

Bonheur Jekyll et Bonheur Hyde ou l'étrange cas de la génomique psycho-sociale

Abdel Aouacheria

Laboratoire de biologie moléculaire de la cellule, UMR5239 CNRS, École normale supérieure de Lyon, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France. abdel.aouacheria@ens-lyon.fr



► Que des attitudes mentales négatives, un état dépressif, la tristesse, l'inquiétude, un sentiment d'accablement ou encore le stress puissent nuire à notre état de santé, tout le monde en conviendra. Mais l'inverse est-il vrai ? Les personnes plutôt joyeuses, épanouies, rayonnantes, menant une vie de plénitude et de contentement répondront sans doute que oui. Et quiconque aura eu la chance de tomber amoureux une fois dans sa vie ne les contredira pas, tant l'euphorie de l'amour s'apparente à un remède universel. On se sent plus vigoureux, moins malade lorsqu'on est serein ou transporté. Bref, on a tendance à aller mieux quand on voit la vie du bon côté. Des chercheurs américains des universités de Californie et de Caroline du Nord sont allés plus loin en étudiant si un état d'esprit positif pouvait moduler favorablement l'expression de certains gènes clés impliqués dans l'immunité. Leurs résultats ont été publiés il y a quelques mois dans la prestigieuse revue scientifique des *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [1], faisant immédiatement couler beaucoup d'encre dans la presse et d'octets sur la toile. Passés l'étonnement, la frénésie journalistique, et les premières levées de boucliers, il est temps de revenir sur cette spécialité de psychologie positive cuisinée à la sauce génomique.

Une signature transcriptomique du bonheur ?

L'objectif général du travail de Barbara Fredrickson et de ses collaborateurs est

de chercher à comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires liant de façon réciproque notre expérience du monde à l'activité de notre génome, pour définir de nouvelles pistes d'amélioration de la santé humaine. Cette recherche est enracinée dans un champ conceptuel plus vaste, celui de la « transduction du signal social », pour reprendre l'expression de son inventeur Steven Cole [2], cosignataire de l'article. Cette discipline pose que les facteurs socioenvironnementaux ont un impact sur l'expression génétique chez l'humain. On sait par exemple que l'isolement social ou le stress augmentent le risque de mauvaise santé. Des recherches ont donc été menées ces dernières années pour identifier les voies biologiques pouvant lier les expériences perçues de stress socioenvironnemental et l'apparition de certaines pathologies, comme les maladies cardiovasculaires, l'arthrite rhumatoïde, les désordres neurodégénératifs ou certains cancers, qui ont souvent pour point commun d'impliquer un état inflammatoire. L'équipe de Cole avait ainsi découvert, à l'occasion d'une précédente étude, que l'expression de plusieurs catégories de gènes était modifiée dans les cellules immunitaires de sujets subissant un stress chronique. Appelée CTRA (pour *conserved transcriptional response to adversity*), cette signature transcriptomique se caractérise par une expression accrue de gènes impliqués dans l'inflammation, et par une diminution de la transcription de gènes se rapportant à l'immunité antivirale et à

la synthèse d'anticorps. Pensant avoir identifié un « marqueur négatif » de l'état de santé, un indicateur du mal-être en quelque sorte, les chercheurs se sont logiquement demandés quel était son statut chez des personnes heureuses, jouissant d'un état de bien-être. L'idée est intéressante, mais comment définir le bonheur ? En existe-t-il une seule et unique forme [3] ? L'originalité de l'étude menée par Fredrickson est d'avoir repris une distinction déjà établie par les philosophes antiques entre bonheur hédonique et bonheur eudémonique. Les hédonistes profitent au maximum des plaisirs de la vie (ce qui leur vaut parfois d'être perçus comme des égoïstes), tandis que les eudémonistes trouvent leur bonheur en s'investissant dans une cause, dans des activités bénéfiques pour elles-mêmes mais aussi pour les autres. Si ces formes de bonheur sont équivalentes, toutes deux aux antipodes du mal-être, alors les gènes typiquement activés lors du stress devraient voir leur expression s'inverser chez les deux types de sujets « heureux ».

Mieux vaut être eudémoniste ?

Ce n'est pas tout à fait le résultat qui a été trouvé. De manière surprenante, seules les personnes au profil eudémonique ont montré une expression génétique favorable. Chez les hédonistes, fans de plaisirs immédiats, c'est le profil transcriptionnel face à l'adversité qui a été observé, indiquant plus de stress, plus d'inflammation et un système immunitaire en berne. Les auteurs américains en ont tiré

deux conclusions. Premièrement, que la mesure d'une signature transcriptomique constituait un indicateur plus fiable du bonheur que la perception subjective que l'individu s'en fait. En d'autres termes, contrairement à la conscience et au ressenti personnel, l'activité génique serait sensible à la nature même du bonheur, en étant capable de répondre différemment au bien-être résultant du simple fait de se *sentir* bien (bonheur hédonique) de celui émanant d'un engagement à *faire* le bien (bonheur eudémonique). Deuxièmement, les rédacteurs de l'étude suggèrent que, vu par le prisme de la génomique fonctionnelle, il vaut mieux privilégier un mode de vie eudémonique. À la différence de l'approche hédonique, qui peut tout au plus servir d'exutoire aux peurs existentielles, la démarche eudémonique fournirait une réponse durable à la question de la place de l'individu dans le monde, procurant confiance et santé, en évitant d'enclencher des processus inflammatoires nuisibles. Sur la base de ces résultats étonnants, la presse s'est ensuite chargée d'imaginer d'autres corollaires plus ou moins fantaisistes. En interprétant que le corps était capable de punir les attitudes hédonistes et de récompenser les bonheurs altruistes (*Big Brother* serait en nous, codé génétiquement !), que cette faculté serait un caractère sélectionnable (l'évolution aurait favorisé les individus en quête de sens en leur conférant une meilleure santé, perpétuant ainsi une humanité naturellement encline à faire le bien), que vivre des bonheurs profonds plutôt que superficiels serait « meilleur pour nos gènes », ou encore que la science reconnaissait enfin le pouvoir de l'esprit sur la matière (en apportant la preuve que nos pensées influencent directement les niveaux d'expression de nos gènes). Le cas de cet article de génomique psycho-sociale est intéressant car il cristallise effectivement les promesses d'une science réconciliée avec la spiritualité, tout en suscitant la controverse. D'abord, bien qu'eudémonisme et hédonisme apparaissent comme deux philoso-

phies distinctes sur un plan théorique, en pratique ces deux formes de bonheur sont loin d'être imperméables l'une à l'autre et s'influencent réciproquement. Servir comme bénévole dans des œuvres caritatives peut procurer de nombreuses joies quotidiennes (qui caractérisent le bonheur hédonique). De la même manière, les personnes qui s'occupent d'elles-mêmes et savent se faire plaisir ont une tendance naturelle à irradier du bien-être autour d'elles (une marque des comportements eudémoniques). De plus, il est fort possible de s'accomplir dans l'existence sans rogner sur des gratifications plus immédiates, ces deux manières de vivre n'étant pas incompatibles. Ainsi, il est artificiel d'établir un distingo rigide entre bonheur eudémonique et hédonique. Ce point est important car il questionne la validité de l'approche statistique utilisée [4, 5].

La génomique psycho-sociale, un terrain glissant...

Ensuite, Il est important de noter que l'étude décrit des associations entre l'expression génique (examinée chez seulement 80 sujets adultes) et ces deux états de bien-être. Or, observer une corrélation ne signifie en aucun cas qu'il existe un lien de causalité. Pour démontrer l'existence d'un tel lien, les auteurs suggèrent la manipulation expérimentale directe des états de bien-être hédonique et eudémonique. On pourrait également imaginer d'identifier dans un premier temps des sujets présentant le profil d'expression génique favorable pour ensuite les sonder pour savoir s'ils sont heureux (ou plus justement s'ils *prétendent* l'être). Cet axe de recherche constitue cependant un terrain glissant car il peut mener à la conception de tests génétiques se targuant d'être capables de suivre le degré de bonheur de l'organisme. Cette dérive consistant à vouloir quantifier le bien-être avait déjà connu un précédent dans l'intellect de la première auteure de l'étude, qui avait inventé et publié en 2005 (dans un article partiellement rétracté depuis) [6] un « index de positivité », un *ratio* entre

émotions positives et négatives calculé en appliquant des outils mathématiques de la dynamique des fluides. Dans l'étude de 2013, très technique elle aussi au niveau mathématique, on retrouve cette tendance à vouloir faire passer la notion éminemment subjective qu'est le bonheur à la moulinette d'un marqueur objectif (le profil CTRA).

Mais là où le message de l'article prête le plus à confusion, c'est lorsqu'il intègre une ligne moralisatrice en suggérant que la bonne manière de vivre sa vie serait de manière eudémonique. Plusieurs réponses ont été apportées dans l'histoire des civilisations à la question de savoir ce qu'était une vie bonne pour les mortels que nous sommes (vivre en harmonie avec le cosmos, avec Dieu, avec soi-même, avec les autres, faire progresser l'humanité, vivre librement, intensément, etc.). Ces réponses ont pour point commun de dépendre à la fois des individus et de l'environnement socio-culturel. Certaines personnes trouveront adapté pour elles de vivre une vie courte mais intense (*It's better to burn out than to fade away*, dit la chanson¹), alors que d'autres préféreront une « vie longue et saine » dépourvue de « stress chronique, d'anxiété et d'incertitude » (pour reprendre les termes de l'article). Il ne peut y avoir de vérité unique en la matière. Et laisser à penser que la réponse adaptative d'une série de gènes puisse s'ériger en recteur d'une vie bonne parce que moralement *droite* est évidemment problématique. Surtout que la signature transcriptomique utilisée n'est constituée que de 53 gènes (alors que plusieurs milliers d'autres gènes sont exprimés dans chaque cellule de notre organisme à chaque instant, y compris dans le cerveau et le système immunitaire).

Si l'on veut bien passer outre les points discutables, il n'en demeure pas moins que ce type de recherches a le mérite d'explorer la frontière qui connecte la biologie avec les sciences humaines et sociales, préparant le terrain de ce qui

¹ Neil Young, *My My, Hey Hey (Out of the Blue)*.



sera peut-être l'une des révolutions scientifiques de demain. Une étape décisive a été franchie avec la compréhension que le fonctionnement du cerveau ne pouvait pas être décrit sans tenir compte de son environnement immédiat : le reste du corps (exit le cerveau supercalculateur à la Professeur Simon Wright, avec l'enveloppe charnelle servant de bocal). L'approche « incarnée » de la cognition met aujourd'hui l'accent sur les échanges constants et multiples se produisant entre nos réseaux de neurones et nos systèmes émotionnel, sensorimoteur et...immunitaire (c'est le sens et la trajectoire du

défrichement opéré par Barbara Fredrickson et Steven Cole). Comme les rapports dynamiques qu'entretient le cerveau avec son milieu peuvent s'étendre à l'environnement pris au sens large : matériel, mais aussi contextuel, social et culturel, cette révolution, si elle a débuté, est loin d'être achevée. ♦

The Jekyll and Hyde sides of happiness or the strange case of psychosocial genomics

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Fredrickson BL, Grewen KM, Coffey KA, et al. A functional genomic perspective on human well-being. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 13684-9.
2. Cole SW. Social regulation of human gene expression: mechanisms and implications for public health. *Am J Public Health* 2013 ; 103 Suppl 1:S84-92.
3. Jordan B. Le bonheur est dans le gène. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 1009-11.
4. Coyne JC. Highly correlated hedonic and eudaimonic well-being thwart genomic analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : E4183.
5. Cole SW, Fredrickson BL. Reply to Coyne: Genomic analyses are unthwarted. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 ; 110 : E4184.
6. Fredrickson BL, Losada MF. Positive affect and the complex dynamics of human flourishing. *Am Psychol* 2005 ; 60 : 678-86.

NOUVELLE

La complexité insoupçonnée du tractus digestif de la drosophile

Vers un modèle de régionalisation fonctionnelle

Dani Osman¹, Nicolas Buchon²

► Le tractus digestif est un système vital composé de plusieurs compartiments aux rôles physiologiques hautement spécifiques. Toutefois, les déterminants moléculaires qui établissent et maintiennent une telle régionalisation durant la vie d'un organisme restent très peu connus. Deux études récentes révèlent la surprenante complexité du tractus digestif de la drosophile, lui aussi subdivisé en de multiples sous-régions. Nous exposons ici les mécanismes cellulaires et moléculaires qui permettent de maintenir cette régionalisation chez la drosophile adulte alors même que l'intestin subit un renouvellement continu tout au long de la vie.

La régionalisation intestinale : généralités

Les organes vitaux sont souvent divisés en sous-structures tissulaires qui

se spécialisent et assurent des rôles distincts. Chez les métazoaires supérieurs, le tractus digestif est le meilleur exemple d'un organe disposant d'une segmentation fonctionnelle, où différentes régions de l'intestin adoptent une morphologie et des types cellulaires différents. Ceci permet d'assurer des fonctions séquentielles incluant l'ingestion, le transit, la digestion, l'absorption et l'excrétion des aliments. Le bon fonctionnement du système digestif dépend donc à la fois de l'intégrité du tractus digestif, mais aussi de la capacité de l'organe à maintenir son organisation fonctionnelle. Cette caractéristique est assurée essentiellement via l'activité de cellules souches intestinales disséminées le long de l'épithélium formant le tube digestif. Les cellules souches intestinales sont capables de se diviser et de se différencier pour compenser la perte

¹Global Health Institute, Station 19, École polytechnique fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne, Suisse ;

² Department of Entomology, Cornell University, Ithaca, NY 14850, États-Unis.
nicolas.buchon@cornell.edu
[daniosmanlb@gmail.com](mailto:danosmanlb@gmail.com)

constante des cellules qui composent l'épithélium des différentes régions du tube digestif. À ce jour, la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui sont impliqués dans l'organisation et le maintien du tractus digestif adulte reste un défi majeur.

La drosophile : un nouveau modèle d'étude de l'intestin

Récemment, l'intestin moyen de la drosophile s'est avéré être un modèle de choix pour étudier l'activité des cellules souches intestinales [1, 2, 8]. À l'image de ce qui se passe dans l'estomac et l'intestin humains, les cellules souches intestinales permettent le remplacement des cellules épithéliales mortes, en générant de nouvelles cellules, appelées cellules progénitrices ou entéroblastes. Ces dernières vont ensuite se différencier en cellules épithéliales matures,