

Compte-rendu de la séance académique publique
du mardi 30 mai 2017
rédigé par Jacques Chevallier, secrétaire-adjoint
de la classe des sciences

Madame la présidente, Nicole Dockès-Lallement, ouvre la séance à 14h30. Elle accueille tout d'abord la famille de notre confrère défunt Jean-François Perrin. La présidente regrette que nous ne l'ayons pas eu assez longtemps parmi nous mais assure que nous l'avions beaucoup apprécié.

Après l'éloge funèbre prononcé par Philippe Lebreton, la présidente fait de nombreuses annonces :

- les excuses de Nathalie Fournier, Jacques Azéma et Georges Boulon sont présentées.
- quelques pièces au théâtre de l'Elysée (Lyon 7^e) par la troupe qui avait joué « La Prude » à l'Académie l'année passée par des élèves du Conservatoire à vocation régionale les 30 et 31 mai.
- une publication de notre confrère Georges Barale « Leçons de botanique à partir de modèles végétaux du XIX^e siècle » illustrée de plus de 240 planches, dont un exemplaire sera offert par l'auteur à notre bibliothèque.
- plusieurs ouvrages donnés par la famille Billon, grâce à Jean Burdy, « Quelques mots sur Jean-Claude Billon », « Voyage autour du monde de Louis et Louise Bourquin », « Répertoire des réunions de la société littéraire, archéologique et historique de Lyon » et « Une histoire de Billon et Cie » grande entreprise lyonnaise de fils, notamment de fils synthétiques.
- l'association de la chapelle du Grand Hôtel-Dieu organise le 8 juin une visite guidée de la chapelle et le soir une conférence sur l'influence de la religion sur la mesure des temps.
- une autre conférence le 7 juin aux Archives départementales du Rhône par Bernard Hours, un des fils de notre confrère, autour du dictionnaire « Le monde du catholicisme » paru chez Bouquin.
- une association d'Arnas « Des livres et des histoires » organise régulièrement en juin et en septembre des manifestations dont celle du 19 septembre sous forme d'une carte blanche à notre confrère Bruno Galland, directeur des Archives départementales et métropolitaines du Rhône.
- un rappel pour la sortie annuelle de l'Académie du 15 juin à Chambéry.

Madame la présidente présente notre confrère Michel Lagarde qui, après des études de biochimie, a soutenu deux thèses : une de sciences et une de biologie humaine puis s'est spécialisé grâce à de longs séjours dans des universités anglaises et américaines et est devenu professeur de biochimie et de biologie moléculaire. C'est un spécialiste de la « lipidomique » ! La communication de ce jour porte sur « L'inné et l'acquis au regard de l'épigénétique ».

Après quelques définitions (génétique, gènes, ADN, histone, nucléotides, ARN, transcription et traduction), le conférencier définit l'épigénétique comme quelque chose située sur « épi » la génétique, c'est-à-dire l'étude des changements de l'expression des gènes, avec soit une augmentation, soit une diminution, en raison de modifications chimiques « en surface » de ces gènes (elles ne touchent pas la séquence des gènes) mais un peu son environnement, soit directement l'ADN soit les protéines que sont les histones. Ces modifications des gènes en surface se font en réponse à l'environnement au sens large (prénatal, postnatal, chimique,

psychosocial) et sont souvent réversibles mais parfois irréversibles et transmissibles : l'acquis devient inné ! Trois exemples sont donnés :

- toutes les cellules d'un même organisme ont le même génotype mais n'expriment pas le même phénotype (ainsi une cellule du foie n'a pas la même fonction qu'un neurone) et cela dès l'embryogenèse.
- l'exemple des vrais jumeaux qui diffèrent par leur expériences différentes.
- un comportement particulier peut être transmis à la descendance par l'altération de la méthylation de l'ADN génomique (exemple de rats femelles, dont la mère a été empêchée de poulécher ses petits pendant la période d'allaitement, qui délaissent à leur tour leurs petits). Cette transmission d'un comportement implique la méthylation du gène codant dans le cerveau qui va entraîner l'absence d'un récepteur à l'œstradiol, donc l'inaction de cette hormone.

Les marques épigénétiques :

La méthylation de l'ADN peut conduire à une activation des gènes ou à une répression selon l'environnement. La méthylation des histones est aussi connue mais d'autres processus chimiques sont possibles et cela va aboutir à une modification de l'expression du gène, par déduction ou par augmentation. Il existe de nombreux facteurs épigénétiques (on en décrit régulièrement des nouveaux) mais les deux plus importants sont la méthylation et l'acétylation. Plusieurs enzymes, comme les méthyltransférases, permettent la méthylation, mais sur l'ADN uniquement sur la cytosine qui précède une guanine. Cette marque est très stable et peut donc être transmise. L'acétylation se fait toujours sur les histones et sur la lysine grâce à une acétyltransférase. La réaction est facilement réversible avec une histone désacétylase donc sera peu transmissible. Les cancers colorectaux correspondraient à une désacétylation des histones par excès de fonctionnement des histone désacétylases. On pourrait proposer alors un traitement par des inhibiteurs d'histone désacétylases ou par des agents acétylants comme l'aspirine.

Les perturbations épigénétiques environnementales sont représentées par :

- les hormones, les perturbateurs endocriniens,
- le climat, les agents polluants, les radiations,
- le régime alimentaire (surtout en période prénatale) : exemple des Hollandais qui ont subi des privations pendant la guerre et dont les enfants et petits-enfants ont une tolérance modifiée au glucose et développent du diabète de type 2.
- les drogues, l'alcool et le tabac (le sevrage permet une réactivation des histones),
- les infections, les toxines,
- l'état psychologique, le style de vie, le stress (la descendance des personnes ayant souffert de l'holocauste présente une moindre synthèse du cortisol : signe biologique de l'état de résilience ou de résistance au stress).

Cet ensemble de facteurs d'exposition capables de faire des modifications épigénétiques est appelé « exposome ».

Le conférencier termine sa communication en évoquant le DOHaD de David Barker qui indique que les maladies cardiovasculaires trouvent fortement leur origine dans le développement précoce de l'individu, notamment dans la période gestationnelle.

Cela préoccupe également les politiques et cela pose aussi des préoccupations éthiques car si on est capable de mettre en évidence des marques épigénétiques avec un anticorps monoclonal, on peut dévoiler l'expérience précédente d'un individu.

La présidente remercie le conférencier de cette conférence « excessivement riche et presque accessible à nos petits cerveaux » !

Question de notre confrère Jacques Hochmann

Après un remerciement admiratif de la communication et en dehors du cas de la résilience évoqué dans la communication, tous les autres exemples donnés d'épigénétique sont négatifs : perturbations et maladies ; est-ce qu'il y a des travaux actuellement sur ce qui pourrait être transmis de positif dans le génome, par l'éducation par exemple ?

Réponse : Tout en n'étant pas un expert en épigénétique, je n'ai pas d'exemples très précis en tête.

Question de notre confrère Philippe Mikaëlloff

J'aimerais connaître les travaux personnels effectués dans votre laboratoire dans vos recherches sur l'épigénétique et faire un commentaire : l'épigénétique est un domaine dont on ne parlait absolument pas il y a 25 ans alors que je m'intéressais au développement embryonnaire. On a montré que moins de 2% de l'ADN est codant et que seulement 20% de l'ADN serait non fonctionnel et l'ADN fonctionnel non codant a pour rôle essentiel l'épigénétique. Comment agit-il sur l'épigénétique ? Non pas par la méthylation et l'acétylation mais parce qu'il est à l'origine d'ARN interférents, de microARN, de longs ARN et de molécules protéiques régulatrices de gènes et on a un foisonnement de ces molécules qui interviennent de manière encore inconnue, notamment dans la différenciation tissulaire au cours de l'embryogenèse (il existe plus de 200 types différents de cellules). On est encore plein de mystère dans ce domaine !

Réponse : il existe effectivement des ARNi (interférents) de petite taille dont j'ai failli parler et qui peuvent se fixer sur les séquences dans un rôle de blocage. Le pourcentage de 2% évoqué est très faible, on dit généralement 15% de l'ADN sous forme de gènes. En ce qui concerne le laboratoire, ma spécialité de « lipidomane » est assez éloignée, pour le moment, des gènes ! Mais nous avons eu la chance de développer au laboratoire un lipide qui a été modifié pour apporter aux cellules cérébrales un acide gras essentiel de manière plus efficace. Sans le savoir, nous avons modifié ce phospholipide avec une petite chaîne, un acétyle, et il est devenu mobile et on a vu apparaître des effets épigénétiques.

Question de notre confrère Joseph Remilleux

Est-ce qu'on a une idée du processus qui est mis en jeu dans cette perturbation épigénétique liée aux radiations : effet directement ionisant ou perturbation du milieu ionique de la cellule, un effet secondaire ?

Réponse : je n'ai pas de précisions là-dessus mais j'aurais tendance à dire que les radiations ionisantes pourraient modifier les histones ou de l'ADN directement. Mais je ne connais pas d'effets de radiations transmis. Joseph Remilleux penche pour une perturbation ionique de la cellule.

Intervention de notre confrère Jean Normand

J'ai été très ébloui par ce résumé exact et également par cette période de recherche biologique véritablement fondamentale. Je me souviens de cette période que nous avons vécue, où nous avons vu nobelliser des Français, et appris des conceptions nouvelles qui ont bouleversé l'attitude de ma génération. Pour tout ceci, il faut remercier et rendre hommage à cette génération de biologistes.

La communication de Michel Lagarde est suivie par un quart d'heure spécial sur l'association (l'ONG) « Universitaires sans frontières » présentée par son président, le professeur Robert Laurini.

