

Chimie, environnement, santé et hérédité : du nouveau !

R. Agnès Jacquesy

© Svetlana Fedoseeva - Fotolia.com.



Le numéro double d'octobre-novembre 2012 de *L'Actualité Chimique* nous a offert un panorama très complet de la toxicologie environnementale et humaine [1]. Dès lors, comment ne pas avoir envie de poursuivre la réflexion quand une avalanche d'informations nous sollicite : diminution horripilante du nombre de spermatozoïdes chez les hommes, avec disparition potentielle de l'espèce à la clé, empoisonnement de nos assiettes et de nos produits d'hygiène, avec effet transgénérationnel et contamination de notre progéniture... risque d'un ralentissement de notre espérance de vie, voire de l'inversion de la courbe ? Et que dire de l'obésité, de la multiplication des pathologies dont on nous menace, etc. ?

Et tout cela serait de la faute de la chimie et de son industrie ! Puisque même l'amiante lui est reproché, produit naturel utilisé par le BTP (isolation), l'industrie automobile (plaquettes de frein), mais si peu par les industries chimiques et pharmaceutiques...

Rappelons – puisque cela semble nécessaire – qu'au quotidien, les organismes vivants sont en contact avec des milliers et des milliers de molécules chimiques : l'odeur des fleurs et des plantes aromatiques, la peau fraîche du bébé, nos diverses sécrétions, et aussi nos aliments (aussi bio soient-ils), l'eau que nous buvons (sans phtalates ni traces de médicaments pour l'eau du robinet), à quoi il faut ajouter la poussière – et le pollen – que nous respirons, etc., etc.

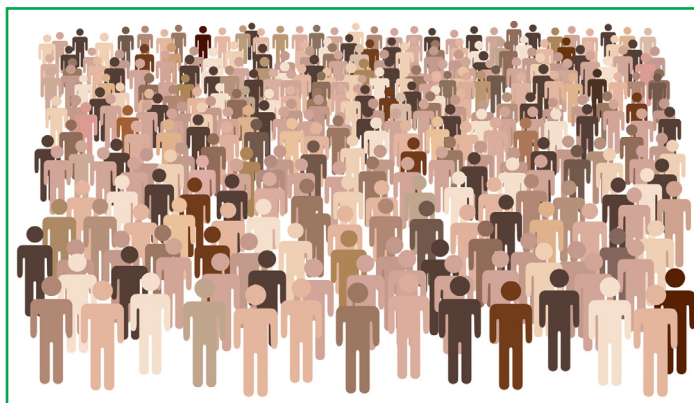
Jean-François Bach, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, nous avait expliqué, avec travaux scientifiques à l'appui, que l'excès de précautions d'hygiène était un

facteur avéré de développement de maladies auto-immunes [2]... On commence à prendre conscience du fait que les interactions complexes auxquelles nous sommes confrontés induisent des phénomènes d'adaptation qui font que notre espèce a survécu, notamment aux aléas climatiques, comme les autres organismes vivants que nous côtoyons. Une partie des contaminants que les organismes vivants absorbent d'une manière ou d'une autre sont transformés, détoxiqués (les cellules hépatocytaires sont, par exemple, de véritables usines chimiques – remercions les CYP, cytochromes P 450) et éliminés... pour la plupart. Rappelons cependant que le paracétamol pourrait provoquer la destruction soudaine des cellules du foie...

Mais les capacités d'adaptation, qu'il est nécessaire de stimuler pour préserver leur efficacité (comme pour la mémoire !), ne sont pas identiques chez tous les êtres humains. La pharmacogénétique rêve de nous soigner en fonction de notre carte génétique. Elle s'appuie sur l'hypothèse que le polymorphisme génétique serait à l'origine de différences majeures dans la métabolisation de médicaments, en faisant intervenir divers CYP et leurs sous-groupes, caractérisés par leur capacité de « métaboliseurs », rapides, moyens ou lents. On différencie dans le génotype CYP2D6 par exemple trois types d'expression des gènes, donc trois phénotypes dans une population multiethnique. Un patient à variant lent, métabolisant peu ou pas du tout, est ainsi exposé à des problèmes sérieux comme des hémorragies lors de la prescription d'anticoagulants, ou à des réponses « inappropriées » lors de la prise d'antidépresseurs.

Les vrais jumeaux, monozygotes, qui possèdent le même patrimoine génétique à l'origine, ne réagissent pas de la même manière face aux maladies, pas plus que face aux polluants. Des travaux récents montrent en effet que ces jumeaux sont certes génétiquement très proches, mais pas identiques. Lors des premières divisions cellulaires, des mutations se produisent sur l'ADN de chacun des embryons. Sur les milliards de bases que comporte l'ADN humain, on

© Michael Brown - Fotolia.com.



observe en moyenne moins de 400 différences entre deux vrais jumeaux. Cette différence faible, alors qu'il y a une différence de un à trois millions de bases dans l'ADN de deux êtres humains non monozygotes, suffit à expliquer que seul l'un des jumeaux puisse parfois développer une maladie génétique et une sensibilité spécifique à certains médicaments.

Le second phénomène de différenciation tient justement à l'environnement, capable de modifier l'expression de nos gènes. Nos deux jumeaux vont ainsi naturellement diverger, et réagir différemment aux sollicitations externes, polluants inclus. Ce mécanisme qualifié d'« épigénétique » résulte de modifications conformationnelles et de compactage des protéines (les histones) qui entourent la molécule d'ADN et/ou de la méthylation d'une ou plusieurs cytosine(s) de l'ADN. La conformation, dynamique, de la chromatine (ensemble ADN-histone nucléique) module l'expression de nos gènes et donc les protéines à l'origine des activités enzymatiques de nos organismes : c'est dire que si nous étions clonés (mais c'est heureusement interdit !), nos clones seraient un peu différents de nous, et les clones de nos clones de plus en plus différents ! L'épigénétique rend ainsi compte des modifications induites, réversibles et transmissibles au

niveau de l'expression des gènes, modifications qui ne sont pas codées dans la séquence primaire de l'ADN du gène. Ce concept, évoqué depuis longtemps mais observé et mis en évidence depuis une vingtaine d'années seulement, vient de faire son entrée au Collège de France, par la nomination du Dr Edith Heard à la nouvelle chaire « Épigenétique et mémoire cellulaire » [3].

Cette complexité de l'expression génomique individuelle (« *Tous les êtres humains sont semblables, mais chacun d'entre eux est unique* ») et sa transmissibilité posent le problème du rôle respectif de l'inné et de l'acquis, tant dans la résistance aux maladies que dans la transmission (apparemment génétique) de certains effets gravement attentatoires à l'intégrité physique des descendants sur une ou plusieurs générations, comme dans le cas du diéthylstilbestrol (le distillène ou DES, œstrogène très puissant, maintenant interdit [4]).

Cette diversité des réponses épigénétiques pose d'autres problèmes sérieux, comme ceux de la validité des tests de toxicité, de leur transposition de l'animal (généralement des rongeurs) à l'homme, et par conséquent de la réglementation mise en place pour protéger la santé publique, notamment vis-à-vis des produits chimiques (encore que certains

Lamarck, Darwin et les autres

Le développement de la génétique avait rendu taboue la question de l'éventuelle hérédité des caractères acquis, d'autant que plusieurs scandales en avaient terni le concept au cours même du XX^e siècle (ex : le biologiste Paul Kammerer ou l'ingénieur agronome Lyssenko).

Pour Jean-Baptiste Lamarck (contemporain, non de Charles Darwin, mais de son grand-père Erasmus), « *Nous ne sommes pas les esclaves du passé, mais les maîtres-d'œuvre de l'avenir* », et la vie résiste en se transformant pour survivre, en créant de nouvelles formes, donc en évoluant sous la pression d'un « milieu ». Les changements qu'observe Lamarck, il les attribue à l'utilisation ou à l'absence d'utilisation de certains organes et pense que ces transformations sont transmises à la descendance.

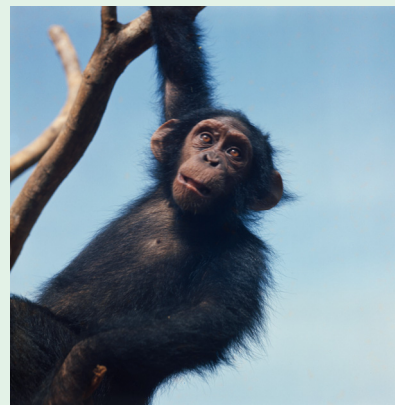
Charles Darwin croyait lui-même à l'hérédité de caractères acquis, mais il écrit dans son introduction à *De l'Origine des Espèces* (1859) : « *Les naturalistes se réfèrent continuellement aux conditions extérieures telles que le climat, la nourriture, comme aux seules causes possibles de variations, ils n'ont raison que dans un sens très limité.* » Pour lui, deux mécanismes interviennent, des variations accidentelles d'ordre morphologique (ex. la transformation des membres antérieurs des sauriens, ancêtres des oiseaux, en ailes) et le tri des « monstres » produits en fonction de leurs avantages ou désavantages dans un environnement lui-même complexe et mouvant, incluant les autres espèces. Darwin avait réalisé l'importance de la diversité des individus déjà existants au sein des populations, suivie de la sélection des variants les plus adaptés à un moment donné. Leurs caractères, transmis à leur descendance par l'intermédiaire des adultes reproducteurs, conduisaient à partir d'un génotype sélectionné à un nouveau phénotype...

Ce serait l'expression individuelle des gènes de développement sur laquelle s'appuient les stratégies adaptatives, qui conditionnerait à la fois l'évolution des espèces et celle de chaque individu. Les théories actuelles de l'évolution intègrent cette complexité supplémentaire, la génétique comparée du développement, ce qu'on appelle « évo-dévo ». Dans la diversité du vivant, le plan du corps se met(trait) en place dès le début du développement (sans qu'il s'agisse bien évidemment d'« intelligent design », les ailes des oiseaux ne sont pas apparues chez leurs ancêtres pour leur permettre de voler !). Pour Alain Prochiantz (biologiste et académicien), « *les processus adaptatifs échappent à la pure contrainte génétique. L'adaptation implique une composante épigénétique, pour ainsi dire à la charge des individus qui sont modifiés à travers leurs interactions avec leur environnement : c'est ce qu'on appelle individuation, un processus qui ne prend fin qu'avec la mort* » [1]. Ce processus adaptatif existerait chez l'adulte comme le montre une forme de la plasticité observée récemment, notamment au niveau neuronal, et la question est alors : peut-il se transmettre biologiquement à la génération suivante ? Le « *processus épigénétique prend[rait] une part considérable du fait [de notre] cerveau monstrueux... les 900 cm³ [qui seraient en trop chez l'homme].* » Pascal Picq (paléoanthropologue et académicien) résume bien la nouvelle conception de l'évolution sur le cas particulier de l'homínisation : « *Le schéma tristement linéaire et hiérarchique qui fait succéder une série d'ancêtres alignés entre le chimpanzé et l'homme n'est plus. La vision progressiste, qui associe une bipédie de plus en plus perfectionnée, un cerveau de plus en plus grand, des mains de plus en plus habiles et des outils de plus en plus perfectionnés vole en éclat* » [2]. En conséquence, le seul « Homo » véritable serait *ergaster*, l'aventureux qui fut le premier à quitter l'Afrique il y a 1,5 à 1 million d'années.

[1] Prochiantz A., *Qu'est-ce que le vivant ?*, Seuil, 2012.

[2] Picq P., *Les origines de l'homme. L'Odyssée de l'espèce*, Seuil, Points-Sciences, 2005.

© CNRS Photothèque/DEVEZ Alain.



Jeune chimpanzé mâle de trois ans suspendu dans les arbres. Pantogrodites. Forêt équatoriale du Gabon. Tournage du film « *Grands singes en sursis* » (URA 1183, Régénération forestière - interrelations plantes-animaux et mécanismes régulateurs, ECOTROP, Brunoy).

devraient être impérativement interdits). Il faut rappeler que la thalidomide, responsable de la naissance de milliers d'enfants mutilés, n'est pas tératogène sur la souris, le rat ou le lapin... Chez la femme enceinte, elle n'est dangereuse que durant une courte période du développement de l'embryon, que l'on appelle fenêtre de susceptibilité.

Un autre phénomène important, largement mentionné dans le numéro cité de *L'Actualité Chimique*, est l'absence de linéarité dans la relation dose-effet, qui suit fréquemment une courbe dite en U, comme si les très faibles doses induisaient des cascades de signalisation, notamment hormonales, efficacement perturbatrices. À cela aussi les tests toxicologiques devront s'adapter.

Beaucoup de scientifiques pensent que la « plasticité » multifactorielle, dont nous savons maintenant qu'elle a façonné l'arbre phylogénétique du vivant (assez différent de celui admis jusqu'à récemment), peut être à l'origine de notre longévité, de l'évolution de nos performances, en un mot de notre adaptabilité et donc de notre adaptation à notre environnement, et finalement de la survie de l'espèce humaine dans sa diversité. La controverse Darwin-Lamarck s'ouvre et retrouve ainsi un regain d'intérêt (voir encadré) !

Cela n'exonère pas chimistes et industrie chimique du devoir de prévention – ne pas lâcher n'importe quoi dans la

nature – et de prudence, voire de précaution – informer, expliquer, étiqueter... et responsabiliser les usagers de tous horizons –, au lieu du « *Tuez-les tous, Dieu reconnaîtra les siens* » en filigrane des anathèmes qui condamnent la chimie...

- [1] N° thématique « Toxicologie environnementale et humaine », *L'Act. Chim.*, 2012, 367-368.
- [2] Bach J.-F., Chimie et santé : risques et bienfaits, *La chimie et la santé au service de l'homme*, M.-T. Dinh-Audouin, R.A. Jacquesy, D. Olivier, P. Rigny (coord.), EDP Sciences, collection L'Actualité Chimique-Livres, 2010, p. 13.
- [3] Leçon inaugurale, 13 déc. 2012 : www.college-de-france.fr/site/edith-heard/inaugural-lecture-2012-12-13-18h00.htm#|q=../edith-heard/inaugural-lecture-2012-2013.html
- [4] www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/distilbene.html



R. Agnès Jacquesy

est membre de commissions d'évaluation des chercheurs au Ministère chargé du Développement durable. Au cours de sa carrière, elle a notamment été directrice scientifique adjointe du département Chimie, puis du département Sciences de la vie du CNRS, ainsi que directrice adjointe du PIREN (programme interdisciplinaire sur l'environnement)*.

* agnes.jacquesy@noos.fr

Centre de Recherche Paul Pascal

115 Avenue A. Schweitzer - 33600 Pessac - Tel : 05.56.84.56.56 <http://www.crpp-bordeaux.cnrs.fr/>



Le Centre de Recherche Paul Pascal est une unité propre du CNRS (CRPP – CNRS), spécialisé dans la **physicochimie de la matière molle** et les **matériaux fonctionnels**, dont les recherches relèvent à la fois des sciences fondamentales et appliquées.



Bien intégré dans les réseaux d'excellence nationaux et internationaux, le CRPP valorise aussi les résultats et compétences de ses chercheurs vers le tissu industriel via sa cellule de transfert et de valorisation **Transform**.

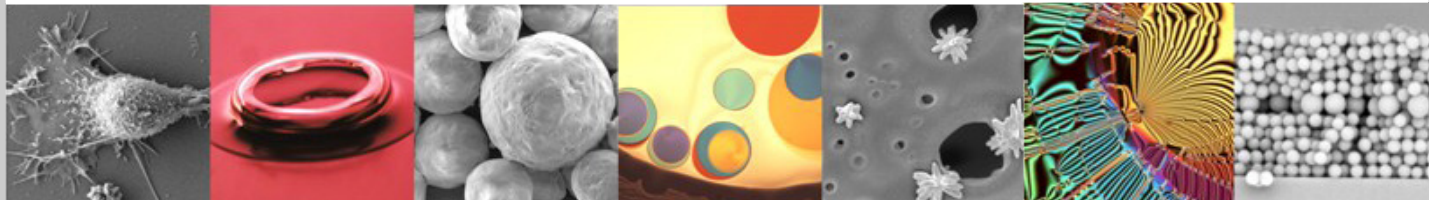
Contact : transform@crpp-bordeaux.cnrs.fr



Nanocomposites

Emulsions

Fluides complexes



Biopiles

Métamatériaux

Aimants moléculaires

Photonique