



L'Association Santé Environnement France,
composée exclusivement de professionnels de santé,
est devenue incontournable sur les questions de santé-environnement.

LES DIALOGUES DE L'ASEF #6

SPÉCIAL ÉPIGÉNÉTIQUE

ENTRETIEN AVEC LE DOCTEUR CHRISTIAN VÉLOT

UN DIALOGUE ENTRE...

...UN MÉDECIN DE L'ASEF...



Le Dr Jean Lefèvre est cardiologue. Aujourd'hui retraité, il a officié pendant plus de 40 ans à l'Hôpital St Joseph de Marseille. En tant que Porte-Parole de l'ASEF, il dirige la collection des « Dialogues de l'ASEF » et a travaillé sur la pollution de l'eau par les médicaments, la pollution de l'air extérieur ainsi que sur le changement climatique. Il s'intéresse aujourd'hui aux atteintes cérébrales liées à la pollution de l'air.

... ET UN BIOLOGISTE.

Christian Vélot est un docteur en biologie, maître de conférences en génétique moléculaire à l'Université Paris-Saclay et responsable d'une équipe de recherche au centre scientifique d'Orsay. Il est également président du conseil scientifique du CRIIGEN, administrateur aux côtés de Jacques Testart de Fondation Sciences Citoyennes.



POUR PLUS D'INFOS...



RETROUVEZ-NOUS SUR TWITTER: @DR_ASEF



SUR FACEBOOK:
@ASSOCIATIONSANTEENVIRONNEMENTFRANCE

ENTRÉE EN MATIÈRE

LA PROBLÉMATIQUE

Pourquoi la température oriente-t-elle le sexe des batraciens ? Pourquoi deux vrais jumeaux qui ont le même génome et qui se ressemblent tant à la naissance deviennent-ils plus différents avec l'âge ? Pourquoi enfin les cellules des îlots de Langerhans dans le pancréas synthétisent-elles de l'insuline à certains moments et pas à d'autres ? Chaque cellule vivante contient son génome, constitué d'une ou plusieurs molécules d'ADN. Le génome humain contient suffisamment d'informations pour synthétiser au moins 25 000 protéines. Mais chaque cellule de l'homme ne les synthétise pas forcément toutes. Si le génome est figé, le protéome (l'ensemble des protéines d'un organisme) lui, évolue en fonction des cellules et dans le temps. Ce qui régule l'information contenue dans les gènes relève de l'épigénétique. Ce terme a été introduit en 1942 par le scientifique britannique Conrad Waddington pour définir la branche de la biologie qui étudie les liens de causalité entre le génotype (les gènes) et le phénotype (leurs effets) afin d'appréhender les processus de développement. Aujourd'hui, l'épigénétique se définit comme l'étude de l'ensemble des processus qui modifient l'activité de l'ADN sans en altérer la séquence. Parmi ces processus, un certain nombre sont liés à l'environnement : ce qu'on mange, respire, ressent, etc. L'épigénétique peut dysfonctionner, et ces dysfonctionnements peuvent être le résultat de la toxicité de nombreuses substances, en particulier de perturbateurs endocriniens, qui, le plus souvent, n'obéissent pas aux lois de la toxicité classique.

Pour nous éclairer sur ce sujet,

le Dr Jean Lefèvre, Porte-Parole de l'ASEF^(cf.Ci-contre)

est parti rencontrer

le Dr Christian Vélot, Spécialiste de la question ^(cf.Ci-contre).

SOMMAIRE

#1

ÉPIGÉNÉTIQUE : DÉFINITION ET RÔLE (PAGE 4)

#2

HÉRÉDITÉ GÉNÉTIQUE (PAGE 8)

#3

ÉPIGÉNÉTIQUE ET CANCER (PAGE 10)

#4

ÉPIGÉNÉTIQUE ET PERTURBATION ENDOCRINIENNE
(PAGE 11)

#5

ÉPIGÉNÉTIQUE ET TOXICOLOGIE GÉNÉRALE (PAGE 12)

LE DIALOGUE

#1. ÉPIGÉNÉTIQUE : DEFINITION ET RÔLE



DR JEAN LEFÈVRE : BONJOUR, MERCI DE RÉPONDRE À NOS QUESTIONS. QUELLE DÉFINITION DONNERIEZ-VOUS DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : L'épigénétique, c'est l'étude de la façon dont les cellules utilisent les gènes en réponse à un signal extérieur. Il peut s'agir d'un signal neuronal, hormonal, nutritionnel, d'un signal environnemental au sens large du terme incluant l'affect, l'habitat, etc... Bien sûr, ces différents facteurs ne sont pas forcément indépendants entre eux.

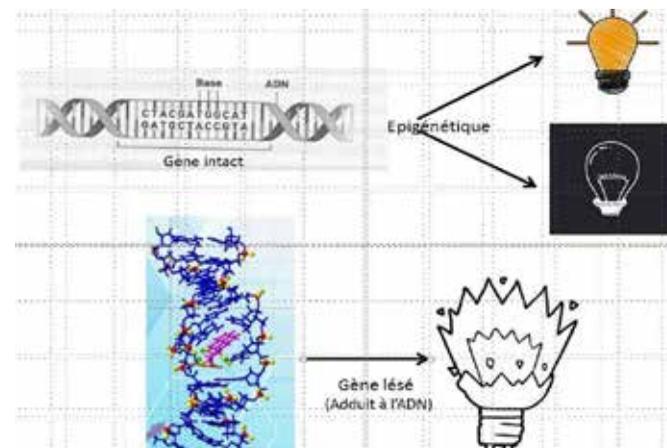


DR JEAN LEFÈVRE : DANS LA VIE D'UNE CELLULE, IL Y A UN PHÉNOMÈNE IMPORTANT : LA FABRICATION DES PROTÉINES. QUELLES SONT LES DIFFÉRENTES ÉTAPES POUR FABRIQUER CES PROTÉINES ET QUEL RÔLE JOUE L'ÉPIGÉNÉTIQUE ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : Le secret de fabrication (le codage) des protéines est contenu dans les gènes. Ce qu'on appelle les gènes — et tous les

gènes ne codent pas des protéines — sont en fait des morceaux de séquences d'ADN pour lesquels on a pu identifier — ou présumer — une ou quelques fonction(s) biologique(s) déterminée(s) par ces séquences. Là, réside toute la différence entre ce que l'on appelle séquençage et décryptage. Séquencer un ADN, c'est déterminer l'ordre d'enchaînement des 4 nucléotides qui le constituent, et que l'on désigne par leurs initiales respectives, A, G, C, T (le langage génétique). On a séquencé par exemple le génome humain mais on ne l'a certainement pas décrypté. On l'aura décrypté le jour où on aura compris toute la signification biologique détenue dans la succession des 4 lettres qui constituent l'ensemble des chromosomes. On en est à des années-lumière. On a décrypté seulement de petits morceaux de séquences correspondant pour l'essentiel à des gènes codant des protéines, et que l'on a appelé « l'ADN codant ». Cet ADN codant ne représente qu'une toute petite partie de notre ADN (moins de 5%). Au prétexte qu'on ne connaissait pas son rôle, l'ADN « non codant » a longtemps été qualifié « d'ADN poubelle ». Aujourd'hui, on découvre multiples fonctions essentielles



de cet ADN, notamment pour la régulation de l'expression des gènes codant les protéines. Un gène est toute portion d'ADN qui, à un moment donné de la journée de l'année, de la vie..., va s'exprimer, va « s'allumer ». L'expression d'un gène signifie qu'il va être transcrit en une molécule d'ARN, toujours constituée de l'enchaînement de 4 nucléotides, et qui porte donc toujours le langage génétique. Dans le cas de l'ADN non codant, les ARNs qui en résultent sont les produits finis. Dans le cas de l'ADN codant, les ARN (que l'on appelle alors des ARN messagers) ne sont que des intermédiaires à partir desquels vont être fabriquées les protéines, constituées par l'enchaînement de 20 molécules différentes, les acides aminés. Le passage de l'ARN à la protéine correspond donc au passage du langage génétique en 4 lettres (les nucléotides) au langage protéique en 20 lettres (les acides aminés) : c'est le processus de traduction. Il y a donc 2 grandes étapes pour passer du gène à la protéine : une première qui s'appelle la transcription et une seconde qui s'appelle la traduction. Pour tous les gènes

qui ne sont pas codants, leur expression ne comprend donc, par conséquent, que l'étape de transcription. Les gènes, dans leur grande majorité, sont régulés, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas exprimés en permanence et dans tous les tissus. Cette régulation peut se faire au niveau : 1) de la transcription (régulation transcriptionnelle), c'est-à-dire au niveau de la synthèse de l'ARN ; 2) de la stabilité, et donc de la durée de vie, de l'ARN (régulation post-transcriptionnelle) ; 3) de la synthèse de la protéine (régulation traductionnelle), et de la fonctionnalité de la protéine (régulation post-traductionnelle). Les niveaux 3 et 4 ne concernant bien sûr que les gènes codant des protéines. Où intervient l'épigénétique par rapport à ces 4 niveaux ? Au premier, le niveau transcriptionnel. Mais elle peut aussi intervenir indirectement à d'autres niveaux puisque certains ARNs issus de l'ADN non codant peuvent ensuite réguler l'expression de gènes codant des protéines au niveau traductionnel par exemple.



DR JEAN LEFÈVRE : PAR QUEL MÉCANISME L'ÉPIGÉNÉTIQUE JOUE-T-ELLE AU NIVEAU DE LA TRANSCRIPTION ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : Au début d'un gène, il y a ce qu'on appelle un promoteur, une sorte d'interrupteur qui

va permettre sa transcription. Pour que celui-ci fonctionne (qu'il passe de « Off » à « On »), il faut qu'un doigt vienne appuyer dessus. Ce doigt, ce sont des protéines. C'est non seulement l'enzyme qui va permettre de fabriquer l'ARN, l'ARN polymérase, mais aussi d'autres protéines, que l'on appelle des activateurs de transcription, et qui vont permettre de mobiliser l'ARN polymérase et de la stabiliser sur le promoteur. Il faut donc que la séquence d'ADN sur laquelle elles vont se fixer, c'est-à-dire le promoteur (l'interrupteur), soit accessible. Or l'ADN (à l'exception des bactéries) n'est pas nu dans les cellules mais enroulé à intervalles réguliers autour de complexes de protéines appelées histones, tel un collier de perles, pour former la chromatine. L'accessibilité du promoteur dépend du degré de compaction de la chromatine dans la région donnée. Si elle est très compactée, le promoteur n'est pas accessible, le gène ne peut pas s'exprimer. Si, au contraire, cette structure chromatiniennne est, au niveau du gène en question, décondensée, le promoteur est accessible et le gène est alors « allumable ». Et qu'est ce qui fait que la chromatine est plus ou moins condensée ? Ce sont des modifications chimiques de l'ADN (qui ne changent pas sa séquence) et des histones. Pour l'ADN, il s'agit de méthylations (ajout de groupements méthyles CH₃). Pour les histones, il s'agit essentiellement de méthylations et d'acétylations (ajout de groupements acétyles COCH₃). Les méthylations (de l'ADN et

des histones) conduisent à une plus grande compaction de la chromatine (hétérochromatine) et résultent donc en une répression de l'expression des gènes, alors que l'acétylation des histones (et l'absence de méthylation) conduit à une chromatine plus relâchée (euchromatine) favorisant ainsi l'expression génique. Toutes ces modifications chimiques constituent autant de « marques épigénétiques » qui jalonnent le génome en des sites précis, modulant l'activité des gènes localisés sur ces sites. La mise en place ou l'élimination de ces marques épigénétiques sont bien sûr réversibles et déclenchées par des signaux extérieurs que l'on appelle les facteurs épigénétiques. Il peut s'agir de signaux neuronaux, hormonaux, nutritionnels ou de tout autre signal environnemental (au sens large du terme). Ces signaux externes (à la cellule, voire à l'organisme tout entier) déclenchent toute une cascade d'événements cellulaires mettant en jeu tout un tas d'activités enzymatiques aboutissant donc à la mise en place ou à l'élimination des marques épigénétiques dans des régions précises du génome. Cette modulation de l'expression des gènes — et donc "l'allumage" ou "l'extinction" temporaire ou permanent de certains gènes — est bien sûr un processus normal, qui est notamment la manifestation de l'interaction de l'organisme avec son environnement. Mais tous ces processus épigénétiques peuvent dysfonctionner, suite par exemple à une perturbation environnementale (et donc une modification des facteurs épigénétiques). Alors qu'une mutation, c'est-à-dire un changement de séquence d'un gène (changement de lettres) aboutira le plus souvent à son inactivation, une « épimutation », c'est-à-dire une modification de certaines marques épigénétiques sur la chromatine au niveau d'un gène donné,

aboutira à une altération de son expression (alors que sa séquence nucléotidique reste intact). Si le gène était une ampoule, la mutation serait une ampoule cassée, l'épimutation serait une ampoule intacte mais qui s'allume alors qu'elle devrait être éteinte ou inversement.



DR JEAN LEFÈVRE : QUEL EST LE RÔLE, ET LA PLACE DES MINI-ARN ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : Ils peuvent agir à différents niveaux de la régulation. Par exemple, un mini-ARN, en interagissant avec un ARN messager, peut empêcher sa traduction (régulation traductionnelle) ou modifier sa stabilité (régulation post-transcriptionnelle). On ne connaît pas encore tous les mécanismes, il y en a certainement encore beaucoup que l'on va découvrir dans un futur plus ou moins proche.



DR JEAN LEFÈVRE : QUELLE EST LA PÉRENNITÉ DES MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : Elle varie en fonction des gènes, et d'un organisme à un autre, mais également en fonction des tissus au sein d'un même organisme. Certaines marques épigénétiques sont très transitoires, comme celles qui modulent l'expression des gènes liés au rythme circadien. D'autres ont une très grande pérennité : elles peuvent être acquises très tôt lors du développement et transmises au fil des divisions cellulaires jusque chez l'adulte. C'est le cas par exemple de celles qui permettent l'inactivation de l'un des deux chromosomes X chez toutes les femmes

de mammifères (les mâles n'étant eux porteurs que d'un seul exemplaire du X), mises en place très tôt dans le développement de l'embryon puis maintenues tout au long de la vie. Cette extinction permanente des gènes portés par l'un des deux chromosomes X des femelles de mammifères (et donc des femmes) s'appelle « l'empreinte génomique parentale ». Celle-ci n'est pas réservée à l'un des deux chromosomes X des femmes, mais s'applique également à certaines portions de chromosomes non sexuels, et concerne alors aussi bien les femmes que les hommes.

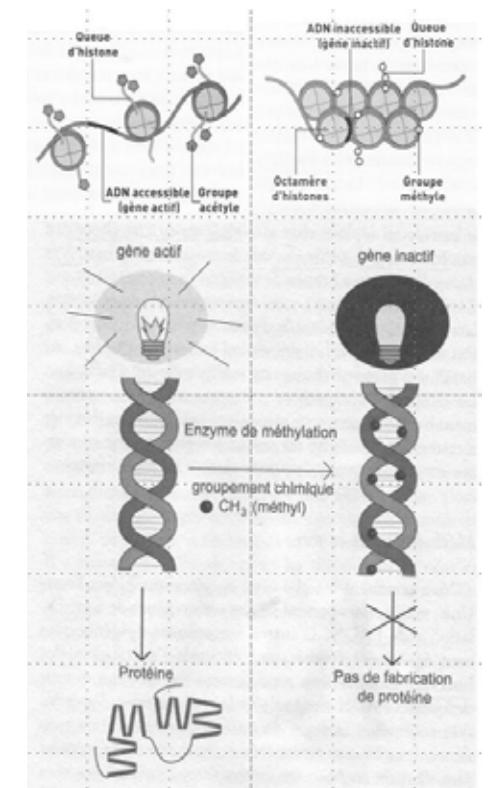


Illustration d'après Ariane Giacobino

#2 HÉRÉDITÉ GÉNÉTIQUE



DR JEAN LEFÈVRE : DES CARACTÈRES ÉPIGÉNÉTIQUES SONT TRANSMISSIBLES ALORS QUE LE GÉNOME N'EST PAS MODIFIÉ DANS SA SÉQUENCE . QU'EST CE QUE CE PHÉNOMÈNE D'HÉRÉDITÉ GÉNÉTIQUE ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : La question de l'hérédité épigénétique est restée longtemps en suspens. C'est en 1999 que l'équipe d'Emma Whitelaw, de l'Université de Sydney, montre pour la première fois qu'une modification épigénétique peut être transmise à la descendance. Elle identifie des souris d'une même lignée mais dont le pelage varie du jaune au brun. Elles ont été appelées les souris « Agouti » en référence à ce rongeur d'Amérique tropicale dont la fourrure varie naturellement du jaune au brun. Les souris à fourrure brune sont normales alors que celles à fourrure jaune sont obèses,

diabétiques et sujettes au cancer. Cette diversité tient à la variabilité épigénétique (degré de méthylation) d'un gène particulier (le gène « Agouti ») dont la séquence est exactement la même chez ces différentes souris. Chez les souris normales (brunes), le gène est totalement méthylé (éteint) ; chez les autres, le gène est d'autant plus déméthylé qu'elles sont jaunes et obèses. Emma Whitelaw fait se reproduire des souris jaunes obèses et obtient dans la descendance des souris jaunes obèses. En 2005, le groupe de Michael Skinner (de l'Université de Washington) a démontré la persistance sur quatre générations d'un défaut de méthylation de l'ADN dans les spermatogonies (précurseurs des spermatozoïdes), apparu suite à l'exposition de rattes gestantes à l'un de deux pesticides perturbateurs endocriniens (Vinclozoline ou Méthoxychlore). Cette perturbation épigénétique



résultait, chez tous les descendants mâles (de la 1ère à la 4ème génération), en une réduction de la spermatogénèse (en termes de diminution du nombre et de la viabilité des spermatozoïdes) alors qu'aucun d'eux n'a été exposé aux polluants en question. Enfin, "l'expérience grandeur nature" des "Enfants distilbène" nous montre la transmission sur trois générations des anomalies de développement et cancers de l'appareil reproducteur chez les descendants des femmes traitées pendant leur grossesse (entre 1950 et 1977) au distilbène, lequel a pu, là encore, être associé à des modifications épigénétiques supposément responsables de cette transmission transgénérationnelle.



DR JEAN LEFÈVRE : ALORS QUEL EST LE MÉCANISME MOLÉCULAIRE DE CETTE TRANSMISSION ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : On ne connaît pas bien les mécanismes moléculaires qui font qu'on hérite d'un degré de méthylation anormal d'un gène de ses parents. Sans doute saura-t-on l'expliquer demain ? Mais les faits sont les faits : cette hérédité est démontrée, en tout cas sur un certain nombre de générations et pour certaines épimutations. En effet nous ne savons pas toutefois si cette transmission se poursuit sur un grand nombre de générations et si elle concerne toutes les épimutations.



#3 ÉPIGÉNÉTIQUE ET CANCER



DR JEAN LEFÈVRE : QU'EN EST IL DU LIEN ÉPIGÉNÉTIQUE – CANCER ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : Il y a des données assez nouvelles qui montrent clairement qu'il y a des liens entre cancer et dysfonctionnements épigénétiques. D'une part, l'équipe de Geneviève Almouzni (de l'Institut Curie) a pu observer qu'il y avait dans les tissus cancéreux du sein, une accumulation d'une protéine particulière, la protéine Asf1b. Plus cette protéine est abondante, plus le cancer est agressif et plus le risque d'apparition de métastases est grand. Or la protéine Asf1b intervient dans la compaction de la chromatine. D'autre part l'équipe de François Radvanyi (également de l'Institut Curie) a pu identifier, dans des cellules tumorales de la vessie, 7 régions chromosomiques où l'expression des gènes est anormalement éteinte par un mécanisme épigénétique (hyperméthylation). Les tumeurs pour lesquelles ces 7 régions sont simultanément éteintes se caractérisent par un pouvoir agressif et invasif plus grand que pour les autres tumeurs. L'extinction de ces grandes régions résulte en l'inactivation de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs. De tels gènes, appelés également anti-oncogènes, sont en quelque sorte des « garde-fous » vis-à-vis des cancers : leur expression va empêcher (ou limiter) la prolifération cellulaire incontrôlée. C'est notamment le cas du gène p53 qui est altéré dans plus de 50% des cancers humains. L'hyperméthylation de tels gènes va conduire au même résultat que leur inactivation (par mutation).



#4 ÉPIGÉNÉTIQUE ET PERTURBATION ENDOCRINIENNE



DR JEAN LEFÈVRE : QUEL EST LE RÔLE DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE DANS LA PERTURBATION ENDOCRINIENNE ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : Les deux sont intimement liés et de deux façons. Premièrement, l'une des finalités du système endocrinien, c'est d'aboutir à la modulation de l'expression de certains gènes. Par conséquent, tout ce qui va perturber le système endocrinien va donc perturber cette modulation. Des gènes qui devraient normalement être « allumés » en réponse à une hormone, ne le sont pas parce que le perturbateur endocrinien (PE) entre en compétition avec l'hormone et l'empêche d'exercer son effet. Au contraire des gènes qui devraient être « éteints » parce que l'hormone n'est pas là, sont allumés parce que le PE, par mimétisme, joue le rôle de l'hormone. Deuxièmement, le PE peut lui-même aboutir à des modifications des marques épigénétiques, et notamment de la méthylation de l'ADN, par effet direct ou indirect. Cela a été montré avec le Bisphénol A. En 2007, l'équipe américaine de Randy Jirtle met en évidence que lorsque des souris Agouti jaunes obèses gestantes sont exposées à ce PE, elles ont une méthylation de l'ADN perturbée et donnent plus souvent naissance à des souris jaunes obèses. Cela a également été montré avec la Vinclozoline et le Méthoxychlor qui affectent la spermatogenèse en perturbant l'état de méthylation de certains gènes dans les spermatogonies : il s'agit des expériences conduites par l'équipe de Michael Skinner et publiées en 2005, dont j'ai déjà parlé précédemment. La Vinclozo-

line est un fongicide viticole aux propriétés anti-androgéniques et le Méthoxychlor est un insecticide aux propriétés oestrogéniques. Ils ont donc tous deux en effet « féminisant » et les mêmes résultats ont été obtenus avec chacun d'eux. Enfin, comme j'en ai également parlé précédemment, cela a aussi été montré avec de Distilbène.



#5 ÉPIGÉNÉTIQUE ET TOXICOLOGIE GÉNÉRALE



férentes cellules à un instant donné) et dans le temps (pas le même épigénome dans des cellules données en fonction du moment). Aujourd'hui, on est capable de connaître un épigénome, c'est à dire la répartition des marques épigénétiques sur l'ensemble de la chromatine, mais encore une fois, ce ne sera qu'à un moment et dans un type cellulaire donné. En revanche, pour un gène dont on sait qu'il doit être « allumé » ou « éteint », à un moment choisi et dans un tissu particulier, il est possible de vérifier son état de méthylation pour savoir s'il est conforme aux prédictions. Mais c'est lourd et pour une information qui est donc extrêmement limitée.



DR JEAN LEFÈVRE : EST-CE QUE VOUS PENSEZ QUE CELA PEUT ÉVOLUER ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : Sans doute. Il est probable que les techniques de diagnostic (de détermination de l'épigénome) vont grandement évoluer. Mais j'ai beaucoup de mal à imaginer que la correction de l'état de méthylation d'un gène devienne une réalité thérapeutique..



DR JEAN LEFÈVRE : PENSEZ-VOUS QUE L'ÉPIGÉNÉTIQUE PEUT S'INTÉGRER COMME UNE BRANCHE DE LA TOXICOLOGIE EN GÉNÉRAL ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : Il le faut ! Nous sommes confrontés aujourd'hui à de nombreux polluants aux propriétés de perturbation endocrinienne. Or ces

substances ont des effets transgénérationnels qui s'expliquent par des modifications épigénétiques transmissibles. Ces effets ne peuvent en revanche s'expliquer par la génétique classique car il n'y a aucune loi de Mendel qui permette d'expliquer un tel taux de transmission (par exemple 100% dans un sexe), qui plus est sur un aussi faible nombre de générations.

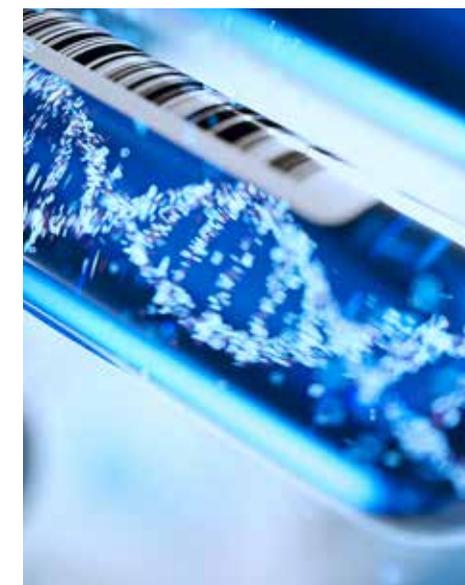


DR JEAN LEFÈVRE : POURQUOI S'EXPLIQUENT-ILS PAR L'ÉPIGÉNÉTIQUE ET NON PAS PAR LA GÉNÉTIQUE ?



DR CHRISTIAN VÉLOT : Dans la génétique classique, quand vous êtes porteur d'une mutation, par exemple sur un gène hérité de votre père, elle est généralement compensée par la version normale du gène correspondant hérité de votre mère (ou vice-versa). Il s'agit alors de gènes dont la fonctionnalité d'un seul exemplaire suffit. Dans l'épigénétique, il y a au contraire un effet de dominance qui interdit la compensation par l'autre copie du gène car il s'agit là d'un problème de « dose du produit du gène ». En effet, s'il est nécessaire que les deux exemplaires d'un gène (celui hérité du père et celui hérité de la mère) s'expriment (2 doses), l'expression d'un seul des deux résultera en un dysfonctionnement (1 dose au lieu de 2). De même, s'il est nécessaire qu'un seul des deux soit « allumé » alors que les deux le sont, il y aura dysfonctionnement (2 doses au lieu de 1). C'est cet effet de dominance qui permet d'expliquer ce fort taux de transmission dès la première descendance. C'est pour cette raison que l'explosion des maladies chroniques à laquelle on assiste depuis quelques années ne peut pas s'expliquer par des facteurs génétiques. Et comme

nous savons que les origines ne sont pas non plus infectieuses, les causes ne peuvent être qu'environnementales. C'est donc forcément multifactoriel, mais nous savons aujourd'hui que les PE jouent un rôle important. Or, les PE sont des molécules qui échappent à la toxicologie réglementaire pour plein de raisons : pas les mêmes effets dans les deux sexes, pas de proportionnalité entre les effets et la dose, effets cocktails, pas les mêmes effets en fonction de la période et la durée d'exposition (la période de plus grande vulnérabilité étant la période embryonnaire et la toute jeune enfance), effets différés et transgénérationnels. Toutes ces caractéristiques font que les PE sortent du cahier des charges de la toxicologie réglementaire qui est donc totalement inadaptée. Tant que celle-ci n'inclura pas d'études sur la période de gestation avec des analyses transgénérationnelles, les facteurs épigénétiques ne seront, de fait, pas pris en considération.



LA BIBLIOGRAPHIE



Vous pouvez retrouver l'intégralité de nos références sur notre site : www.asef-asso.fr.

Christian Vélot : Congrès PE URPS Marseille J Janvier 2018

Ariane Giacobino : Peut on se libérer de ses gènes? L'épigénétique Ed Stock (schéma2)

<https://www.inserm.fr/informationen-sante/dossiers-information/epigenetique>

La chromatine : organisation fonctionnelle du génome [Internet]. Disponible sur [.http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/ChromatinEducFr.html](http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/ChromatinEducFr.html)

Science&Santé, numéro11, rubrique GrandAngle [Internet]. Disponible sur : http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/7075/2012_11_22.htm

Guide sur les Perturbateurs endocriniens, URPS médecins Libéraux PACA

DIRECTEURS DE LA PUBLICATION
Dr Pierre Souvet et Dr Jean Lefèvre

COMITE DE RELECTURE
Le club des 11 de l'ASEF

Un grand merci au Dr Christian Vélot
@Freepik et @Fotolia

© ASEF - Tous droits réservés.
- Février 2020

VOUS ÊTES PROFESSIONNELS DE SANTÉ ? DEVENEZ MEMBRE !

Etes-vous prêt(e) à devenir membre ?

Pour devenir membre de l'ASEF, il faut être un ou un(e) professionnel(le) de santé et être convaincu(e) que les pollutions environnementales peuvent avoir un impact sur notre santé et celle de nos patients.

Vous êtes prêt(e) à devenir membre !

Pour adhérer vous pouvez **régler votre cotisation de 20 euros en ligne** en toute sécurité sur notre site www.asef-asso.fr ; ou **découper le bulletin d'adhésion ci-dessous**, et nous l'envoyer par La Poste assorti d'un chèque.

Et ensuite ?

Une fois votre cotisation réglée, **vous recevrez un reçu par mail** attestant de votre paiement pour votre comptabilité, des petits guides santé et un poster pour votre salle d'attente mentionnant votre appartenance à l'ASEF.

Pour le reste, l'ASEF, c'est un peu comme une auberge espagnole... Si vous avez envie de vous investir beaucoup, vous trouverez des projets à mener. Si vous voulez simplement régler votre cotisation annuelle de 20 € en signe de soutien, c'est possible aussi !





**PLUS D'INFOS SUR
WWW.ASEF-ASSO.FR**



AVEC LE SOUTIEN DE :



WWW.RAINETT.FR



WWW.GENERATION-RESPONSABLE.COM



WWW.NUTERGIA.COM