

COMMENT NOS GÈNES *influencent-ils notre santé?*

CORINNE AUGÉ¹, chercheuse et professeure de génétique moléculaire et biotechnologies, décortique pour nous l'épigénétique, discipline qui permet de mieux comprendre le fonctionnement humain et ouvre le champ des possibles notamment en médecine.

CELA M'EFFRAIE D'AUTANT PLUS *que ma mère et mon père ont eu des cancers d'origine génétique*

MARIE-ANGE : La génétique m'intéresse mais me fait un peu peur. C'est un domaine qui me semble aussi vaste que l'univers et ses étoiles dont l'exploration,

bien qu'ancienne, est loin d'avoir tout révélé. J'ai l'impression d'un peu tout confondre : gène, cellule, molécule... et le sens du mot génétique. Est-ce que cela

signifie héréditaire ? Transmissible aux siens ? Si oui, dans quelle proportion ? Cela m'effraie d'autant plus que ma mère et mon père ont eu des cancers d'origi-

LE DÉCRYPTAGE DE CORINNE AUGÉ : La génétique revêt deux aspects, ce qui peut porter à confusion. C'est une science dont l'objet est l'étude des gènes. Il s'agit là de sa définition moderne, ramenée à la génétique moléculaire, science née au XX^e siècle. Mais le terme est

ne génétique. Des enzymes qui dysfonctionnaient. Je me demande si cela peut se reproduire sur moi, sur ma sœur, sur nos enfants respectifs.

plus ancien et désigne en l'espèce l'étude de la transmission des caractères : des parents de grande taille ont des enfants de grande taille, un petit pois vert croisé avec un petit pois vert donnera des petits pois verts. Tout ce qui est génétique n'est pas héréditai-

La totalité de nos gènes est un livre de vingt à vingt-cinq mille recettes. Certaines ne seront pas faites. D'autres le seront quelquefois. D'autres très régulièrement.



"Il y a quelques années, nous avons découvert que lorsqu'un individu vieillit, son épigénome se modifie."
CORINNE AUGÉ.



re. Ce qui se transmet l'est par les gamètes au moment de la reproduction. Lorsqu'un enfant est conçu, l'ovule est fourni par la future maman et le spermatozoïde par le futur papa. Les deux contiennent des gènes. Tout cela se mélange, donne un œuf qui se transforme en embryon, puis en enfant doté d'un patrimoine génétique. S'il se passe

une mutation qui modifie une cellule d'un de ses parents, ailleurs que dans les gamètes (cellule reproductrice sexuelle, NDLR), ce ne sera pas héréditaire. Tous les cancers sont génétiques mais la maladie peut démarrer au sein d'un organe et ne pas être dans les gamètes et donc ne pas être transmise à la descendance du patient concerné.

Notre organisme est UNE ENCYCLOPÉDIE VIVANTE DE NOS ORIGINES

BÉATRICE : Je me suis passionnée pour les gènes en lisant des romans policiers où il est souvent question d'ADN pour trouver l'assassin. C'est tellement fou tout ce que cela révèle sur un seul individu. Comment il peut être ainsi localisé, fiché, soigné... C'est unique. Je pense qu'il n'existe pas deux constructions gé-

tiques similaires à moins d'être jumeaux, non ? Je crois que nous portons les valises de nos ancêtres et que ce sont les gènes qui sont les réceptacles et les transmetteurs de toutes ces histoires, ces souffrances et joies de famille. Notre organisme est une encyclopédie vivante de nos origines à lui tout seul.

LE DÉCRYPTAGE DE CORINNE AUGÉ : Béatrice a raison. Il n'y a pas deux individus qui ont le même patrimoine génétique sauf à être des vrais jumeaux. En revanche, lorsqu'elle dit que nous portons les valises de nos ancêtres, c'est exact en termes de patrimoine génétique. Or, dire que les gènes sont les transmetteurs et les réceptacles des histoires, des souffrances et des joies de notre

famille, ce n'est pas exact. C'est mêler la partie purement génétique (ce dont nous héritons à la conception) à la partie épigénétique, l'objet de mon livre *L'Épigénétique et le cou de la girafe*, qui va sous l'influence de l'environnement modifier l'activité des gènes. Le réceptacle des émotions et de l'histoire familiale est seulement du ressort de l'épigénétique.

LE CERVEAU EST L'ORGANE le plus sensible à l'épigénétique

FÉMITUDE : Comment définir simplement l'épigénétique ?

CORINNE AUGÉ : La génétique est l'étude des gènes. L'épigénétique est l'étude de l'activité des gènes. Pour comprendre la nuance entre les deux, il faut imaginer que dans toutes nos cellules se trouve la totalité de nos gènes. Nous avons entre vingt et vingt-cinq mille gènes. Toutes les cellules n'utilisent pas ces gènes de la même façon. Cette

modulation, cette variation de la façon dont les cellules disposent de nos gènes est contrôlée par l'épigénétique. Pour simplifier, disons que la totalité de nos gènes est un livre de vingt à vingt-cinq mille recettes. Certaines ne seront pas faites. D'autres le seront quelquefois. D'autres très régulièrement.

FÉMITUDE : Quel est l'organe humain le plus sensible au mécanisme de l'épigénétique et pourquoi ?

CORINNE AUGÉ : La plasticité du cerveau fait de lui l'organe le plus sensible à l'épigénétique. Les processus d'apprentissage ou de mémorisation sont contrôlés par des mécanismes épigénétiques. Ils peuvent être réversibles, c'est-à-dire s'enclencher ou se désenclencher, ce qui fait qu'un souvenir peut être oublié. L'effacement de ce souvenir correspond à l'effacement de certaines marques épigénétiques dans les neurones qui avaient stocké ce souvenir.

FÉMITUDE : L'épigénétique concerne-t-elle aussi d'autres espèces terrestres telles que les animaux ou les plantes ?

CORINNE AUGÉ : L'épigénétique concerne tous les êtres vivants. Ses mécanismes sont très bien conservés d'un point de vue évolutif. En revanche, les bactéries, les virus ne fonctionnent pas de la même façon donc ils n'entrent pas dans cette logique.

FÉMITUDE : Comment l'épigénétique influence-t-elle notre vie et notre santé ?

CORINNE AUGÉ : La fécondation fabrique une seule cellule qui va se multiplier, se transformer en des milliers de cellules. Un individu adulte est composé de cent mille milliards de cellules, différentes les unes des autres. Une cellule du foie n'aura pas la même identité cellulaire qu'un neurone. Cette identité est acquise au cours du développement embryonnaire. Lorsque les cellules se divisent et se spécialisent, elles utilisent certains gènes et pas d'autres. Des marques épigénétiques vont ainsi s'installer sur l'ADN dans le noyau. Si une perturbation survient à ce moment clé, cela fragilise la construction de l'organe en question. C'est pour cela qu'une attention particulière est prêtée à ce que mangent, boivent ou fument les femmes enceintes. La consommation de cannabis, par exemple, va modifier directement les

marques épigénétiques du cerveau du bébé en construction et possiblement créer, lorsque l'enfant va naître et va grandir, des troubles du comportement. Le lien entre épigénétique et santé est vraiment crucial à ce moment-là. Après la naissance, jusqu'aux trois ans de l'enfant, cela continue à être vrai. À l'âge adulte, il n'y a pas de certitude dans la relation de cause à effet. C'est-à-dire qu'il est difficile d'affirmer que de manger tel ou tel aliment va être bien pour l'épigénétique ou pas. Nous ne le savons pas.

FÉMITUDE : Les émotions et les stress subis durant la vie embryonnaire et l'enfance se répercutent-ils sur notre vie génétique ?

CORINNE AUGÉ : Oui et en particulier lors du stade embryonnaire. Un stress prolongé, un stress chronique chez la maman peut ainsi avoir des impacts sur l'épigénome de son enfant. Le cerveau est très plastique jusqu'à trois, quatre ans. Tant qu'il est en construction, les mécanismes épigénétiques peuvent influencer positivement ou négativement. Cela peut se traduire ensuite par des perturbations, des troubles de l'humeur, du comportement (anxiété accrue à l'âge adulte, par exemple). Nous disposons de l'étude d'une cohorte appelée Dutch (étude regroupant des sujets partageant ensemble un certain nombre de caractéristiques suivis individuellement dans le temps, NDLR). Il s'agit d'enfants conçus durant la Seconde Guerre mondiale au moment où les Pays-Bas subissaient un blocus des nazis. La population a été éprouvée par une grande famine. Les effets de cette famine à la naissance ont été évalués. Sans surprise, les enfants conçus durant cette période sont plus petits et moins gros. Il a été observé des conséquences au point de vue épigénétique chez ces individus à l'âge adulte. Mais comme nous analysons cela quarante à cinquante ans plus tard, nous ne savons pas si c'est



leur mode de vie ou ce qui s'est passé *in utero* qui a modifié leur épigénome. C'est donc difficile de faire le tri bien que nous sachions que ces personnes ont des différences avec le reste de la population. Il faut rester prudent. D'autant que contrairement au génome qui est le même dans toutes nos cellules, l'épigénome change d'une cellule à l'autre.

FÉMITUDE : Les mutations épigénétiques peuvent-elles se transmettre sur plusieurs générations ?

CORINNE AUGÉ : C'est une grande question. Dans l'espèce humaine, nous n'avons pas de preuve et pas assez de recul. Pour conclure à cette transmission transgénérationnelle, il faut aller à la quatrième génération chez les femmes et à la troisième chez les hommes. Prenons une femme enceinte qui subit un traitement, les cellules germinales, c'est-à-dire les gamètes de son fœtus sont aussi sous l'influence du traitement. Il faut attendre la naissance d'un descendant qui n'a pas été soumis directement ou indirectement à ce traitement pour pouvoir mener cette observation. Nous ne disposons d'aucune cohorte humaine qui permette de déceler qu'il y a de la transmission transgénérationnelle. Nous avons quelques exemples, en particulier avec les traitements liés à la Dépakine, médicament utilisé pour le traitement des différentes formes d'épilepsie chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 6 ans. Ils tendent à démontrer qu'à la deuxième génération, il y a encore des effets. Mais nous ne sommes pas dans du transgénérationnel

Un stress chronique chez la maman peut avoir des impacts sur l'épigénome de son enfant.

puisque nous ne sommes pas encore face à la génération qui n'a pas subi directement ou indirectement les effets de ce traitement.

FÉMITUDE : Quels sont les liens entre le vieillissement et l'épigénétique ? Quels aspects sont réversibles ?

CORINNE AUGÉ : Il y a quelques années, nous avons découvert que lorsqu'un individu vieillit, son épigénome se modifie. Un des marqueurs suivis pour mesurer cela est le niveau de méthylation de l'ADN (elle agit comme un "patron" qui conditionne l'expression des gènes dans chaque cellule, NDLR). Ce niveau change lorsque nous vieillissons dans le sens du ralentissement de toutes les fonctions biologiques. Ce n'est pas nouveau. Les premiers hommes étaient soumis au même processus. Peut-être vieillissons-nous différemment sous l'effet de l'environnement mais le mécanisme est naturel. Est-il réversible ? Nous pouvons tout imaginer en science mais prolonger ainsi la vie n'est pas, pour l'instant, à notre portée. Est-ce vraiment une bonne chose à envisager ? S'agissant de la recherche pour comprendre en quoi et comment les mécanismes épigénétiques sont impliqués dans certaines maladies (cancers, pathologies neurodégénératives comme Alzheimer...), nous espérons pouvoir trouver des épimédicaments pour lutter contre leur aggravation. Nous n'en sommes qu'au stade de l'essai clinique pour certains médicaments dans le traitement du cancer.

Propos recueillis par Patricia Guipponi

L'avis de L'Épigénétique et le cou de la girafe. Éditions Humen Science, 190 pages, 18 euros.