La transmission transgénérationnelle à l'épreuve de la génomique[1]

Ségolène Aymé[2]

Introduction

La génomique est un domaine scientifique qui a connu de très grandes avancées conceptuelles depuis plus d'un siècle, bousculant notre représentation de nous-mêmes, de notre filiation et du déterminisme à l'œuvre dans nos vies. Pour toutes ces raisons, il suscite aussi de fausses représentations, des phantasmes et un engouement qui n'est pas complètement en rapport avec le réel de cette discipline. Nous allons donc essayer de dégager les avancées dans la connaissance qui sont des acquis sur lesquels bâtir notre réflexion.

Les grandes étapes de l'évolution des connaissances

Les lois de l'hérédité ont été énoncées en 1865 par le moine Mendel. Elles sont toujours valides et utilisables pour raisonner sur la transmission des caractères entièrement déterminés par des gènes. Certains caractères sont dominants et se transmettent verticalement de parent à enfant. D'autres ne le sont pas, et ne s'expriment que si le même gène est transmis et par le père et par la mère. De ce fait la transmission est plutôt horizontale, les parents n'ayant pas le caractère, mais celui-ci pouvant être exprimé par plusieurs enfants de la même fratrie. C'est en 1910 que le mécanisme des mutations a été compris. Certes la transmission se fait, mais de nouveaux caractères apparaissent aussi. Le support de l'hérédité se modifie au hasard : il mute. Il faudra attendre 1950 pour que le programme génétique soit craqué et qu'on comprenne son code. Il s'agit d'un alphabet à 4 lettres, lues 3 par 3, ce qui génère 64 possibilités correspondant chacune à une brique composant les protéines. Les protéines sont soit des briques du vivant, soit des enzymes qui permettent de fabriquer les autres composants du vivant les lipides et les glucides. Les mutations sont donc des changements de lettres de cet alphabet, qui bouleversent le sens du message, ce qui perturbe le fonctionnement du vivant. Le code est universel, le même pour les plantes et les animaux, démontrant ainsi l'unicité du vivant et notre arbre évolutif commun. En 1953, la structure supportant ce code est dévoilée, c'est une double hélice

---

[1] Communication faite à l'École de psychanalyse Sigmund Freud, le 29 novembre 2018, dans le cadre du cycle d'enseignement d'accueil « le réel en psychanalyse et dans les sciences ».

[2] Directrice de recherche émérite INSERM, Segolene.ayme@icm-institut.org.

d'ADN. En 1961, c'est la régulation de l'expression des gènes qui est comprise. Toutes les cellules d'un organisme ont le même code génétique, pourtant elles n'expriment pas toutes les mêmes gènes. Il y a un système d'activation et de désactivation de la lecture des gènes. En 1970, l'organisation des gènes sur la double hélice est découverte et tout apparaît plus compliqué qu'anticipé. Les gènes sont des structures complexes avec des séparateurs à l'intérieur du message, ce qui fait qu'un même gène peut être lu de plusieurs façons et donc qu'un même gène peut être à l'origine de plusieurs protéines. Ceci explique que l'espèce humaine ait peu de gènes (20 000), comparée à d'autres espèces plus simples biologiquement. L'évolution a choisi une voie différente de la multiplication des gènes pour s'assurer de nouvelles fonctions.

En 2004, un génome humain est entièrement séquencé (les 2 milliards de lettres du code). C'est le début de l'ère génomique, supposé nous donner toutes les clés de la vie. En réalité, toutes les découvertes montrent la grande plasticité sur vivant, et ses stratégies variées pour innover au hasard, et déconstruisent beaucoup de nos certitudes.

On sait maintenant que les 20 000 gènes humains ne représentent que 1,5% de l'ADN, le reste étant constitué des lettres du code non organisées pour être lues systématiquement, mais jouant un rôle évident dans la régulation du vivant. Une personne peut porter 20 000 variations dans les parties non codantes (hors gènes) mais aussi près d'une centaine de variations dans les gènes dont certaines très rares et dont on ignore l'effet. Séquencer un individu, c'est identifier de nouvelles variations dont l'effet est difficile à prévoir. Dans les bases de données des variations du génome, il y a des mutations qui empêchent complètement la fabrication de la protéine qu'elles codent, mais qui semblent sans effet, puisque retrouvées dans la population générale sans pathologies, maintenant que nous séquençons des individus lambda. Encore plus mystérieux, le séquençage du génome ne détecte aucune anomalie chez des malades ayant d'authentiques maladies génétiques transmissibles. C'est donc qu'il y a d'autres mécanismes à découvrir. Le génome n'est pas un simple « programme informatique » où une instruction entraîne une opération. On est face à un système complexe d'interactions entre code génétique et structures entourant la double hélice d'ADN qui envoie des signaux.

À ce stade, il faut admettre que nous sommes tous porteurs de nouvelles mutations par rapport à nos parents. De plus, notre génome n'est pas figé, des mutations se produisent encore tout au long de la vie, dans nos cellules, nos organes. Notre cerveau aurait environ 200 nouvelles mutations survenues depuis notre conception. Cette extrême mutabilité du génome a

permis l'évolution du vivant et donc son adaptation aux conditions de vie changeantes.

Il y a quelques années, on a fini par comprendre que l'environnement avait aussi un impact sur l'expression de notre génome. C'était la fin du « tout génome ». L'épigénétique était née.

L'épigénétique

Il fallait expliquer comment un même génome pouvait s'exprimer différemment d'une cellule à l'autre, d'un organe à l'autre. Il fallait comprendre comment des modifications d'expression pouvaient se transmettre lors des divisions cellulaires successives, sans que le code génétique soit modifié. Le mécanisme a été trouvé. C'est une modification chimique de l'ADN, qui est transmise aux cellules tout au long de la vie, ainsi qu'à la génération suivante. Il y a des exemples de transmission jusqu'à quatre générations d'individus. Ces modifications chimiques sont réversibles (contrairement aux mutations), et sont des réponses à des signaux, des situations nouvelles demandant un ajustement biologique. Ce mécanisme s'est développé car il est nécessaire au développement d'organismes complexes. Toutes les cellules ont les mêmes gènes mais elles doivent se spécialiser et ensuite garder leurs caractéristiques. Il est aussi nécessaire pour s'adapter à l'environnement sur le long terme. Ceci est très documenté pour les plantes, mais il y a aussi des exemples chez l'homme. Par exemple, il a été montré aux Pays-Bas que le poids de naissance des enfants était corrélé à la famine, comme en 1944-1945, par changement du signal chimique du gène IGF2. On sait maintenant que de nombreuses maladies sont dues à des mécanismes épigénétiques. Ainsi de nombreux cancers, du diabète, de l'obésité, de nombreuses maladies auto-immunes et maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, Maladie de Charcot). Les facteurs de l'environnement susceptibles d'induire des effets épigénétiques vont de l'alimentation (alcool, alimentation grasse ou sucrée, nutrition de notre mère pendant la gestation), au stress, en passant par l'exposition aux polluants (agents toxiques dont le tabac), virus, hormones sexuelles, radiations, médicaments... Tout influe sur notre système biologique et une partie des changements induits seront transmis à la génération suivante, avec un effet différentiel selon que c'est la mère ou le père qui transmet. C'est ce qu'on appelle « l'empreinte génétique » liée au sexe du parent.

Réconciliation de l'inné et de l'acquis

La bataille idéologique entre l'inné et l'acquis fait rage depuis un siècle. Elle était vaine car ce sont des états d'un continuum. Certes, la partition est écrite à la fécondation, mais à peine écrite, des altérations sont ajoutées au hasard, qui font de chacun un être issu d'une combinaison originale des

gènes des parents, mais aussi un être unique par ses nouvelles mutations. Cet être en devenir est immédiatement soumis à un environnement d'origine maternelle : ce que sa mère respire, boit, mange, vit, subit, a une profonde influence dans son développement initial et détermine une grande partie de son état physique ultérieur. Après la naissance, toutes ses cellules continuent à évoluer sous la pression de l'environnement interne du corps (métabolisme, hormones, morphologie, activité physique, stress, vieillissement...), sous l'effet d'agents externes (radiations, infections, contaminants et polluants, nourriture, style de vie, travail et gestion de la santé...), et sous l'effet de l'environnement sociétal (influences familiales, sociales et psychologiques, éducation, lieux de vie, climat, violences sociales, stress économique....). Les processus épigénétiques sont le support de notre interaction avec le monde, et de notre état comme individu, état qui est dynamique, et non statique comme le suggère la vision « tout génétique ».

Il existe une épigénétique comportementale. Les processus épigénétiques sous-tendent nos comportements normaux et pathologiques et expliquent comment les expériences précoces laissent une marque presque indélébile sur le cerveau, marque qui sera éventuellement transmise à la descendance. Ceci est très étayé sur l'animal, moins documenté chez l'homme, mais il n'y a aucune raison que notre organisme ne fonctionne pas selon les mêmes schémas. En particulier, il a été démontré que le profil de signatures chimiques de l'ADN (appelé profil de méthylation) est lié au statut socio-économique des individus. Les catégories défavorisées ont un profil global moins méthylé. De même un profil moins méthylé est lié à une plus grande fréquence des maladies cardio-vasculaires et des maladies inflammatoires. On sait que ces maladies sont plus fréquentes dans les catégories socioprofessionnelles basses. La boucle est bouclée.

Conclusion

À la lumière de l'approfondissement de nos connaissances sur le génome et son fonctionnement, on a découvert que notre compréhension était encore très limitée, ce qui nous invite à beaucoup de modestie et à réviser tous les concepts de la médecine prédictive. Ce n'est pas parce qu'on peut séquencer un génome à un prix abordable, qu'on sait lire et comprendre les résultats. Il y a plus de 4 millions de variants, et bien peu dont on peut prédire l'effet. D'autant que l'effet des variants diffère selon la population d'origine, les autres variations et l'interaction entre elles, sans compter les modifications épigénétiques liées à l'environnement.

Variabilité et adaptabilité sont au cœur de la dynamique du vivant. Les interactions entre les parties et le tout sont permanentes et laissent des traces. Les déterminants de la santé physique et psychique sont environnementaux et génétiques, et indissolublement liés. De plus, ces déterminants sont

transmissibles à la génération suivante. Nous sommes tous liés les uns aux autres, dans notre groupe familial comme dans notre groupe social et en interaction permanente avec notre environnement qui nous modifie en permanence. La sagesse est d'investir dans le bonheur, l'équité, la compétence maternelle, un mode de vie sain et un environnement stable, plutôt que dans le séquençage de son génome.

Bibiographie

Rapport de l'Office parlementaire des choix scientifiques et techniques : « Les enjeux et les perspectives de l'épigénétique dans le domaine de la santé », 2016, https://www.vie-publique.fr/rapport/36229-enjeux-et-perspectives-de-lepigenetique-tome-i-rapport

Valérie Urman, *La Révolution épigénétique,* Paris, Albin Michel éditeur, 2018.