSTARD<sup>3</sup>, Sandrine MIGNON-GRASTEAU<sup>3</sup>, Stéphane PANSERAT<sup>1</sup>, Angélique PETIT<sup>3</sup>, Anaïs VITORINO CARVALHO<sup>5</sup>, Tatiana ZERJAL<sup>6</sup>, Frédérique PITEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>INRAE, Université de Pau et des Pays de l'Adour, E2S UPPA, NUMEA, 64310, Saint-Pée-sur-Nivelle, France

<sup>2</sup>GenPhySE, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, 31326, Castanet-Tolosan, France

<sup>3</sup>INRAE, Université de Tours, BOA, 37380, Nouzilly, France

<sup>4</sup>PEGASE, INRAE, Institut Agro, 35590, Saint Gilles, France

<sup>5</sup>CNRS, IFCE, INRAE, Université de Tours, PRC, 37380, Nouzilly, France

<sup>6</sup>Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, GABI, 78350, Jouy-en-Josas, France

Courriel : [vincent.cousthram@inrae.fr](mailto:vincent.cousthram@inrae.fr) ; [frederique.pitel@inrae.fr](mailto:frederique.pitel@inrae.fr)

■ **L'épigénétique, la couche d'information qui se superpose à la génétique pour réguler l'expression du génome, offre des perspectives nouvelles d'amélioration des phénotypes dans le domaine de l'élevage. Dans cette synthèse, nous verrons comment l'épigénétique pourrait contribuer à la sélection de volailles plus performantes et en meilleure santé ainsi qu'au développement de stratégies innovantes de programmation des phénotypes<sup>1</sup>.**

## Introduction

L'épigénétique est la couche d'information qui se superpose à la génétique pour réguler l'expression du génome en interaction avec l'environnement au cours du développement. La compréhension des mécanismes épigénétiques est un enjeu agronomique important pour offrir des perspectives nouvelles d'amélioration des phénotypes dans le domaine de l'élevage.

Dans cette synthèse, nous reviendrons sur le concept d'épigénétique, et les principales modifications qui le constituent ainsi que les méthodes pour les étudier. Par la suite, nous verrons comment ces connaissances ont été exploitées pour comprendre et développer des stratégies innovantes de programmation des phénotypes. Enfin, nous verrons comment l'épigénétique pourrait contribuer à la sélection de volailles plus performantes et en meilleure santé.

## 1. L'épigénétique, élément clé de l'expression du génome

### ■ 1.1. Définition et concepts actuels

Dans les années 1950, l'embryologiste C.H. Waddington a proposé qu'une cellule en développement pouvait avoir des fonctions finales différentes alors que l'ADN, support de

1 Cette revue est adaptée de la synthèse « L'épigénétique à l'interface entre l'environnement et l'ADN : quelle importance pour les pratiques d'élevage et les méthodes de sélection ? » présentée aux Journées de la Recherche Avicole (Coustham *et al.*, 2022), et de la revue de synthèse.

l'information génétique, est unique et identique dans chacune des cellules (hors événements de recombinaison et de mutations). Ceci s'explique par le fait que les gènes ne sont pas tous exprimés dans les cellules : c'est la combinatoire qui va donner lieu à une grande diversité de types cellulaires. De ce constat a découlé la définition moderne de l'épigénétique, « l'étude des changements dans l'expression des gènes, hérités par mitose et éventuellement par méiose, qui ne peuvent être expliqués par des changements dans la séquence d'ADN » (Riggs *et al.*, 1996). Ainsi, l'épigénétique est communément définie comme l'ensemble des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de l'expression des gènes, mécanismes qui sont réversibles et transmissibles au cours du développement, et parfois entre générations, sans altération de la séquence d'ADN.

Le cœur des mécanismes épigénétiques repose sur la compaction de l'ADN au sein de la cellule eucaryote, et en conséquence son accessibilité à la machinerie transcriptionnelle.

Plusieurs niveaux de compaction existent, le premier correspondant à l'enroulement de deux tours d'ADN (146 paires de bases) autour d'un octamère de protéines histones. Cette association de l'ADN avec les histones se nomme le nucléosome. Les nucléosomes sont eux-mêmes enroulés en fibres de chromatine (**encadré 1**) qui peuvent elles-mêmes s'enrouler sur plusieurs niveaux jusqu'à aboutir à l'état final de compaction, le chromosome (voir figure dans Mersch *et al.*, 2018). En conséquence, pour qu'un gène puisse être transcrit, il y a nécessité de mécanismes rendant les gènes accessibles à la machinerie transcriptionnelle. Des marques épigénétiques vont favoriser ou non l'ouverture de la chromatine, mettre en relation des domaines chromatiniens distants, ou encore favoriser le recrutement de facteurs nucléaires environnants.

L'expression d'un gène est la résultante de mécanismes complexes qui repose d'une part sur la machinerie transcriptionnelle et d'autre part sur une combinatoire de marques épigénétiques (**encadré 1**) favorisant

ou non l'accessibilité de ce gène à la machinerie transcriptionnelle. La présence d'une marque épigénétique au niveau d'un gène ne conditionne pas forcément son niveau d'expression : des gènes porteurs de marques génétiques peuvent ne pas être exprimés, et vice-versa. Ainsi, la mise en évidence d'une relation de causalité entre la présence d'une marque épigénétique et l'expression du gène associé doit être démontrée par des approches moléculaires directes impliquant par exemple des stratégies d'édition (type CRISPR/Cas9) du génome ou de l'épigénome (**encadré 1**) permettant d'évincer spécifiquement une marque et d'en démontrer l'effet (Nakamura *et al.*, 2021).

## ■ 1.2. Principales marques épigénétiques

Plusieurs mécanismes épigénétiques impliqués dans la régulation de la structure et la fonction de la chromatine sont aujourd'hui connus. Ceux-ci sont extrêmement conservés chez les eucaryotes. L'une des modifications chimiques les

### Encadré 1. Glossaire.

**5mC (5-méthylcytosine)** : La 5mC est une base nucléotidique modifiée de l'ADN qui résulte de la méthylation de la cytosine en position 5. La 5mC est une modification épigénétique qui joue un rôle crucial dans la régulation de l'expression génique et d'autres processus biologiques.

**ARN non codant** : Les ARN non codants (ARNnc) sont une classe d'ARN qui ne sont pas traduits en protéines, mais qui jouent un rôle important dans la régulation de l'expression génique, la modification de l'ARN et d'autres processus cellulaires.

**Annotation de génome** : L'annotation de génome est le processus d'identification et de description des éléments génétiques, tels que les gènes, les régions codantes, les régions régulatrices, etc., dans une séquence d'ADN donnée.

**Assemblage de génome** : L'assemblage de génome est le processus de reconstruction de la séquence d'ADN complète d'un organisme à partir de fragments d'ADN séquencés.

**Chromatine** : La chromatine est une structure composée d'ADN enroulé autour de protéines appelées histones. Elle est essentielle pour la compaction de l'ADN et la régulation de l'expression génique.

**Épigénome** : L'épigénome est l'ensemble des marques épigénétiques présentes dans un tissu.

**Îlots de dinucléotides CpG** : Les îlots de dinucléotides CpG sont des régions de l'ADN où la fréquence de cytosines (C) suivies d'une guanine (G) est importante. Ces îlots sont souvent associés à une hypométhylation de l'ADN, favorisant l'expression génique.

**Marque épigénétique** : Une marque épigénétique est une modification chimique ou une modification de la structure de l'ADN ou des histones, transmissible par mitose ou méiose, qui peut influencer l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN elle-même.

**Rétrotransposon** : Un rétrotransposon est un élément génétique mobile qui peut se déplacer dans le génome en utilisant un processus de transcription inverse.

**Robustesse** : La robustesse fait référence à la capacité d'un système biologique ou d'un processus biologique à maintenir un fonctionnement stable et fiable malgré les perturbations ou les variations de l'environnement.

**Sumoylation** : La sumoylation est un processus de modification post-traductionnelle des protéines, au cours duquel une protéine appelée SUMO (small ubiquitin-like modifier) est attachée à d'autres protéines pour moduler leur fonction, leur localisation cellulaire ou leur stabilité.

plus étudiées est la liaison covalente d'un groupement méthyle sur les cytosines de l'ADN, appelée méthylation des cytosines de l'ADN 5mC (encadré 1). La 5mC est mise en place par des enzymes spécifiques nommées méthyltransférases ADN. Elle peut être retirée de manière passive (par dilution au cours de la réplication de l'ADN) ou par des mécanismes actifs (tels que par des protéines effectrices). Lorsqu'elle est enrichie dans les îlots de dinucléotides CpG (encadré 1) de la région promotrice des gènes, la 5mC est en général liée à la répression de leur expression (Jones, 2012). Cependant, de nombreuses autres fonctions ont été identifiées, comme son rôle dans l'inactivation du X (extinction des gènes de l'un des chromosomes X de la paire présente chez les femelles), l'empreinte parentale (faculté qu'ont certains gènes de n'être exprimés qu'à partir d'un seul allèle en fonction de son origine parentale), l'épissage alternatif des transcrits ou dans la répression des événements de transcription indésirables initiés à partir de rétrotransposons (encadré 1) ou de séquences dans les corps de gènes (Tirado-Magallanes *et al.*, 2017).

Les modifications post-traductionnelles des histones (MPTH) sont également très étudiées. En effet, les extrémités des histones sont accessibles en dehors de la structure nucléosomique et peuvent être la cible privilégiée de nombreuses modifications telles que la méthylation, la phosphorylation ou encore la sumoylation (encadré 1). Ainsi, certaines MPTH, comme l'acétylation des lysines, peuvent agir sur la charge des nucléosomes (positive, alors que l'ADN est chargé négativement) et les faire coulisser, exposant des séquences d'ADN à la machinerie transcriptionnelle. Par ailleurs, les MPTH exposées peuvent aussi servir de point d'ancrage pour des facteurs qui régulent directement ou indirectement la structure chromatinienne et l'expression des gènes. Par exemple, la triméthylation de la lysine en position 4 sur l'histone H3 (H3K4me3) peut favoriser l'ouverture de la chromatine et permettre le recrutement de facteurs de transcription au niveau des séquences régulatrices des gènes (Zhang *et al.*, 2015). À l'opposé, d'autres MPTH,

comme la triméthylation de la lysine en position 27 de l'histone H3 (H3K27me3), peuvent conduire à un état compacté de la chromatine défavorable à l'expression des gènes.

Un autre type de mécanisme épigénétique communément étudié est la famille des acides ribonucléiques (ARN) non codants (encadré 1), et notamment les petits ARN. Ces ARN de diverses natures sont des transcrits de l'ADN qui ne sont pas traduits en protéines. Ils sont de tailles variées, allant de quelques dizaines de nucléotides (appelés petits ARN non codants) jusqu'à plusieurs centaines à milliers de bases (appelés ARN longs non codants), ces derniers étant codés par des gènes aussi nombreux que les gènes codant des protéines (Lagarrigue *et al.*, 2021). Leurs fonctions sont diverses au sein du noyau, telles que la régulation de la conformation de l'ADN, la dégradation de transcrits ou l'interférence avec la machinerie permettant l'expression des gènes. Ces ARN peuvent agir alors localement sur l'expression des gènes voisins du gène non codant mais également – de par leur nature – à distance (Li *et al.*, 2021). Certains peuvent même circuler dans les tissus pour effectuer des actions à distance voire transmettre de manière intergénérationnelle des informations épigénétiques d'un individu à l'autre, par exemple via le sperme (Grandjean *et al.*, 2015 ; Chen *et al.*, 2016) ou le lait maternel (Melnik *et al.*, 2021).

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

Diverses méthodes permettent d'étudier la présence de marques épigénétiques. Par exemple, la conversion chimique par déamination des cytosines non méthylées en présence de bisulfite de sodium, qui n'affecte pas les cytosines méthylées, permet de connaître par déduction l'état de méthylation de l'ADN par séquençage. D'autres méthodes existent, notamment par immuno-précipitation ou digestion par des enzymes sensibles ou non à la méthylation de l'ADN, chacune ayant ses caractéristiques propres en termes

de précision du signal, couverture des régions génomiques analysées, coût et durée d'analyse (David *et al.*, 2017 ; Mersch *et al.*, 2018). Il est plus complexe d'étudier la localisation d'une MPTH car la modification est portée sur l'histone et non sur l'ADN, et nécessite l'utilisation d'un anticorps spécifiquement développé contre la MPTH étudiée. Brièvement, le protocole d'immunoprécipitation de la chromatine « CHIP » le plus courant consiste à figer les interactions ADN-protéines (dont les histones, porteuses des MPTH) avec un agent chimique (souvent le formaldéhyde) puis de fragmenter la chromatine et de l'incuber avec des anticorps dirigés spécifiquement contre la MPTH d'intérêt. L'ADN associé au complexe ADN-protéine-anticorps est par la suite isolé et amplifié par PCR quantitative ou séquencé pour déterminer sa distribution génomique et son abondance. Plus récemment, une méthode nommée « CUT & RUN » a été développée comme alternative à l'immunoprécipitation directement dans le noyau, permettant de réduire le matériel de départ requis et le bruit de fond expérimental (Skene & Henikoff, 2017). Nous n'aborderons pas dans cette revue les approches pour étudier des ARN non codants, mais celles-ci sont également en constante évolution (Sun & Chen, 2020).

Depuis une dizaine d'années, grâce au développement technologique des séquenceurs d'ADN dits « à haut débit », les marques épigénétiques peuvent être étudiées sur l'ensemble du génome. Il est notamment possible d'étudier l'expression de tous les gènes (transcriptome) et l'état de méthylation de tous les dinucléotides CpG (méthylome) dans une seule et même cellule d'un organisme (Lee *et al.*, 2020). Un séquençage de génome aviaire de bonne qualité coûte aujourd'hui entre 500 et 1 000 €, et un transcriptome environ 200 € par échantillon, ce qui rend accessible ce type d'approche tout-génome. Cependant, la préparation des bibliothèques de séquençage (ensemble des fragments d'ADN que l'on veut séquencer) et les analyses bioinformatiques sont des étapes

chronophages, ces dernières requérant des compétences spécifiques en bioinformatique et en statistiques ainsi que des infrastructures adaptées pour analyser et stocker les importantes quantités de données. Par ailleurs, le succès des analyses basées sur le séquençage tout-génome dépend également de la qualité de l'assemblage du génome de référence et de son annotation (encadré 1), qui varie principalement selon la popularité du modèle étudié. À ce jour, le génome de référence du poulet (*bGalGal1.mat.broiler.GRCg7b*) est de très bonne qualité, comme le suggèrent plusieurs indicateurs tels qu'une taille de contig N50 de 19 Mb et peu de séquences manquantes (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/grc/chicken>). D'une manière générale, les génomes aviaires récents tels que celui de la caille japonaise (*Coturnix japonica* 2.1, 2016), à base de séquences longues (type PacBio) et courtes (type Illumina), ont des assemblages de qualité suffisante pour des études épigénétiques tout-génome.

## 2. Épigenétique et programmation environnementale des phénotypes

Il est aujourd'hui clairement établi que l'épigénome est sensible aux variations de l'environnement précoce, subies lors du développement embryonnaire ou dans la période post-natale, et qu'il peut être impacté par différents facteurs tels que la température, l'alimentation, les molécules chimiques, ou encore les interactions sociales (Feil & Fraga, 2012 ; Alabduljabbar *et al.*, 2021 ; Di Criscio *et al.*, 2023). Les phases de développement précoce (embryonnaire et post-natal) sont des périodes de forte plasticité au cours desquelles l'environnement peut influencer de manière durable et significative la santé, le bien-être, la robustesse (encadré 1), et les performances ultérieures de l'animal en développement (Ho *et al.*, 2011 ; Reed & Clark, 2011). La compréhension des mécanismes épigénétiques résultants de ces effets précoces de l'environnement pourrait

donc être utilisée pour programmer<sup>2</sup> le phénotype des individus et leurs performances zootechniques.

De nombreux effets à long terme de l'environnement précoce ont en effet été démontrés chez les oiseaux (Feeney *et al.*, 2014 ; Loyau *et al.*, 2015). Ces effets peuvent être mis directement en évidence chez les espèces ovipares car l'environnement de l'embryon (dans l'œuf) peut être directement manipulé. Cette particularité a ouvert de nouvelles possibilités de programmation phénotypique en productions avicoles. Nous recensons dans la littérature la démonstration d'effets bénéfiques sur les animaux par différents stimuli pendant l'embryogénèse tels que la lumière verte (Rozenboim *et al.*, 2004), la température (Loyau *et al.*, 2015), l'alimentation (Uni *et al.*, 2005 ; Cherian, 2011) ou les changements de régime alimentaire maternel (Hynd *et al.*, 2016 ; Baéza *et al.*, 2017 ; Thanabalan & Kiarie, 2021). Dans cette revue seront abordés plus spécifiquement les effets précoces en lien avec l'alimentation et la température.

### ■ 2.1. Programmation nutritionnelle

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

Les liens entre l'alimentation de la poule, la composition de l'œuf et le comportement ultérieur de l'animal, ses performances et sa sensibilité aux maladies sont aujourd'hui bien établis (Aigueperse *et al.*, 2013 ; Bergoug *et al.*, 2013). L'alimentation de la poule peut en effet moduler les niveaux de nutriments essentiels dans l'œuf qui, à leur

tour, peuvent avoir un impact sur la santé des poussins éclos et leurs phénotypes ultérieurs (Ruhl, 2007 ; Morisson *et al.*, 2017). Par exemple, l'administration de bêtaïne aux poules (un composant du cycle de la méthionine), un agent antioxydant et un donneur de méthyle efficace, entraîne des modulations épigénétiques modifiant l'expression hépatique de plusieurs gènes chez les poussins (Hou *et al.*, 2018 ; Hu *et al.*, 2020). Des études menées chez le canard mulard ont montré qu'un régime alimentaire maternel restreint en méthionine impacte le métabolisme énergétique de la descendance (Bodin *et al.*, 2019). Il modifie l'expression hépatique de gènes du métabolisme énergétique et du métabolisme des molécules monocarbonées ainsi que celle de quelques gènes impliqués dans des mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN ou la désacétylation des histones (Sécula *et al.*, 2022a, 2022b) chez les canetons à l'éclosion. Les effets sur le métabolisme hépatique perdurent chez les adultes et altèrent la production de foie gras (Bodin *et al.*, 2022).

L'alimentation *in ovo* est un moyen plus direct d'influencer le phénotype des poussins et des oiseaux en croissance. Plusieurs études ont décrit l'utilisation de la supplémentation en nutriments *in ovo* pour réduire la fenêtre d'éclosion et améliorer la santé, le statut immunitaire après l'éclosion, l'éclosabilité, le poids du poussin éclos, les performances de croissance et la qualité de la viande (Uni & Ferket, 2004 ; Wei *et al.*, 2011 ; Kadam *et al.*, 2013 ; Roto *et al.*, 2016 ; Gao *et al.*, 2017 ; Peebles, 2018 ; Taha-Abdelaziz *et al.*, 2018 ; Jha *et al.*, 2019 ; Kalantar *et al.*, 2019 ; Ayansola *et al.*, 2021).

Chez les oiseaux, la plupart des études ne rapportent que les résultats phénotypiques des injections *in ovo*. C'est le cas d'une étude récente portant sur l'effet de l'injection *in ovo* de perturbateurs endocriniens (génistéine et bisphénol A) et d'un inhibiteur de l'ADN méthyltransférase (5-Aza-2'-deoxycytidine) sur des caractères de production de cailles japonaises (croissance et performances de ponte) qui a pu mettre en évidence un effet significatif de ces molécules

2 Nous utilisons dans cette synthèse le terme de « programmation » aussi bien pour parler des effets nécessitant un stimulus ultérieur pour être révélés que des effets survenant dans un environnement stable. Lorsqu'un stimulus est nécessaire, certains auteurs préfèrent utiliser le terme de « conditionnement » (Hanson & Gluckman, 2014) sans qu'un consensus n'existe dans la littérature.



sur la croissance des cailles (Cerutti *et al.*, 2022). Seules quelques études visent à déchiffrer les mécanismes impliqués dans ces changements phénotypiques. Des changements épigénétiques pourraient être impliqués, notamment lorsque des acides aminés soufrés jouant un rôle dans le transfert de groupes méthyle, comme la méthionine, sont injectés (Anderson *et al.*, 2012 ; Donohoe & Bultman, 2012 ; Veron *et al.*, 2018). Ainsi, la manipulation de la teneur en acides aminés soufrés pourrait induire des changements dans la fonction cellulaire avec des implications sur le développement, la croissance à long terme et la santé de l'animal. Il a par ailleurs été montré que la supplémentation en folates améliore les performances de croissance, la fonction immunitaire et le métabolisme du folate des poulets de chair par la régulation épigénétique des gènes immunitaires en modifiant l'accessibilité de la chromatine et les marques épigénétiques telles que la méthylation des histones (Li *et al.*, 2016). Enfin, des travaux montrent que l'injection de bêtaïne affecte le métabolisme hépatique du cholestérol par la régulation épigénétique des gènes chez les poussins nouvellement éclos (Hu *et al.*, 2015). Au bilan, la détermination des mécanismes par lesquels les nutriments de l'œuf (apportés par la mère ou des approches *in ovo*) régulent le métabolisme cellulaire, la signalisation, l'expression et la fonction des gènes est essentielle pour améliorer l'utilisation des nutriments, l'efficacité de la production avicole et la robustesse des animaux.

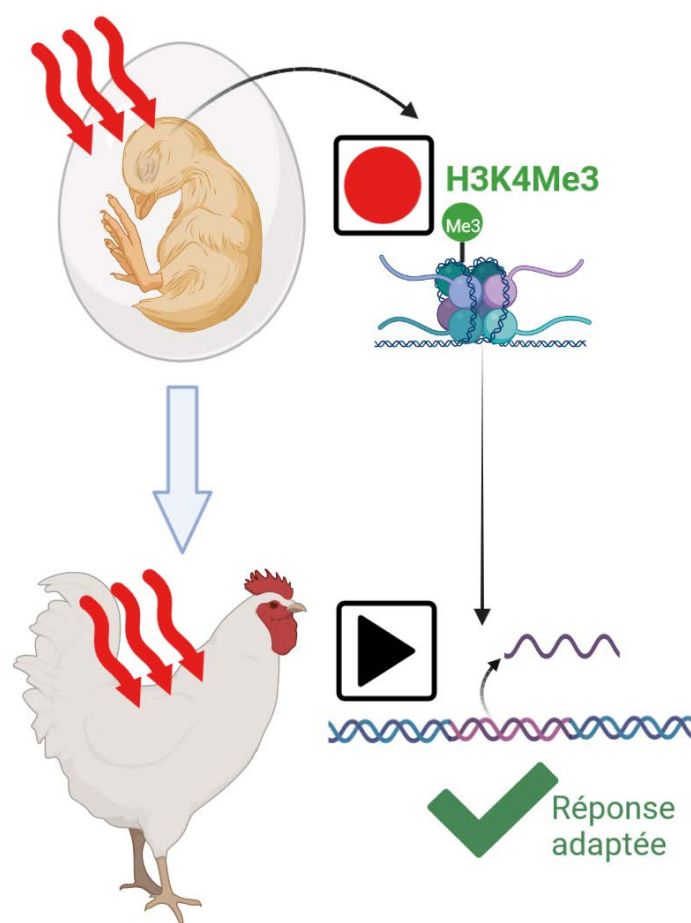
## ■ 2.2. Programmation thermique

Les poulets de chair ont longtemps été génétiquement sélectionnés sur des caractères de performance de croissance, avec des progrès significatifs au cours des dernières décennies (par exemple, des masses corporelles environ quatre fois supérieures sur la même période ; (Havenstein *et al.*, 2003). Cependant, l'augmentation de la masse corporelle du poulet et de la croissance du muscle n'ont pas été associées à un développement proportionnel de leur appareil cardio-respiratoire. Ceci nuit à leurs capacités de

thermorégulation, les rendant très sensibles à une augmentation de la température ambiante avec un impact direct sur le bien-être, les performances et la mortalité (Yahav & McMurtry, 2001). Le réchauffement climatique nécessite d'ajuster nos pratiques d'élevage pour que les animaux soient plus robustes face à des vagues de chaleur de plus en plus fréquentes et intenses. Dans ce contexte, une stratégie de programmation thermique précoce a été mise au point pour améliorer la résistance à la chaleur, initialement chez le poulet de chair. Le traitement de manipulation thermique (MT) embryonnaire à la chaleur chez le poulet consiste à

augmenter la température d'incubation des œufs, par exemple de + 1,7 °C, pendant 12 heures par jour, des jours 7 à 16 de l'incubation, sur les 21 jours. Il a été montré qu'un tel traitement cyclique permet une diminution de 50 % de la mortalité des poulets mâles soumis à un stress thermique à l'âge d'abattage soit 35 jours (Piestun *et al.*, 2008). Bien que le poulet soit l'espèce la plus étudiée, des protocoles de MT ont été appliqués sur différentes espèces aviaires (Loyau *et al.*, 2015). Notamment, une étude récente chez la caille japonaise montre qu'un protocole de MT réalisé du premier jour de l'embryogenèse jusqu'au 13<sup>e</sup> jour (+ 1,7 °C, 12 h par jour) permet

**Figure 1. Mécanismes épigénétiques de la manipulation thermique embryonnaire à la chaleur chez l'oiseau.**



Le traitement de manipulation thermique (MT) du poulet de chair consiste à augmenter la température d'incubation des œufs de 1,7°C de manière cyclique (12 h/j) des jours 7 à 16 d'incubation, sur 21 jours. L'hypothèse épigénétique de la MT suggère que cette exposition précoce pourrait être « enregistrée » au niveau de la lysine 4 triméthylée de l'histone H3 (H3K4me3) sur plusieurs régions du génome dont certaines à proximité de gènes d'intérêt en lien avec la thermorégulation. Cette reprogrammation épigénétique localisée persisterait au cours de la vie et permettrait la « lecture » d'une réponse génique adaptée des poulets en cas d'exposition ultérieure à un coup de chaleur. Illustration créée avec BioRender.com (remerciements : Christoph Grunau, IHPE, Université de Perpignan).

de réduire les mortalités post-éclosion (jours 3 à 6) en cas de coup de chaleur (Vitorino Carvalho *et al.*, 2023).

Une étude de l'expression des gènes du muscle pectoral, tissu responsable d'une partie significative de la production de chaleur, a été réalisée chez des poulets de chair mâles incubés en condition standard et MT par des approches ciblées et d'analyse à haut-débit (transcriptomique). Ces travaux montrent que la MT affecte l'expression de gènes dans le muscle à 35 jours d'âge (J35), pour certains impliqués dans le métabolisme énergétique et la fonction mitochondriale en relation avec la production de chaleur (Loyau *et al.*, 2014, 2016). Par ailleurs, l'analyse différentielle du transcriptome des animaux incubés en condition standard (C), c'est-à-dire 37,8 °C constant, et MT ayant subi (CC) ou non (RT) un coup de chaleur (32 °C, 5 h à J34) a montré 6 fois plus de gènes différentiels en réponse à la chaleur chez les animaux MT (MT-RT vs MT-CC) que la même comparaison chez les témoins (C-RT vs C-CC ; Loyau *et al.*, 2016). Ainsi, les effets de la MT sont révélés par une exposition à la chaleur et suggèrent que la MT pourrait permettre la mobilisation d'un plus grand nombre de gènes en cas de réponse à une exposition thermique ultérieure, ou changerait l'intensité de la réponse génique ou encore le timing de cette réponse génique. Des observations similaires ont été rapportées dans l'hypothalamus des cailles, tissu impliqué dans la régulation de la température interne (Vitorino Carvalho *et al.*, 2021). De manière intéressante, la MT a affecté principalement la réponse transcriptomique des cailles femelles (peu de gènes différentiels ayant été observés entre C et MT chez les mâles), en accord avec l'observation d'un effet phénotypique prépondérant de la MT des femelles chez cette espèce (Vitorino Carvalho *et al.*, 2020). Ainsi, des différences importantes de réponse au traitement existent en fonction des espèces et du sexe de l'animal.

Une étude a exploré les mécanismes épigénétiques de la MT chez le poulet de chair. Cette étude s'est focalisée sur deux modifications post-traductionnelles des histones dans le muscle et l'hypothalamus : la triméthylation

des lysines 4 et 27 de l'histone H3 (H3K4me3 et H3K27me3, associées respectivement avec l'activation et la répression de l'expression des gènes). Les résultats de cette étude montrent que les deux marques sont impactées par la MT dans l'hypothalamus, avec un effet prépondérant sur la MPTH H3K4me3, pour laquelle près de 800 régions différentiellement enrichies ont pu être identifiées à 35 jours d'âge entre poulets MT et contrôles (David *et al.*, 2019b). La fonction des gènes à proximité de ces régions a été analysée et suggère que ces marques pourraient contribuer à programmer la réponse d'un certain nombre de gènes en lien avec le métabolisme des poulets. Ainsi, la MT pourrait induire une reprogrammation épigénétique de l'expression de certains gènes contrôlant des processus métaboliques liés à la thermorégulation. Ces changements épigénétiques seraient maintenus au cours de la croissance du poulet permettant une réponse métabolique adaptée en cas d'exposition ultérieure à la chaleur (figure 1). Cette hypothèse est corroborée par des études montrant que plusieurs marques épigénétiques sont impliquées dans la réponse à un traitement thermique post-natal (3 jours après éclosion) lors de l'établissement du contrôle thermique dans le cerveau (Yossifoff *et al.*, 2008 ; Kislouk *et al.*, 2010).

Chez les autres espèces aviaires pour lesquelles des protocoles de MT ont été étudiés, les mécanismes sont pour l'heure encore inexplorés. Cependant, plusieurs indices suggèrent que des mécanismes épigénétiques pourraient être également impliqués. Chez le canard, il a été montré que la MT affecte le niveau d'expression génique des enzymes de méthylation, ce qui suggère que la température d'incubation peut influencer la méthylation de l'ADN chez cette espèce au cours du développement précoce (Yan *et al.*, 2015).

Il est à noter que l'exposition des œufs à de basses températures d'incubation affecte également la physiologie, le comportement, le métabolisme, la santé et le bien-être des poussins

et des poulets (Shinder *et al.*, 2011 ; Nyuiadzki *et al.*, 2020). Cependant, les mécanismes épigénétiques associés aux expositions à plus basse température n'ont pas encore été explorés.

### ■ 2.3. Phénomènes transgénérationnels

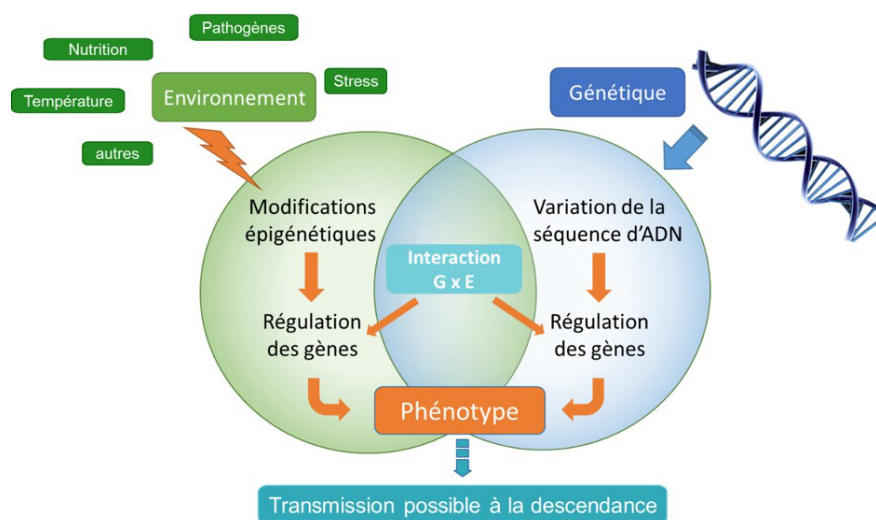
L'hypothèse d'un mécanisme de transmission non-génétique d'un effet de l'environnement fait l'objet d'une grande attention grâce à l'avènement de l'épigénétique, tout en restant controversée car il n'existe actuellement que peu d'études qui fournissent des indications claires sur les mécanismes en jeu chez les vertébrés, contrairement aux études réalisées sur un grand nombre de générations chez le nématode *C. Elegans* par exemple (Minkina & Hunter, 2018). C'est une question sociétale importante, car il semble que les animaux ne transmettent pas que leur capital génétique à leur descendance (Miska & Ferguson-Smith, 2016 ; David *et al.*, 2019a). En effet, ils pourraient aussi transmettre des facteurs non-génétiques, caractéristiques acquises par ce qu'ils ingèrent (alimentation, médicaments...), ce qu'ils respirent, ce qu'ils font (activité physique...) ou encore ce qu'ils vivent (stresseurs, rayonnements...). On utilise en général le terme « intergénérationnel » pour les transmissions entre parents et descendants, et « transgénérationnel » pour les phénomènes observés uniquement à partir de la première génération non directement exposée au stimulus, même à l'état de gamète. Il faut donc attendre la troisième génération pour une transmission « transgénérationnelle » à partir d'une mère gestante par exemple : l'embryon porté par la mère ainsi que la génération suivante – déjà présente en tant que cellules germinales primordiales dans l'embryon – sont directement exposés au stimulus (le stimulus touchant également l'embryon et ses cellules germinales). Les mécanismes épigénétiques pourraient constituer l'un des vecteurs de cette transmission.

Chez l'animal de rente, la compréhension des mécanismes par lesquels les modifications épigénétiques transmettent cette information est

essentielle pour anticiper l'impact des pratiques d'élevage sur les descendants, et aiderait au développement de stratégies innovantes permettant d'améliorer la santé, le bien-être et les performances sur le long terme. En outre, identifier les marques épigénétiques transmissibles d'origine environnementale permettrait d'ouvrir de nouvelles perspectives en sélection : tenir compte des facteurs génétiques et non génétiques peut améliorer l'estimation du potentiel transmissible d'un futur reproducteur.

Cependant, de par la diversité des modes d'élevage, des conditions environnementales et, surtout, à cause de la difficulté à discerner les parts génétique et non génétique dans la construction des phénotypes des animaux de rente, cette question est très difficile à appréhender. Il existe donc peu d'études réellement transgénérationnelles, en particulier chez les oiseaux, où la première à avoir démontré un effet transgénérationnel concerne la caille japonaise (Leroux *et al.*, 2017). Deux « épilignées » de cailles ont été produites (populations issues des mêmes fondateurs, de même fond génétique, mais qui diffèrent sur le plan épigénétique) : avant l'incubation, de la génistéine a été injectée (épilignée traitée) ou non (épilignée contrôle) dans les œufs. La génistéine est un phyto-œstrogène naturel présent dans le soja, notamment modificateur de la méthylation de l'ADN (Silva *et al.*, 2019). Après trois générations parallèles de reproduction, sans autre injection, des mesures phénotypiques ont révélé plusieurs résultats intéressants. En effet, la comparaison des performances entre les descendants issus des épilignées traitée et non traitée montre, entre autres, une diminution du poids corporel, une augmentation du poids de gras abdominal et un âge au premier œuf retardé chez les descendants de la lignée traitée. Des caractères de comportement ont également été impactés. Les différences génétiques entre épilignées ayant été minimisées grâce à un dispositif de croisements permettant d'équilibrer les origines génétiques des fondateurs, les différences observées sont probablement dues, au moins en par-

**Figure 2.** Interaction entre génétique et environnement dans la construction des phénotypes.



G : Génétique ; E : Environnement.

tie, à une transmission épigénétique transgénérationnelle. Pour mieux caractériser la transmission transgénérationnelle des effets de l'environnement, des données de méthylation de l'ADN issues d'échantillons de sang de cailles japonaises de la 3<sup>e</sup> génération sont en cours d'analyse (Cerutti *et al.*, 2023). Ces données ont été générées par deux méthodes de séquençage tout génome sur les mêmes individus : WGBS (*Whole Genome Bisulfite Sequencing*, lectures courtes) et ONT (*Oxford Nanopore Technologies*, lectures longues). Grâce à l'ensemble de ces données, une analyse préliminaire de méthylation différentielle réalisée par comparaison des deux épilignées (epi - / epi +) semble confirmer l'existence d'une transmission transgénérationnelle des effets de la génistéine sur le méthylome des cailles (Cerutti *et al.*, 2023).

Plus récemment, une étude a été menée pour étudier les effets de la MT sur sept générations de cailles japonaises (Vitorino Carvalho *et al.*, 2023). Dans cette étude, les effets multigénérationnels (répétition de la MT) et transgénérationnels (persistance des effets chez les grand-descendants suite à l'arrêt du traitement) ont été étudiés. Ces travaux montrent que la MT a un effet négatif sur le poids des cailles et de leurs œufs pondus qui semble apparaître ou croître avec l'âge (quatre ou cinq semaines post-éclo-

sion) au fur et à mesure que le traitement est répété au fil des générations. En outre, l'étude a montré que ces effets sont transmis de manière transgénérationnelle, et que les effets sont partiellement réversibles en fonction de l'âge et du sexe observé, à partir de 3 générations consécutives incubées sans MT après la première observation de l'effet transgénérationnel (Vitorino Carvalho *et al.*, 2023).

Des effets positifs de la MT ont par ailleurs pu être observés sur la survie des cailleaux soumis à un coup de chaleur quelques jours après l'éclosion, mais ceux-ci ne semblent pas être transgénérationnels (Vitorino Carvalho *et al.*, 2023).

Globalement ces résultats renforcent l'hypothèse de mécanismes épigénétiques de la MT chez la caille japonaise (les effets épigénétiques étant par nature potentiellement transmissibles et réversibles), bien que les mécanismes moléculaires soient pour l'heure encore inconnus. On observe donc une transmission entre générations des effets de l'environnement d'incubation. Cette observation met en évidence les limites de l'utilisation systématique de protocoles de programmation des phénotypes, dont les effets bénéfiques au sein d'une génération pourraient être contrebalancés par d'autres effets à plus long terme si les protocoles sont appliqués à chaque génération.

### 3. Épigenétique, génétique et interactions génotype x environnement

Les animaux d'élevage sont confrontés à de multiples contraintes au cours de leur vie et doivent s'adapter à différentes perturbations liées à leur environnement d'élevage, telles que des transitions alimentaires, des variations climatiques ou la présence de pathogènes. Ces événements potentiellement stressants peuvent avoir un effet important sur la production, la santé et le bien-être, dont l'ampleur varie selon les individus, notamment en fonction de leur génotype (Nauta *et al.*, 2006 ; Cardoso & Tempelman, 2012). Au cours des dernières décennies, la sélection génétique a contribué à augmenter considérablement les performances des animaux : entre les années 1960 et les années 2000, l'augmentation a été considérable tant chez les poulets de chair que chez les poules pondeuses, avec un gain de 30 % du poids de carcasse en poulet de chair et de près de 30 % de la production d'œufs en poule pondeuse (Thornton, 2010). Le modèle d'évaluation génétique décompose le phénotype en effets génétiques (G) et environnementaux (E). Du fait d'une certaine standardisation des conditions environnementales intra-race, le modèle suppose le plus souvent l'absence d'interaction génotype-environnement. Cependant, du fait du changement climatique, de la transition agroécologique et des nouvelles demandes sociétales, les animaux vont être élevés dans des environnements plus fluctuants (par exemple l'élevage de plein air) et faire face à une plus grande variabilité de leur alimentation, fluctuations auxquelles ils devront s'adapter. Il est donc souhaitable de mieux comprendre la composante G x E pour être en mesure de sélectionner des génotypes mieux adaptés (figure 2).

#### ■ 3.1. Épigenétique et génétique

##### a. La génétique influence l'épigenétique

Il est désormais bien établi que les polymorphismes de l'ADN peuvent affecter les marques épigénétiques (Bell *et al.*, 2011 ; Do *et al.*, 2017). Par

exemple, chez la poule, il a été montré récemment dans un tissu, le foie, qu'environ 30 % des ARN longs non-codants (lncRNA) annotés chez la poule avaient leur expression significativement associée à au moins un variant génétique (Jehl *et al.*, 2021). Sur une étude portant sur 49 tissus humains et 838 individus, cette proportion de gènes lncRNA régulés génétiquement dans au moins un tissu dépassait les 65 % ; dans chaque tissu, environ 50 % des lncRNA étaient génétiquement régulés (de Goede *et al.*, 2021). De même, jusqu'à 80 % de la variation de la méthylation de l'ADN peut être expliquée par le génotype (Gertz *et al.*, 2011). Une étude chez l'homme a démontré que la méthylation CpG était parfois significativement associée avec des polymorphismes génétiques distants des sites régulés (Lemire *et al.*, 2015). Do *et al.* (2017) ont passé en revue de nombreuses études révélant l'existence d'une grande variabilité épigénétique d'origine génétique. Un mécanisme expliquant l'influence des génotypes sur l'état épigénétique est le fait que la séquence d'ADN, à des sites de liaison spécifiques, peut affecter la liaison des facteurs de transcription, certains de ces facteurs de transcription étant capables de modifier le niveau de méthylation de l'ADN à proximité (Feldmann *et al.*, 2013). Enfin, la méthylation de l'ADN est absente dès qu'un polymorphisme nucléotidique détruit un site CpG, ce qui peut avoir un effet similaire à une déméthylation de ce site.

##### b. L'épigenétique influence la génétique

D'un autre côté, les taux de mutation peuvent également être affectés par les états épigénétiques : les dinucléotides CpG ont un taux de mutation environ 12 fois plus élevé que les autres types de transition, car les méthylcytosines sont plus susceptibles de muter que les bases non méthylées (Sved & Bird, 1990). Le contenu en CpG peut même affecter le taux de mutation des non-CpG (Walser & Furano, 2010). Par ailleurs, plus généralement, des associations entre la structure de la chromatine et les taux de mutation ont été rapportées (Makova & Hardison, 2015). Ainsi, les expositions environnementales pourraient non seulement exercer une pression de sélection sur des

allèles préexistants, mais aussi jouer un rôle « direct » sur les polymorphismes de l'ADN, même si les études actuellement publiées reposent sur des corrélations, non démonstratives d'une action causale. Ces phénomènes, lorsqu'ils sont déclenchés par l'environnement depuis des générations via des marques épigénétiques conduisant à des modifications génétiques, ont été appelés « assimilation mutationnelle facilitée par l'épigénétique » (Danchin *et al.*, 2019).

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

#### ■ 3.2. Interactions G x E

Lorsque l'effet d'une variation d'environnement sur le phénotype, diffère en fonction du génotype, il existe une interaction génotype-environnement. Les environnements peuvent être différents en termes de facteurs biotiques (concentration d'hormones, stades de développement ou physiologiques, maladies...) ou abiotiques (température, exposition aux contaminants chimiques...). Ces interactions peuvent modifier le classement, en fonction des performances, de différents individus lorsqu'ils sont exposés à différents environnements (Haldane, 1946).

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

Comme décrit par Lillehammer *et al.* (2009) chez les bovins laitiers, les



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

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

Les mécanismes moléculaires expliquant ces interactions G x E peuvent mettre en jeu des marques épigénétiques. Chez la souris, il a par exemple été montré que le niveau de méthylation de l'ADN au niveau d'un CpG spécifique expliquait pourquoi un régime pauvre en protéines au cours du développement pouvait induire une baisse de poids chez les souris adultes, qui dépend du génotype individuel : le poids au sevrage des souris exposées à une restriction protéique prénatale était inversement lié au niveau de méthylation d'un CpG spécifique, mais uniquement pour les animaux porteurs de l'allèle A à une position génomique particulière, la méthylation de ce site

n'étant pas affectée par l'environnement pour les animaux porteurs de l'allèle C. Cette réponse épigénétique à l'environnement, en interaction avec la génétique, est corrélée avec les résultats transcriptionnels et phénotypiques (Holland *et al.*, 2016). Quelques études ont analysé l'épigénome en tant que médiateur de l'interaction G x E à l'échelle du génome : chez l'homme, 1 423 régions dont les niveaux de méthylation étaient très variables entre les individus ont été observées sur des échantillons de cordon ombilical de 237 bébés (Teh *et al.*, 2014). Alors que les niveaux de méthylation de 25 % de ces régions étaient expliqués par le génotype, 75 % étaient expliqués par l'interaction entre le génotype et l'environnement prénatal (âge maternel, indice de masse corporelle, tabagisme, dépression...). Ces résultats ont été récemment confirmés dans une étude plus large incluant 2 365 nouveau-nés (Czamara *et al.*, 2019). L'association de la variabilité génétique avec l'environnement prénatal est donc ici le meilleur prédicteur de la variabilité de la méthylation de l'ADN.

Chez le poisson, Lallias *et al.* (2021) ont utilisé plusieurs lignées isogéniques (sans variabilité génétique) de truite arc-en-ciel pour étudier les différences dans l'impact des variations environnementales sur la méthylation de l'ADN (Lallias *et al.*, 2021). En incubant des œufs à deux températures différentes (11 °C et 16 °C), ils ont montré que l'ampleur des modifications des profils de méthylation de l'ADN induites par l'environnement dépendait du fond génétique.

Décrypter la contribution des effets épigénétiques aux interactions G x E est donc un domaine de recherche prometteur, non seulement pour la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués, mais aussi pour ses applications possibles en productions animales.

### ■ 3.3. Importance en sélection

Les sélectionneurs sont donc confrontés à la question de savoir comment gérer ces possibles changements de

classement de leurs lignées en fonction de l'environnement : est-il préférable de sélectionner les meilleurs animaux dans un environnement donné en prenant le risque que leurs performances soient fortement modifiées si les conditions environnementales changent, ou est-il préférable de sélectionner des animaux aux performances plus modestes mais plus plastiques et plus robustes, c'est-à-dire plus stables sur une grande variété d'environnements ?

Dans le cas des volailles dont les élevages de sélection et de production sont structurés en schéma pyramidal (peu de reproducteurs pour de très nombreux animaux produits, après plusieurs étages de croisements successifs), si l'importance de l'interaction G x E est assez limitée pour les lignées en sélection qui sont élevées dans des conditions standardisées, elle devient pertinente pour les animaux en production, qui sont issus des croisements des lignées en sélection et qui sont élevés dans différentes parties du monde aux climats et systèmes d'élevage variés. C'est également le cas pour les productions alternatives (bio, label), qui sont élevées avec un accès extérieur, alors que les reproducteurs sont souvent élevés dans des bâtiments fermés. La quantification de l'interaction entre génétique et environnement devient donc nécessaire, notamment pour fournir des reproducteurs pouvant produire des individus capables d'exprimer des performances optimales dans une large gamme d'environnements de production. Pour y parvenir, une stratégie consisterait à prendre en compte les performances en production des individus croisés dans l'amélioration génétique des lignées pures (Esfandyari *et al.*, 2016 ; Duenk *et al.*, 2019). Par ailleurs, l'adaptation des animaux pendant une génération devrait conduire à une meilleure performance de la descendance finale grâce à la transmissibilité des effets de l'environnement par des voies épigénétiques. L'étude de la variabilité épigénétique à grande échelle – l'un des objectifs du projet européen GEroNIMO (<https://www.geronimo-h2020.eu/>) –, notamment par l'analyse d'un même fond génétique dans différents environnements, devrait nous amener à mieux

prédire les effets de l'environnement. Ces avancées devraient donc, à terme, permettre d'optimiser les conditions de production, voire d'améliorer la sélection pour produire des animaux commerciaux mieux adaptés à différents environnements de production.

Il est donc nécessaire de démêler l'impact de l'environnement sur la variation phénotypique, largement médiée par les interactions entre les composants génétiques et non génétiques, pour atteindre l'objectif ultime d'une meilleure prédiction du phénotype d'un animal. Estimer et incorporer les effets épigénétiques dans les modèles de prédiction phénotypique en améliorera la précision. Utiliser de nouvelles connaissances sur la transmission des marques épigénétiques apposées en réponse à l'environnement permettra d'améliorer l'estimation de la valeur transmissible d'un reproducteur. Le progrès « génétique » pourrait alors être accéléré, en particulier pour les caractères peu héréditaires pour lesquels les modèles actuels ne considèrent qu'une partie de la variabilité phénotypique.

## Conclusion

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

Le transfert de ces connaissances vers les entreprises de sélection permettrait une évaluation précise des effets épigénétiques grâce à des analyses sur de grandes populations. Ceci nécessite le développement de nouvelles méthodes de caractérisation de l'épigénome, compatibles avec une utilisation à grande échelle. Comme la sélection génomique il y a quelques années, l'apport de la recherche épigénétique pourrait contribuer à des systèmes de production plus efficaces et plus durables en aviculture.

## Remerciements

Les données récentes ont été obtenues dans le cadre de trois thèses. La thèse de Chloé Cerutti est financée par la région Occitanie et le département de Génétique Animale (INRAE, 2020-2023). La thèse de Charlotte Andrieux a été financée par le comité départemental des Landes (CD40, 2019-2022). La thèse d'Angélique Petit a été financée par l'université de Tours (2020-2023).

## Références

- Aigueperse, N., Calandreau, L., & Bertin, A. (2013). Maternal diet influences offspring feeding behavior and fearfulness in the precocial chicken. *PLoS One*, 8(10), e77583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077583>
- Alabduljabbar, S., Zaidan, S. A., Lakshmanan, A. P., & Terranegra, A. (2021). Personalized nutrition approach in pregnancy and early life to tackle childhood and adult non-communicable diseases. *Life (Basel)*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/life11060467>
- Anderson, O. S., Sant, K. E., & Dolinoy, D. C. (2012). Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *The Journal of Nutrition Biochemistry*, 23(8), 853-859. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.03.003>
- Ayansola, H., Liao, C., Dong, Y., Yu, X., Zhang, B., & Wang, B. (2021). Prospect of early vascular tone and satellite cell modulations on white striping muscle myopathy. *Poultry Science*, 100(3), 100945. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.12.042>
- Baéza, E., Chartrin, P., Bordeau, T., Lessire, M., Thoby, J.-M., Gigaud, V., Blanchet, M., Alinier, L., & Leterrier, C. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acids provided during embryonic development improve the growth performance and welfare of Muscovy ducks (*Cairina moschata*). *Poultry Science*, 96(9), 3176-3187. <https://doi.org/10.3382/ps/pep147>
- Bell, J. T., Pai, A. A., Pickrell, J. K., Gaffney, D. J., Pique-Regi, R., Degner, J. F., Gilad, Y., & Pritchard, J. K. (2011). DNA methylation patterns associate with genetic and gene expression variation in HapMap cell lines. *Genome Biology*, 12(1), R10. <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-1-r10>
- Bergoug, H., Guinebretiere, M., Tong, Q., Roulston, N., Romanini, C. E., Exadaktylos, V., Berckmans, D., Garain, P., Demmers, T. G. M., McGonnell, I. M., Bahr, C., Burel, C., Eterradossi, N., & Michel, V. (2013). Effect of transportation duration of 1-day-old chicks on postplacement production performances and pododermatitis of broilers up to slaughter age. *Poultry Science*, 92(12), 3300-3309. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03118>
- Bernabucci, U., Biffani, S., Buggiotti, L., Vitali, A., Lacetera, N., & Nardone, A. (2014). The effects of heat stress in Italian Holstein dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 97(1), 471-486. <https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.2013-6611>
- Bodin, L., Sécula, A., Chapuis, H., Cornuez, A., Lessire, M., Cobo, E., Marie-Louise, S., Bonnefont, C. M. D., Barrieu, J., Mercierand, F., Bravo, C., Manse, H., Le Bourhis, M. C., Martin, X., Pitel, F., Brun, J.-M., & Morisson, M. (2019). Dietary methionine deficiency reduces laying performances of female common ducks and impacts traits of interest of their male ducklings. *Poultry Science*, 98(11), 5590-5600. <https://doi.org/10.3382/ps/pez315>
- Bodin, L., Secula, A., Chapuis, H., Cornuez, A., Bernadet, M.-D., Cobo, E., Barrieu, J., Manse, H., Lessire, M., Mercierand, F., Le Bourhis, M.-H., Brun, J.-M., Martin, X., Bonnefont, C. M. D., & Morisson, M. (2022). *Programmation nutritionnelle du métabolisme hépatique chez le canard mulard : Données zootechniques* Quatorzièmes Journées de la Recherche Avicole et Palmipèdes à Foie Gras, Tours. <https://hal.inrae.fr/hal-03903802>
- Cardoso, F. F., & Tempelman, R. J. (2012). Linear reaction norm models for genetic merit prediction of Angus cattle under genotype by environment interaction. *Journal of Animal Science*, 90(7), 2130-2141. <https://doi.org/10.2527/jas.2011-4333>
- Cerutti, C., Leroux, S., Gourichon, D., Labrune, Y., David, I., Zerjal, T., Coustham, V., Devailly, G., & Pitel, F. (2022). Short communication: Effects of in-ovo injection of endocrine disruptors and methyltransferase inhibitor on quail growth and egg-laying performances. *Animal*, 16(3), 100464. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2022.100464>
- Cerutti, C., Leroux, S., Terzian, P., Lledo, J., Gourichon, D., Hubert, J.-N., Labrune, Y., Serre, R. F., Vandecasteele, C., Klopp, C. C., Lampietro, C., Gaspin, C., Milan, D., Donnadieu, C., Coustham, V., Pitel, F., & Devailly, G. (2023). *Transgenerational epigenetics in quail: whole genome DNA methylation analysis*. Epigenetic Inheritance: Impact for Biology and Society, Zurich, Switzerland. <https://hal.inrae.fr/hal-04212971>

- Chen, Q., Yan, W., & Duan, E. (2016). Epigenetic inheritance of acquired traits through sperm RNAs and sperm RNA modifications. *Nature reviews. Genetics*, 17(12), 733-743. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.106>
- Cherian, G. (2011). Essential fatty acids and early life programming in meat-type birds. *World's Poultry Science Journal*, 67(4), 599-614. <https://doi.org/10.1017/S0043933911000705>
- Coustham, V., Andrieux, C., Collin A., David I., Demars, J., Houssier, M., Lagarrigue S., Métayer-Coustard, S., Mignon-Grasteau, S., Petit A., Vitorino Carvalho, A., Zerjal, T., Pitel, F. (2022). *L'épigénétique à l'interface entre l'environnement et l'ADN : quelle importance pour les pratiques d'élevage et les méthodes de sélection ?* 14<sup>e</sup> Journées de la Recherche Avicole et Palmipèdes à Foie Gras, Tours, 236-245. <https://hal.inrae.fr/hal-03616157>
- Czamara, D., Eraslan, G., Page, C. M., Lahti, J., Lahti-Pulkkinen, M., Hämäläinen, E., Kajantie, E., Laivuori, H., Villa P. M., Reynolds, R. M., Nystad, W., Häberg, S. E., London, S. J., O'Donnell K. J., Garg, E., Meaney M. J., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Buss, C., ... Binder, E. B. (2019). Integrated analysis of environmental and genetic influences on cord blood DNA methylation in new-borns. *Nature Communications*, 10(1), 2548. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10461-0>
- Danchin, E., Pocheville, A., Rey, O., Pujol, B., & Blanchet, S. (2019). Epigenetically facilitated mutational assimilation: epigenetics as a hub within the inclusive evolutionary synthesis. *Biological Reviews*, 94(1), 259-282. <https://doi.org/10.1111/brv.12453>
- David, S.-A., Mersch, M., Foissac, S., Collin, A., Pitel, F., & Coustham, V. (2017). Genome-Wide Epigenetic Studies in Chicken: A Review. *Epigenomes*, 1(3), 20. <https://www.mdpi.com/2075-4655/1/3/20>
- David, I., Canario, L., Combes, S., & Demars, J. (2019a). Intergenerational Transmission of Characters Through Genetics, Epigenetics, Microbiota, and Learning in Livestock. *Frontiers in Genetics*, 10, 1058. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01058>
- David, S.-A., Vitorino Carvalho, A., Gimonet, C., Brionne, A., Hennequet-Antier, C., Piegu, B., Crochet, S., Couroussé, N., Bordeau, T., Bigot, Y., Collin, A., & Coustham, V. (2019b). Thermal Manipulation During Embryogenesis Impacts H3K4me3 and H3K27me3 Histone Marks in Chicken Hypothalamus. *Frontiers in Genetics*, 10, 1207. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01207>
- de Goede, O. M., Nachun, D. C., Ferraro, N. M., Gloude-mans, M. J., Rao, A. S., Smail, C., ... Montgomery, S. B. (2021). Population-scale tissue transcriptomics maps long non-coding RNAs to complex disease. *Cell*, 184(10), 2633-2648. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.050>
- Di Criscio, M., Lodahl, J. E., Stamatakis, A., Kitraki, E., Bakoyiannis, I., Repouskou, A., ... Rüegg, J. (2023). A human-relevant mixture of endocrine disrupting chemicals induces changes in hippocampal DNA methylation correlating with hyperactive behavior in male mice. *Chemosphere*, 313, 137633. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137633>
- Do, C., Shearer, A., Suzuki, M., Terry, M. B., Gelernter, J., Grealley, J. M., & Tycko, B. (2017). Genetic-epigenetic interactions in cis: a major focus in the post-GWAS era. *Genome Biology*, 18(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1250-y>
- Donohoe, D. R., & Bultman, S. J. (2012). Metaboloepigenetics: interrelationships between energy metabolism and epigenetic control of gene expression. *Journal of Cellular Physiology*, 227(9), 3169-3177. <https://doi.org/10.1002/jcp.24054>
- Duenk, P., Calus, M. P. L., Wientjes, Y. C. J., Breen, V. P., Henshall, J. M., Hawken, R., & Bijma, P. (2019). Estimating the purebred-crossbred genetic correlation of body weight in broiler chickens with pedigree or genomic relationships. *Genetics Selection Evolution*, 51(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12711-019-0447-9>
- Esfandiyari, H., Bijma, P., Henryon, M., Christensen, O. F., & Sørensen, A. C. (2016). Genomic prediction of crossbred performance based on purebred Landrace and Yorkshire data using a dominance model. *Genetics Selection Evolution*, 48(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12711-016-0220-2>
- Feeney, A., Nilsson, E., & Skinner, M. K. (2014). Epigenetics and transgenerational inheritance in domesticated farm animals. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 5(1), 48. <https://doi.org/10.1186/2049-1891-5-48>
- Feil, R., & Fraga, M. F. (2012). Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature reviews. Genetics*, 13(2), 97-109. <https://doi.org/10.1038/nrg3142>
- Feldmann, A., Ivanek, R., Murr, R., Gaidatzis, D., Burger, L., & Schübeler, D. (2013). Transcription factor occupancy can mediate active turnover of DNA methylation at regulatory regions. *PLOS Genetics*, 9(12), e1003994-e1003994. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003994>
- Friggens, N. C., Blanc, F., Berry, D. P., & Puillet, L. (2017). Review: Deciphering animal robustness. A synthesis to facilitate its use in livestock breeding and management. *Animal*, 11(12), 2237-2251. <https://doi.org/10.1017/S175173111700088X>
- Gao, T., Zhao, M., Zhang, L., Li, J., Yu, L., Lv, P., & Zhou, G. (2017). Effect of in ovo feeding of L-arginine on the hatchability, growth performance, gastrointestinal hormones, and jejunal digestive and absorptive capacity of posthatch broilers. *Journal of Animal Science*, 95(7), 3079-3092. <https://doi.org/10.2527/jas.2016.0465>
- Gertz, J., Varley, K. E., Reddy, T. E., Bowling, K. M., Pauli, F., Parker, S. L., & Myers, R. M. (2011). Analysis of DNA Methylation in a Three-Generation Family Reveals Widespread Genetic Influence on Epigenetic Regulation. *PLOS Genetics*, 7(8), e1002228. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002228>
- Grandjean, V., Fourré, S., De Abreu, D. A., Derieppe, M. A., Remy, J. J., & Rassoulzadegan, M. (2015). RNA-mediated paternal heredity of diet-induced obesity and metabolic disorders. *Scientific Reports*, 5, 18193. <https://doi.org/10.1038/srep18193>
- Haldane, J. B. S. (1946). The interaction of Nature and Nurture. *Annals of Eugenics*, 13(1), 197-205. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1946.tb02358.x>
- Hanson, M.A. & Gluckman, P. D. (2014). (2014). Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiological Reviews*, 94(4), 1027-1076. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2013>
- Havenstein, G. B., Ferket, P. R., & Qureshi, M. A. (2003). Growth, livability, and feed conversion of 1957 versus 2001 broilers when fed representative 1957 and 2001 broiler diets. *Poultry Science*, 82(10), 1500-1508. <https://doi.org/10.1093/ps/82.10.1500>
- Hayes, B. J., Bowman, P. J., Chamberlain, A. J., Savin, K., van Tassell, C. P., Sonstegard, T. S., & Goddard, M. E. (2009). A validated genome wide association study to breed cattle adapted to an environment altered by climate change. *PLoS One*, 4(8), e6676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006676>
- Ho, D. H., Reed, W. L., & Burggren, W. W. (2011). Egg yolk environment differentially influences physiological and morphological development of broiler and layer chicken embryos. *Journal of Experimental Biology*, 214(Pt 4), 619-628. <https://doi.org/10.1242/jeb.046714>
- Holland, M. L., Lowe, R., Caton, P. W., Gemma, C., Carbajosa, G., Danson, A. F., Carpenter A. A. M., Loche E., Ozanne S., & Rakan, V. K. (2016). Early-life nutrition modulates the epigenetic state of specific rDNA genetic variants in mice. *Science*, 353(6298), 495-498. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7040>
- Hou, Z., Sun, Q., Hu, Y., Yang, S., Zong, Y., & Zhao, R. (2018). Maternal betaine administration modulates hepatic type 1 iodothyronine deiodinase (Dio1) expression in chicken offspring through epigenetic modifications. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B*, 218, 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2018.01.008>
- Hu, Y., Sun, Q., Li, X., Wang, M., Cai, D., Li, X., & Zhao, R. (2015). In Ovo injection of betaine affects hepatic cholesterol metabolism through epigenetic gene regulation in newly hatched chicks. *PLoS One*, 10(4), e0122643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122643>
- Hu, Y., Feng, Y., Ding, Z., Lv, L., Sui, Y., Sun, Q., Abobaker H., Cai D., & Zhao, R. (2020). Maternal betaine supplementation decreases hepatic cholesterol deposition in chicken offspring with epigenetic modulation of SREBP2 and CYP7A1 genes. *Poultry Science*, 99(7), 3770. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.06.002>
- Hynd, P. I., Weaver, S., Edwards, N. M., Heberle, N. D., & Bowling, M. (2016). Developmental programming: a new frontier for the poultry industry? *Animal Production Science*, 56(8), 1233-1238. <https://doi.org/https://doi.org/10.1071/AN15373>



- Jehl, F., Degalez, F., Bernard, M., Lecerf, F., Lagoutte, L., Désert, C., . . . Lagarrigue, S. (2021). RNA-Seq data for reliable SNP detection and genotype calling: interest for coding variant characterization and cis-regulation analysis by allele-specific expression in livestock species. *Frontiers in Genetics*, 12, 655707. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.655707>
- Jha, R., Singh, A. K., Yadav, S., Berrococo, J. F. D., & Mishra, B. (2019). Early nutrition programming (in ovo and post-hatch feeding) as a strategy to modulate gut health of poultry. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 82. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00082>
- Jones, P. A. (2012). Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature reviews. Genetics*, 13(7), 484-492. <https://doi.org/10.1038/nrg3230>
- Kadam, M. M., Barekatain, M. R., Bhanja, S. K., & Ijji, P. A. (2013). Prospects of in ovo feeding and nutrient supplementation for poultry: the science and commercial applications—a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(15), 3654-3661. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6301>
- Kalantar, M., Hosseini, S. M., Hosseini, M. R., Kalantar, M. H., Farmanullah, & Yang, L. G. (2019). Effects of in ovo injection of coenzyme Q10 on hatchability, subsequent performance, and immunity of broiler chickens. *BioMed Research International*, 2019, 7167525. <https://doi.org/10.1155/2019/7167525>
- Kislouk, T., Ziv, M., & Meiri, N. (2010). Epigenetic control of translation regulation: alterations in histone H3 lysine 9 post-translation modifications are correlated with the expression of the translation initiation factor 2B (Eif2b5) during thermal control establishment. *Developmental Neurobiology*, 70(2), 100-113. <https://doi.org/10.1002/dneu.20763>
- Lagarrigue, S., Lorthiois, M., Degalez, F., Gilot, D., & Derrien, T. (2021). LncRNAs in domesticated animals: from dog to livestock species. *Mammalian Genome*. <https://doi.org/10.1007/s00335-021-09928-7>
- Lallias, D., Bernard, M., Ciobotaru, C., Dechamp, N., Labbe, L., Goardon, L., Le Calvez J.-M. Bideau M., Fricot A., Prézélin A., Charles M., Moroldo M., Cousin X., Bouchez O., Roulet A., Quillet E., & Dupont-Nivet, M. (2021). Sources of variation of DNA methylation in rainbow trout: combined effects of temperature and genetic background. *Epigenetics*, 16(9), 1031-1052. <https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1834924>
- Lee, J., Hyeon, D. Y., & Hwang, D. (2020). Single-cell multiomics: technologies and data analysis methods. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(9), 1428-1442. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0420-2>
- Lemire, M., Zaidi, S. H. E., Ban, M., Ge, B., Aïssi, D., Germain, M., Kassam I., Wang M., Zanke B. W., Gagnon F., Morange P.-E., Trégouët D.-A., Wells P.-S., Sawcer S., Gallinger S., Pastinen T., & Hudson, T. J. (2015). Long-range epigenetic regulation is conferred by genetic variation located at thousands of independent loci. *Nature communications*, 6(1), 6326. <https://doi.org/10.1038/ncomms7326>
- Leroux, S., Gourichon, D., Leterrier, C., Labrune, Y., Coustham, V., Rivière, S., Zerjal T., Coville J.-L., Morisson M., Minvielle F., & Pitel, F. (2017). Embryonic environment and transgenerational effects in quail. *Genetics Selection Evolution*, 49(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12711-017-0292-7>
- Li, S., Zhi, L., Liu, Y., Shen, J., Liu, L., Yao, J., & Yang, X. (2016). Effect of in ovo feeding of folic acid on the folate metabolism, immune function and epigenetic modification of immune effector molecules of broiler. *British Journal of Nutrition*, 115(3), 411-421. <https://doi.org/10.1017/S0007114515004511>
- Li, C., Ni, Y. Q., Xu, H., Xiang, Q. Y., Zhao, Y., Zhan, J. K., He J.-Y., Li S., & Liu, Y.-S. (2021). Roles and mechanisms of exosomal non-coding RNAs in human health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 383. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00779-x>
- Lillehammer, M., Hayes, B. J., Meuwissen, T. H. E., & Goddard, M. E. (2009). Gene by environment interactions for production traits in Australian dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 92(8), 4008-4017. <https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.2008-1484>
- Loyau, T., Métayer-Coustard, S., Berri, C., Crochet, S., Cailleau-Audouin, E., Sannier, M., Chartrin, P., Praud, C., Hennequet-Antier, C., Rideau, N., Couroussé, N., Mignon-Graстеau, S., Everaert, N., Duclos, M.-J., Yahav, S., Tesseraud, S., & Collin, A. (2014). Thermal manipulation during embryogenesis has long-term effects on muscle and liver metabolism in fast-growing chickens. *PLoS One*, 9(9), e105339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105339>
- Loyau, T., Bedrani, L., Berri, C., Métayer-Coustard, S., Praud, C., Coustham, V., Mignon-Graстеau, S., Duclos, M.-J., Tesseraud, S., Rideau, N., Hennequet-Antier, C., Everaert, N., Yahav, S., & Collin, A. (2015). Cyclic variations in incubation conditions induce adaptive responses to later heat exposure in chickens: a review. *Animal*, 9(1), 76-85. <https://doi.org/10.1017/S17517311144001931>
- Loyau, T., Hennequet-Antier, C., Coustham, V., Berri, C., Leduc, M., Crochet, S., Sannier, M., Duclos, M.-J., M., D. Mignon-Graстеau, S., Tesseraud, S., Brionne, A., Métayer-Coustard, S., Moroldo, M., Lecardonnell, J., Martin, P., Lagarrigue, S., Yahav, S., & Collin, A. (2016). Thermal manipulation of the chicken embryo triggers differential gene expression in response to a later heat challenge. *BMC Genomics*, 17, 329. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2661-y>
- Makova, K. D., & Hardison, R. C. (2015). The effects of chromatin organization on variation in mutation rates in the genome. *Nature reviews genetics*, 16(4), 213-223. <https://doi.org/10.1038/nrg3890>
- Mathur, P. K., & Horst, P. (1994). Genotype by environment interactions in laying hens based on relationship between breeding values of sires in temperate and tropical environments. *Poultry Science*, 73(12), 1777-1784. <https://doi.org/10.3382/ps.0731777>
- Melnik, B. C., Stremmel, W., Weiskirchen, R., John, S. M., & Schmitz, G. (2021). Exosome-Derived MicroRNAs of Human Milk and Their Effects on Infant Health and Development. *Biomolecules*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/biom11060851>
- Mersch, M., David, S.-A., Vitorino Carvalho, A., Foissac, S., Collin, A., Pitel, F., & Coustham, V. (2018). Apports du séquençage haut-débit sur la connaissance de l'épigénome aviaire. *INRA Productions Animales*, 31(4), 325-336. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2018.31.4.2372>
- Mignon-Graстеau, S., Juin, H., Bastianelli, D., Gomez, J., & Carré, B. (2010). Genetic parameters of digestibility of wheat- or corn-based diets in chickens. World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, 9, 2010-08-01/2010-08-06, Leipzig, Germany. [https://publications.cirad.fr/une\\_notice.php?dk=557051](https://publications.cirad.fr/une_notice.php?dk=557051)
- Minkina, O., & Hunter, C. P. (2018). Intergenerational transmission of gene regulatory information in *Caenorhabditis elegans*. *Trends in Genetics*, 34(1), 54-64. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.012>
- Miska, E. A., & Ferguson-Smith, A. C. (2016). Transgenerational inheritance: Models and mechanisms of non-DNA sequence-based inheritance. *Science*, 354(6308), 59-63. <https://doi.org/doi:10.1126/science.aaf4945>
- Morisson, M., Coustham, V., Fresard, L., Collin, A., Zerjal, T., Métayer-Coustard, Bodin, L., Minvielle, F., Brun, J.-S., & Pitel, F. (2017). Nutritional programming and effect of ancestor diet in birds. In *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics* (pp. np). Springer International Publishing. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01603246>
- Mulder, H. A., & Bijma, P. (2005). Effects of genotype x environment interaction on genetic gain in breeding programs. *Journal of Animal Science*, 83(1), 49-61. <https://doi.org/10.2527/2005.83149x>
- N'Dri A, L., Sellier, N., Tixier-Boichard, M., Beaumont, C., & Mignon-Graстеau, S. (2007). Genotype by environment interactions in relation to growth traits in slow growing chickens. *Genetics Selection Evolution*, 39(5), 513-528. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-39-5-513>
- Nakamura, M., Gao, Y., Dominguez, A. A., & Qi, L. S. (2021). CRISPR technologies for precise epigenome editing. *Nature Cell Biology*, 23(1), 11-22. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-00620-7>
- Nauta, W. J., Veerkamp, R. F., Brascamp, E. W., & Bovenhuis, H. (2006). Genotype by environment interaction for milk production traits between organic and conventional dairy cattle production in the Netherlands. *Journal of Dairy Science*, 89(7), 2729-2737. [https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72349-9](https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72349-9)
- Nyuiadz, D., Berri, C., Dusart, L., Travel, A., Meda, B., Bouvarel, I., Guilloteau, L. A., Chartrin, P., Coustham, V., Praud, C., Le Bihan-Duval, E., Tona, J. K., & Collin, A. (2020). Short cold exposures during incubation and postnatal cold temperature affect performance, breast meat quality, and welfare parameters in broiler chickens. *Poultry Science*, 99(2), 857-868. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.10.024>



- Peebles, E. D. (2018). *In ovo* applications in poultry: A review. *Poultry Science*, 97(7), 2322-2338. <https://doi.org/10.3382/ps/pey081>
- Piestun, Y., Shinder, D., Ruzal, M., Halevy, O., Brake, J., & Yahav, S. (2008). Thermal manipulations during broiler embryogenesis: effect on the acquisition of thermotolerance. *Poultry Science*, 87(8), 1516-1525. <https://doi.org/10.3382/ps.2008-00030>
- Rauw, W. M., & Gomez-Raya, L. (2015). Genotype by environment interaction and breeding for robustness in livestock. *Frontiers in Genetics*, 6, 310. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00310>
- Reed, W. L., & Clark, M. E. (2011). Beyond maternal effects in birds: responses of the embryo to the environment. *Integrative Comparative Biology*, 51(1), 73-80. <https://doi.org/10.1093/icb/icr032>
- Riggs, A. D., Martienssen, R. A., & Russo, V. E. A. (1996). *Epigenetic mechanisms of gene regulation – Introduction*, 32, Cold Spring Harbor Press, New-York, 692p. <http://lib.ugent.be/catalog/rug01:000443185>
- Romé, H., Varenne, A., Héroult, F., Chapuis, H., Alleno, C., Dehais, P., Vignal, A., Burlot, T., & Le Roy, P. (2015). GWAS analyses reveal QTL in egg layers that differ in response to diet differences. *Genetics Selection Evolution*, 47, 83. <https://doi.org/10.1186/s12711-015-0160-2>
- Roto, S. M., Kwon, Y. M., & Ricke, S. C. (2016). Applications of *in ovo* technique for the optimal development of the gastrointestinal tract and the potential influence on the establishment of its microbiome in poultry. *Frontiers in Veterinary Science*, 3, 63. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00063>
- Rozenboim, I., Piestun, Y., Mobarkey, N., Barak, M., Hoyzman, A., & Halevy, O. (2004). Monochromatic light stimuli during embryogenesis enhance embryo development and posthatch growth. *Poultry Science*, 83(8), 1413-1419. <https://doi.org/10.1093/ps/83.8.1413>
- Ruhl, R. (2007). Effects of dietary retinoids and carotenoids on immune development. *Proceedings of the Nutrition Society*, 66(3), 458-469. <https://doi.org/10.1017/S002966510600509X>
- Sécula, A., Bluy, L. E., Chapuis, H., Bonnet, A., Collin, A., Gress, L., Cornuez, A., Martin, X., Bodin, L., Bonnefont, C. M. D. & Morisson, M. (2022a). Maternal dietary methionine restriction alters hepatic expression of one-carbon metabolism and epigenetic mechanism genes in the ducklings. *BMC Genomics*, 23(1), 823. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-09066-7>
- Sécula, A., Chapuis, H., Collin, A., Bluy, L. E., Bonnet, A., Bodin, L., Gress, L., Cornuez, A., Martin, X., Bonnefont, C. M. D., & Morisson, M. (2022b). Maternal dietary methionine restriction alters the expression of energy metabolism genes in the duckling liver. *BMC Genomics*, 23(1), 407. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08634-1>
- Shinder, D., Ruzal, M., Giloh, M., Druyan, S., Piestun, Y., & Yahav, S. (2011). Improvement of cold resistance and performance of broilers by acute cold exposure during late embryogenesis. *Poultry Science*, 90(3), 633-641. <https://doi.org/10.3382/ps.2010-01089>
- Silva, L., Pinheiro-Castro, N., Novaes, G. M., Pascoal, G. F. L., & Ong, T. P. (2019). Bioactive food compounds, epigenetics and chronic disease prevention: Focus on early-life interventions with polyphenols. *Food Research International*, 125, 108646. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108646>
- Skene, P. J., & Henikoff, S. (2017). An efficient targeted nuclease strategy for high-resolution mapping of DNA binding sites. *Elife*, 6. <https://doi.org/10.7554/eLife.21856>
- Sun, Y. M., & Chen, Y. Q. (2020). Principles and innovative technologies for decrypting noncoding RNAs: from discovery and functional prediction to clinical application. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00945-8>
- Sved, J., & Bird, A. (1990). The expected equilibrium of the CpG dinucleotide in vertebrate genomes under a mutation model. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U S A*, 87(12), 4692-4696. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.12.4692>
- Taha-Abdelaziz, K., Hodgins, D. C., Lammers, A., Alkie, T. N., & Sharif, S. (2018). Effects of early feeding and dietary interventions on development of lymphoid organs and immune competence in neonatal chickens: A review. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 201, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.05.001>
- Teh, A. L., Pan, H., Chen, L., Ong, M. L., Dogra, S., Wong, J., . . . Holbrook, J. D. (2014). The effect of genotype and in utero environment on inter-individual variation in neonate DNA methylomes. *Genome Research*, 24(7), 1064-1074. <https://doi.org/10.1101/gr.171439.113>
- Thanabalan, A., & Kiarie, E. G. (2021). Influence of feeding omega-3 polyunsaturated fatty acids to broiler breeders on indices of immunocompetence, gastrointestinal, and skeletal development in broiler chickens. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 653152. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.653152>
- Thornton, P. K. (2010). Livestock production: recent trends, future prospects. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 365(1554), 2853-2867. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0134>
- Tirado-Magallanes, R., Rebbani, K., Lim, R., Pradhan, S., & Benoukraf, T. (2017). Whole genome DNA methylation: beyond genes silencing. *Oncotarget*, 8(3), 5629-5637. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13562>
- Uni, Z., & Ferket, R. P. (2004). Methods for early nutrition and their potential. *World's Poultry Science Journal*, 60(1), 101-111. <https://doi.org/10.1079/WPS20038>
- Uni, Z., Ferket, P. R., Tako, E., & Kedar, O. (2005). In ovo feeding improves energy status of late-term chicken embryos. *Poultry Science*, 84(5), 764-770. <https://doi.org/10.1093/ps/84.5.764>
- Veron, V., Marandel, L., Liu, J., Vélez, E. J., Lepais, O., Panserat, S., Skiba, S., & Seilliez, I. (2018). DNA methylation of the promoter region of bnp3 and bnp3l genes induced by metabolic programming. *BMC Genomics*, 19(1), 677. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5048-4>
- Vitorino Carvalho, A., Hennequet-Antier, C., Crochet, S., Bordeau, T., Couroussé, N., Cailleau-Audouin, E., Chartrin, P., Darras V. M., Zerjal, T., Collin, A., & Coustham, V. (2020). Embryonic thermal manipulation has short and long-term effects on the development and the physiology of the Japanese quail. *PLoS One*, 15(1), e0227700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227700>
- Vitorino Carvalho, A., Hennequet-Antier, C., Brionne, A., Crochet, S., Jimenez, J., Couroussé, N., Collin, A., & Coustham, V. (2021). Embryonic thermal manipulation impacts the postnatal transcriptome response of heat-challenged Japanese quails. *BMC Genomics*, 22(1), 488. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07832-7>
- Vitorino Carvalho, A., Hennequet-Antier, C., Rouger, R., Delaveau, J., Bordeau, T., Crochet, S., Couroussé, Nathalie., Pitel, F., Collin, A., & Coustham, V. (2023). Thermal conditioning of quail embryos has trans-generational and reversible long-term effects. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 14(1), 124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37784159/10.1186/s40104-023-00924-2>
- Walser, J. C., & Furano, A. V. (2010). The mutational spectrum of non-CpG DNA varies with CpG content. *Genome Research*, 20(7), 875-882. <https://doi.org/10.1101/gr.103283.109>
- Wei, X. J., Ni, Y. D., Lu, L. Z., Grossmann, R., & Zhao, R. Q. (2011). The effect of equol injection in ovo on posthatch growth, meat quality and antioxidation in broilers. *Animal*, 5(2), 320-327. <https://doi.org/10.1017/S1751731110001771>
- Yahav, S., & McMurtry, J. P. (2001). Thermotolerance acquisition in broiler chickens by temperature conditioning early in life – the effect of timing and ambient temperature. *Poultry Science*, 80(12), 1662-1666. <https://doi.org/10.1093/ps/80.12.1662>
- Yan, X. P., Liu, H. H., Liu, J. Y., Zhang, R. P., Wang, G. S., Li, Q. Q., Wang, D. M. C., Li, L., & Wang, J. W. (2015). Evidence in duck for supporting alteration of incubation temperature may have influence on methylation of genomic DNA. *Poultry Science*, 94(10), 2537-2545. <https://doi.org/10.3382/ps/pev201>
- Yossifoff, M., Kisliouk, T., & Meiri, N. (2008). Dynamic changes in DNA methylation during thermal control establishment affect CREB binding to the brain-derived neurotrophic factor promoter. *European Journal of Neuroscience*, 28(11), 2267-2277. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06532.x>
- Zhang, T., Cooper, S., & Brockdorff, N. (2015). The interplay of histone modifications – writers that read. *EMBO Reports*, 16(11), 1467-1481. <https://doi.org/10.15252/embr.201540945>

## Résumé

L'épigénétique est communément définie comme l'étude de l'ensemble des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de l'expression des gènes qui sont réversibles et transmissibles au cours du développement et parfois entre générations, sans altérer la séquence de l'ADN. Plusieurs mécanismes épigénétiques sont maintenant bien connus, comme la méthylation de l'ADN, les variants et modifications post-traductionnelles des histones, ainsi que certains ARN non codants. Grâce au développement technologique du séquençage tout-génome, ces « marques » épigénétiques peuvent être étudiées à l'échelle du génome entier. Il est aujourd'hui clairement établi que l'épigénome, c'est-à-dire l'ensemble des marques épigénétiques d'un tissu, est sensible aux fluctuations de l'environnement, notamment la température ou l'alimentation. Des stratégies de programmation précoce des phénotypes reposant sur ces mécanismes épigénétiques sont ainsi envisagées comme levier pour adapter le phénotype ultérieur des individus à leurs conditions de vie. Par ailleurs, au cours des dernières décennies, la sélection génétique a contribué à l'amélioration considérable des performances des animaux. Bien que la composante génétique puisse être estimée avec précision, une grande partie de la variabilité phénotypique n'est pas directement accessible par les approches actuelles. Dans un contexte de diversification des environnements de production (changement climatique, modes de production plus respectueux du bien-être et de l'environnement), il est nécessaire de comprendre l'impact de l'environnement sur la variabilité phénotypique via les marques épigénétiques, pour optimiser les systèmes d'élevage et mieux prédire le phénotype d'un animal. Comme la sélection génomique il y a quelques années, l'apport de la recherche en épigénétique pourrait contribuer à rendre les systèmes de production avicole plus efficaces et plus durables.

## Abstract

### ***Epigenetics, genes and the environment: what importance for breeding practices and selection methods in poultry ?***

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

COUSTHAM, V., ANDRIEUX, C., CERUTTI, C., COLLIN, A., DAVID, I., DEMARS, J., DEVAILLY, G., MORISSON, M., HOUSSIER, M., LAGARRIGUE, S., METAYER-COUSTARD, S., MIGNON-GRASTEAU, S., PANSERAT, S., PETIT, A., VITORINO CARVALHO, A., ZERJAL, T., & PITEL, F. (2023). Épigénétique, gènes et environnement : quelle importance pour les pratiques d'élevage et les méthodes de sélection des volailles ? *INRAE Productions Animales*, 36(4) 7384.

<https://doi.org/10.20870/productions-animales.2023.36.4.7384>



Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY 4.0).

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>

La citation comme l'utilisation de tout ou partie du contenu de cet article doit obligatoirement mentionner les auteurs, l'année de publication, le titre, le nom de la revue, le volume, les pages et le DOI en respectant les informations figurant ci-dessus.