

La bouche, support de voyance biologique

Simon BÉRÉNHOLC*

La vie est communication et digestion. Et sa position initiale confère à la bouche la place privilégiée de carrefour vital pour un individu. En contact permanent avec le milieu extérieur, elle intervient en complément de la respiration nasale, elle permet l'introduction naturelle des nourritures terrestres, elle favorise la communication par la parole. Elle entretient l'affectivité et les relations sexuelles. Dès la vie *in utero*, l'enfant suce son pouce. Toutes les activités buccales débutent avec le premier cri de la naissance, et s'accomplissent jusqu'à la mort.

La voyance est l'art de retrouver le passé, et de prédire l'avenir, en se servant de supports, telles les lignes de la main.

La bouche est un support qui permet de retrouver le passé. Les dents, par leur présence, ou leur absence, par leur morphologie, les dyschromies, les caries, traitées ou non, les traumatismes accidentels, suggèrent et reflètent les causes de ce qui est observé. Les muqueuses sont aussi atteintes, lors d'infections locales ou lointaines. Des lésions apparaissent après une période d'incubation plus ou moins longue. La carcinologie participe aussi aux localisations, avec adénopathies et métastases.

De plus, la bouche, suite à des prélèvements des cellules épithéliales, est support de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Elle personnalise son porteur, et peut intervenir dans la médecine prédictive, pour une connaissance préventive d'un avenir pathologique possible.

Il est évident que nous ne reviendrons pas sur toute la connaissance médicale et clinique buccale que vous possédez, mais je voudrais insister sur l'ADN et la possibilité qu'il offre pour retrouver le passé ou prévoir l'avenir, car l'ADN est langage biologique universel.

Tout système de signes, pouvant servir de moyens de communication, peut être considéré comme un langage. La parole en est le summum, qui permet de traduire aussi l'expression d'une pensée et des conceptions abstraites, et, dans ses rapports avec autrui, la réponse obtenue est imprévisible. Au fur et à mesure qu'on aborde les besoins matériels, le langage s'universalise, la gestuelle pouvant se substituer aux mots.

* De l'Académie nationale de chirurgie dentaire.

La langue originelle du monde minéral, puis organique a été décryptée, en partie à ce jour, par les physiciens. Les quarks sont les lettres qui s'assemblent pour former les protons et les neutrons qui, réunis, deviennent des nucléons. Le nombre de protons conditionne la nature chimique de l'élément. Nucléons et électrons sont les mots qui créent l'atome, terme étymologiquement faux car l'atome peut être physiquement sécable. Les combinaisons d'atomes aboutissent aux molécules que les chimistes dissèquent. Les molécules sont des phrases simples, élémentaires, d'un langage déjà plus complexe que le précédent. Le langage s'amplifie avec la biochimie dont les images stéréochimiques lui donnent un sens très spécifique. Ainsi, avec les mêmes lettres initiales, tout ce qui est inerte ou vivant est écrit. Chaque niveau de langage devient de plus en plus complexe au fur et à mesure que, chacun dérivant du langage sous-jacent, la vie apparaît et se diversifie. Le monde végétal, le monde animal, les procaryotes sans noyau véritable et les eucaryotes avec noyau ont tous un langage qui leur est commun, universel.

En biologie, le langage conditionne les rapports qui existeront entre différentes entités : espèces, individus, tissus, cellules. Chacun de ces éléments émet des signes qui seront interprétés et entraîneront une réponse sans équivoque.

Tous les individus, quels qu'ils soient, sont l'ensemble d'éléments uniques, unis, les cellules, qui vivent solidairement d'une manière complexe. Chacun des types cellulaires forme un tissu qui, s'il est perturbé ou vient à manquer, créera des dommages plus ou moins graves chez l'individu atteint, pouvant aboutir à la mort.

Les éléments monocellulaires, donc individualisés, ont une vie autonome beaucoup plus simple mais, hormis les spores microbiennes, une fragilité plus grande. Toutes les cellules communiquent entre elles. Chez les êtres pluricellulaires, les membranes cytoplasmiques de deux cellules de même type qui se rencontrent entraînent une inhibition de contact.

Des substances à activité hormonale émises par des cellules spécifiques se fixent électivement sur des sites appropriés, leur langage univoque apportant toujours la même réponse des cellules réceptives. Ainsi, ce langage est compris au moins par toutes les espèces dérivant du même phylum, mammifères par exemple.

Il existe donc un langage restreint, limité aux cellules sensibles aux mêmes injonctions. C'est ainsi qu'on trouve un ensemble d'une vingtaine de protéines interchangeables chez les mammifères, appelé *complément*, dont le but final, après activation, est de détruire l'intrus ayant pénétré dans un organisme.

Tout ce qui parle un même langage chez un individu donné sera dit autologue et sera toléré. Les groupes sanguins en sont un exemple (acceptation des globules rouges du même groupe, élimination des globules rouges de groupes différents). On reconnaît aussi des ensembles de protéines formant des groupes identiques appelés *cluster distribution*, ou CD. On les retrouve par exemple à la surface de lymphocytes T, sous le sigle CD4, et également au niveau de la capsid virale du VIH du sida. C'est alors

que, parlant le même langage, le virus se fixera sur le lymphocyte CD4. Il y a donc un langage entre espèces différentes.

Chez un être humain donné, il existe une spécificité authentique, qui n'appartient qu'à lui seul, et qui est retrouvée à la surface de ses cellules, entre autres des cellules immunitaires. C'est le complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH (système HLA humain). C'est par les cellules qui le supportent que sont éliminés les apports biologiques non autologues, et c'est lui qui fait accepter les greffes qui se rapprochent le plus de son langage. Ainsi, de la cellule aux tissus, à l'individu, à l'espèce, et aux différentes espèces, il existe quelques bribes de mots compris par certains éléments très différents.

Mais, par contre, il existe un **langage universel** qui appartient à tous les êtres vivants, c'est l'acide désoxyribonucléique ou ADN. C'est lui qui supporte le plan d'organisation d'un organisme. Il intervient dans tous les rouages au niveau des protéines de structure qui matérialisent et individualisent cet organisme. Pour gérer 100 000 milliards de cellules chez l'homme, le génome humain, totalité de l'ADN, comprend environ 3 milliards de bases, mais seulement entre 26 000 et 38 000 gènes qui doivent "générer" chacun plusieurs protéines et interagir sur d'autres gènes. Par exemple, le gène qui code pour l'insuline code aussi pour quatre protéines différentes et pour trois hormones.

Certaine(s) protéine(s) chef(s) d'orchestre contrôlerait(ent) l'activité cellulaire par une organisation hiérarchisée. Ainsi, des protéines régulatrices permettent ou interdisent l'expression de l'information codée des gènes.

L'ADN intervient enfin dans la pérennisation et le transfert des caractères héréditaires pour un individu, une espèce donnés.

Les organismes vont de la cellule isolée, comme la bactérie, à l'éléphant, en incluant évidemment le corps humain. Celui-ci, est constitué par des milliers de milliards de cellules. Chacune possède un noyau comprenant les chromosomes dont le nombre est caractéristique de l'espèce (23 paires chez l'être humain). Ces chromosomes sont constitués de gènes qui sont des séquences d'acides nucléiques portant l'information qui permet la production d'un acide ribonucléique particulier (ARN) qui en dépend (transcription), pour aboutir *in fine* à la formation de protéines induites par cet ARN (traduction).

Les chromosomes supportent la constitution génétique d'un individu, ou génotype. Le résultat de ce génotype apparaît sous la forme de caractères qui spécifient un individu. Cela va du sexe à sa couleur de peau, des yeux. Des maladies directement liées à une présence anormale, ou à un défaut dans l'expression d'un gène, leur sont imputables. L'ensemble de ces caractères s'appelle phénotype. Le phénotype est ce qui est inclus dans le génotype et qu'on reconnaît.

Les moyens d'examiner les cellules, depuis Van Leeuwenhoek au 18^e siècle jusqu'à ce jour, ont subi de tels développements grâce à la physique (microscopes ultraper-

fectionnés), à la chimie, et à la biochimie moléculaire, que les connaissances évoluent de plus en plus vite. D'autant plus que la communication entre équipes de chercheurs est mieux acceptée et organisée.

En 1944, Avery, MacLeod et MacCarthy travaillent sur les bactéries. Ils prennent des pneumocoques capsulés, virulents (PNOS) et les injectent à des souris qui meurent. Ces pneumocoques capsulés, donnent des cultures sur gélose bombées, brillantes, lisses ou "smooth" (S). Des pneumocoques sans capsules, avirulents, donnent sur gélose des cultures irrégulières, rugueuses ou rough (PNOR). Ces pneumocoques injectés à des souris ne les tuent pas. Des PNOS tués injectés à des souris ne les tuent pas non plus. Mais si on injecte ensemble un mélange de PNOS tués et de PNOR vivants, les souris meurent, alors que chacun des éléments, séparé, n'est pas mortel. Bien plus, le germe retrouvé chez la souris morte est du PNOS vivant. Il y a donc eu transformation d'une souche de PNOR vivant en PNOS vivant. Ce facteur transformant est mieux connu depuis 1953, grâce à Watson et Crick, c'est l'ADN. La partie des gènes codant pour la capsule existant chez le PNOS tué, après lyse de la cellule bactérienne, a pénétré dans la cellule PNOR vivante et s'est intégrée dans le chromosome du PNOR avirulent, lui donnant l'information nécessaire à la formation de la capsule.

LE MESSAGE UNIVERSEL

Structure de l'ADN (ou *DNA*)

La molécule d'ADN existe en deux brins enroulés en hélice, chacun étant complémentaire de l'autre. Les spires sont constituées comme une échelle hélicoïdale, dont les montants sont constitués par un pentose, le désoxyribose, et de l'acide phosphorique.

Les barreaux sont formés par quatre bases azotées : adénine, thymine, guanine et cytosine, toujours groupées en complémentarité par deux, grâce à des liaisons hydrogène faibles (fig. 1). Les deux bases puriques sont l'adénine et la guanine. Les deux bases pyrimidiques sont la thymine et la cytosine. L'adénine s'apparie toujours avec la thymine et la complémentarité se fait toujours entre la guanine et la cytosine. Les ponts phosphodiester 3' 5' sont orientés de façon opposée dans les deux brins qui sont dits antiparallèles (fig. 1 bis) :

- l'association base + sucre est appelée nucléoside.
- le nucléoside + l'acide phosphorique constitue un nucléotide.
- les deux brins réunis forment donc une chaîne polydésoxyribonucléotidique.

Réplication de l'ADN ou reproduction de la mémoire génétique

En avance sur la division cellulaire, l'ADN va se scinder en deux. Chaque brin engendre son complémentaire : c'est la *réplication*. Cela donnera, de nouveau, deux

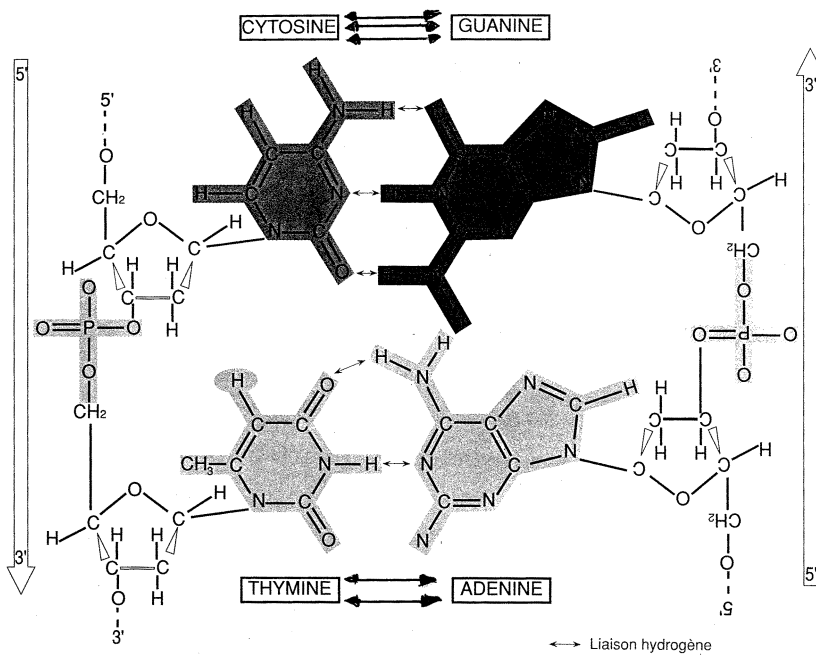


Fig. 1 – Les quatre bases de l'ADN.

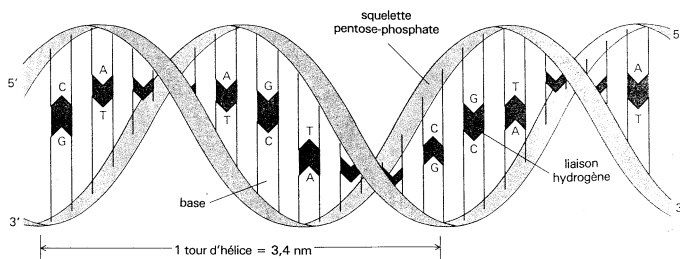


Fig. 1 bis – La structure en double hélice de l'ADN.

ADN identiques aux brins parentaux : c'est la *duplication*. La séparation des deux brins de l'ADN superenroulés nécessite l'action d'enzymes, les topo-isomérases, dont le but est de couper l'un des deux brins, ce qui permet le désenroulement (topo-isomérase type I). D'autres topo-isomérases, type II, coupent les deux brins, les font tourner et les réattachent, créant des supertours (gyrases). Cette séparation des brins, comme une "fermeture éclair" est initiée par une amorce tandis que les deux brins sont séparés par des hélicases (déroulages). La complémentarité, au niveau des brins séparés, s'effectue grâce à une ADN polymérase III (réplicase).

Lorsque la réplication est totale, les amorces ARN (*primer*) sont détruites et cette région est réparée par la polymérase I. Une ligase soude les brins entre eux.

Si des erreurs se produisent, par exemple l'introduction d'un nouveau nucléotide, elles sont corrigées immédiatement par une exonucléase.

L'hérédité, transmission de caractères aux descendants, débute donc par la réplication, où l'ADN se retrouve semblable chez les cellules filles.

Les acides ribonucléiques ARN (ou RNA)

Comme l'ADN, les acides ribonucléiques sont appariés avec les deux bases puriques, l'adénine et la guanine, et les deux bases pyrimidiques, la cytosine et l'uracile qui se substitue à la thymine de l'ADN. La base est liée au ribose.

La transcription

Elle correspond à la synthèse d'un ARN par une ARN polymérase dont l'information est fournie par une partie d'ADN.

L'ADN est composé d'un ensemble de gènes qui s'exprimeront, les exons (*expressed sequences*) séparés par des introns (*intervening sequences*). Chez les procaryotes, les introns ont pratiquement disparu. Chez les eucaryotes, 10 % du chromosome environ représentent les exons (sur 3 milliards de paires de base).

La formation de l'ARNr ribosomal passe par l'intermédiaire d'un ARN pré-messager. Une polymérase I transcrit un précurseur de l'ARNr. Ce pré-messager subit une maturation qui va aboutir à l'ARNm. La polymérase II transcrit les ARNm messagers.

L'excision des introns se fait grâce à des séquences consensus, GU en 5' et AG en 3', qui sont placées aux extrémités des introns. Les introns interviennent dans le mécanisme d'excision-épissage.

L'ARN polymérase III sert à transcrire les petits ARN tels les ARNt de transfert.

Les ribosomes sont les usines où sont créées les protéines qui sont les structures biochimiques de base, fondamentales pour la construction matérielle de l'organisme vivant. Chacune des protéines est l'assemblage, dans un ordre bien structuré, d'acides aminés qui s'accrochent les uns après les autres, transportés par les ARNt, suivant le plan défini par son gène spécifique. Chaque protéine prend alors une configuration dans l'espace, déterminée par la séquence des acides aminés, qui dépend de l'ADN.

La traduction

C'est la synthèse d'une chaîne peptidique.

La source d'information est l'ARNt messenger qui permettra la formation d'une protéine donnée. Cette base d'information est le code génétique qui est un code universel.

1 ^{re} position (extrémité 5') ↓	2 ^e position				3 ^e position (extrémité 3') ↓
	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gin Gin	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

Fig. 2 – Le code ARN messenger.

Le codon est l'association de trois lettres, une de chaque position
(exemple : UGc = Cystéine).

En résumé, la traduction commence par le codon qui introduit la méthionine initiatrice, plus d'autres facteurs d'initiation et un nucléotide triphosphate (GTP).

L'élongation se fait grâce à une peptidyl transférase qui permet de faire suivre les différents ARNt avec leur acide aminé correspondant.

La terminaison se fait par l'apparition du codon stop. Il n'y a plus alors de traduction. La séparation ARN messenger du ribosome porteur se réalise.

GÉNÈS ET SYSTÈME BUCCO-DENTAIRE

Le rôle des gènes dans l'élaboration du système osseux et dentaire commence à se divulguer. Des mécanismes d'initiation dans l'évolution et la croissance se dévoilent. Des articles récents sont parus à ce sujet dans le Bulletin de l'Académie nationale de chirurgie dentaire.

Le passé historique d'une des dernières grandes épidémies vient d'être confirmé microbiologiquement. Entre 1720 et 1722, la peste sévissait dans le midi de la France. Un charnier découvert à Marseille a permis, grâce à la biologie moléculaire appliquée par Raoult et collaborateurs, l'analyse d'une pulpe dentaire prélevée sur une canine incluse. Sur les restes pulvérulents de *Yersinia pestis*, le germe responsable de la peste, deux fragments de gène, *pla* et *rpoB*, ont été amplifiés, hybridés, ce qui confirme leur identification. Des échantillons datés de 1590, d'un deuxième charnier provençal, ont reproduit les mêmes résultats.

La pulpe dentaire est donc un matériel intéressant car préservé de la contamination tellurique, ce qui permet une mise à nu sans décalcification. D'autres recherches permettront la mise en évidence d'autres épisodes épidémiques pouvant être explorés et aboutir à un diagnostic de la cause de décès. L'ADN de la pulpe dentaire est donc aussi un outil pour l'analyse en paléomicrobiologie.

LE GÉNIE GÉNÉTIQUE

L'éthique impose le seul choix thérapeutique ou préventif.

L'unité du langage génétique permet l'introduction, la substitution ou l'élimination d'un gène dans un organisme récepteur différent du donneur. Grâce à des enzymes de restriction (*cf infra PCR*), on peut localiser le gène défaillant et le remplacer par l'introduction d'un gène actif. Cela permet ainsi la production par des germes ou des levures de substances qui étaient prélevées antérieurement chez des animaux (hormones...).

Cela permet aussi de fabriquer des vaccins à partir d'éléments connus comme antigéniques et qui ne sont plus supportés par l'agent infectieux tout entier tué, ou vivant inactivé, donc non pathogène.

Il permet aussi de transformer des tissus animaux pour les rendre compatibles à l'homme.

Le génie génétique intervient aussi pour modifier la capacité de défense des plantes et pour accroître leur rendement, ce sont alors des organismes génétiquement modifiés (OGM).

EMPREINTES GÉNÉTIQUES

Personnalisation de l'ADN – Séquences de type satellite

Ce sont Jeffreys et coll. (1985) qui rapportent pour la première fois des résultats concernant des empreintes spécifiques de chaque individu.

Des profils variables ont été obtenus, en hybridant de l'ADN génomique, coupé par une enzyme de restriction puis séparé par électrophorèse, à une sonde radioactive

reconnaissant des séquences de type minisatellite dispersées dans le génome, puis avec des sondes s'hybridant à des séquences de type microsatellite composées de motifs de bases simples répétés, par exemple : (GACA)₄, (GATA)₄ ou (GTG)₅.

Plusieurs améliorations techniques ont été proposées : hybridation directe dans le gel, utilisation de la chimioluminescence, etc. L'hybridation de sondes spécifiques de séquences répétées dans le génome des eucaryotes (mini et microsatellites) avec de l'ADN génomique s'est révélée fructueuse et les profils obtenus peuvent être appliqués à plusieurs niveaux d'analyse : comparaisons interspécifiques ou intraspécifiques entre individus. Plusieurs μg d'ADN génomique doivent être obtenus pour chaque échantillon à analyser. L'amplification par PCR permet d'utiliser des quantités moindres d'ADN génomique : quelques ng d'ADN sont nécessaires.

On peut ainsi travailler sur un échantillon très petit : moins de 1 μg d'ADN, ou à partir d'une tache de sang, de sperme, de la salive, d'un cheveu par exemple.

Les empreintes génétiques peuvent atteindre des chiffres de probabilité très grande : on arrive maintenant à une chance sur 100 millions et récemment des milliards de milliards pour que deux individus différents aient la même empreinte, à l'exception des jumeaux monozygotes (fig. 3, 4 et 5).

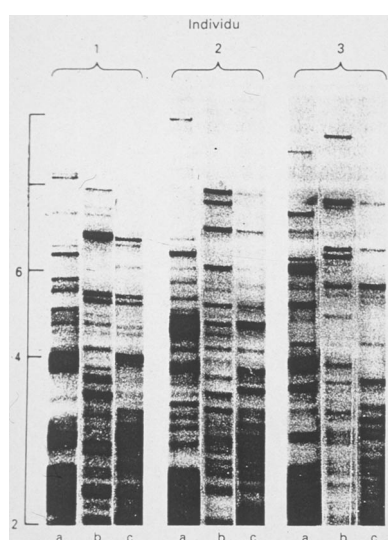


Fig. 3 – La technique d'analyse d'empreintes génétiques montre que les individus 1, 2 et 3 n'ont aucune bande identique, d'où absence d'identité (résultats analysés sur trois séquences d'ADN de chaque individu).

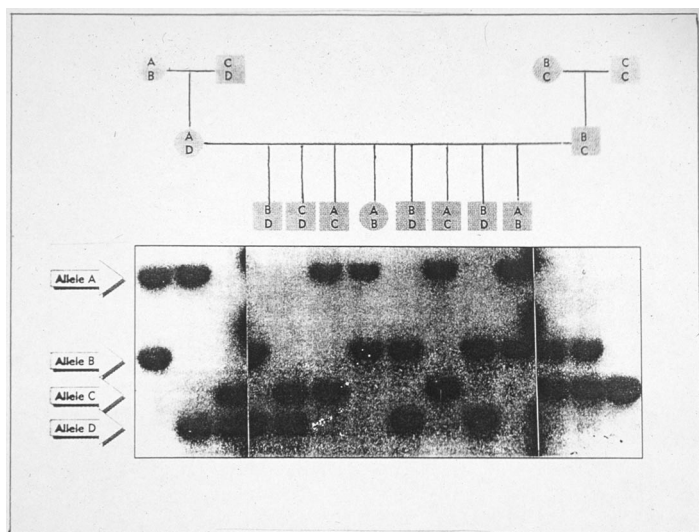


Fig. 4 – Filiation.

Les progénitures, ici de 2^e génération, révèlent toujours un des allèles de leurs parents (1^{ère} génération), c'est-à-dire soit A, soit B, soit C, soit D, et aussi de leurs grands-parents (1^{ère} génération) A, B, C, D.

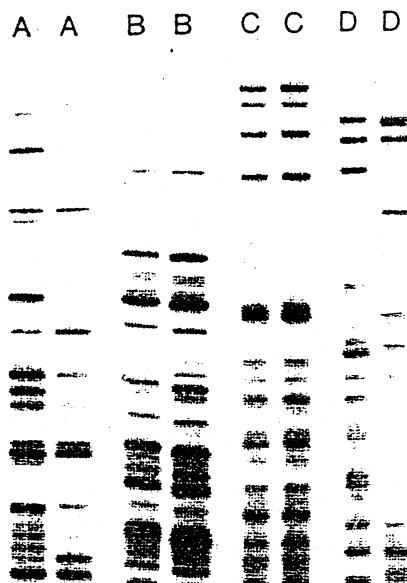


Fig. 5 – Empreintes génétiques de l'ADN de deux jumeaux AA – BB – CC – DD.
On remarque la concordance chez les deux B et les deux C (homozygotie).
AA et DD sont hétérozygotes.

La salive comme support d'analyse génétique

L'expertise génétique en matière d'enquête judiciaire utilise avec beaucoup de succès la technique "d'empreinte génétique". Cette technique nécessite une quantité infime de matériel. Ainsi on peut révéler l'identité génétique à partir de l'ADN sur un demi-timbre poste humidifié avec de la salive avec une certitude de 99,99 %. Une surface de 1 cm sur 2 fournit suffisamment d'ADN à partir de la salive pour effectuer le test.

L'analyse d'ADN en criminalité

Elle découle des résultats de comparaison d'analyse d'empreintes génétiques sur des prélèvements biologiques (salive, sang, sperme, cheveux, etc).

En comparant la(les) bande(s) révélée(s) par analyse de l'échantillon du prélèvement sur la victime et celle de l'échantillon prélevé sur le suspect, on peut en déduire l'identité. Les régions concordantes correspondent à un profil statistique. Il y a une chance sur 10^{12} humains de retrouver une concordance parfaite (fig. 6).

En France on refait l'analyse en criminologie sur dix concordances afin d'éliminer les artefacts possibles. Actuellement, on peut aller jusqu'à seize et même vingt-cinq concordances.

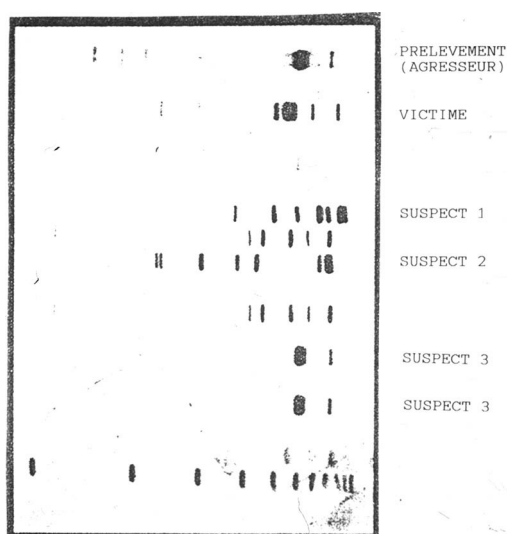


Fig. 6 – La comparaison entre les prélèvements (A) de l'agresseur sur la victime, (V) de la victime et (1, 2 et 3) de trois suspects, montre la concordance entre les prélèvements (A) et (3).

POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR)

La biologie moléculaire comprend un ensemble de techniques, générées par les connaissances de la biologie fondamentale, pour rechercher et identifier des séquences nucléiques.

Les techniques d'amplification élective de séquences d'acides nucléiques sont apparues autour de 1985. Elles permettent, entre autres, la connaissance exacte des gènes, de séquences d'acides nucléiques, ce qui permet de différencier les formes habituelles (normales) des variants (mutations).

La *polymerase chain reaction (PCR)* est une technique qui amplifie une séquence d'ADN, et permet d'en réaliser de très nombreuses copies (des millions).

Pour isoler la séquence à étudier, il y a des outils différents.

Hybridation

Connaissant la nature et la morphologie de l'ADN, il faut séparer les deux brins par la chaleur, par exemple (94°C).

Puis, par une sonde nucléique (fragment d'ADN ou d'ARN connu) qui va être spécifique de la séquence dont elle est complémentaire, localiser ainsi le morceau à amplifier.

Technique de Southern, 1975

L'ADN génomique est coupé par des enzymes de restriction. Les différents morceaux vont migrer sur un gel de nitrocellulose grâce à l'électrophorèse. Les morceaux séparés sont placés sur une membrane de nylon et hybridés.

Technique PCR

La séquence reconnue à amplifier va être limitée par deux amorces connues qui vont se fixer complémentaiement (vers 50°C) au début et à la fin de la séquence. Alors, une polymérase active à la température de 72°C (polymérase de germe *Thermus aquaticus* ou Taq) permet la répliation de la séquence. Les amorces présentes en grand excès vont à nouveau se fixer sur les séquences réalisées quand la température redescend à 50°C. Puis, sous l'action de la Taq à 72°C, nouvelle synthèse puis abaissement à 50°C... Chaque fois l'extension aboutit à un doublement de la séquence choisie. En 5 minutes environ, on obtient 30 à 40 cycles sans changer la polymérase.

Cette technique permet, après prélèvement chez le malade de produits biologiques (liquides ou solides) :

- le diagnostic de l'agent responsable en urologie (*chlamydia*, gonocoque, mycobactéries...);
- le typage tissulaire.

Elle intervient dans les diagnostics oncologiques.

CONCLUSION

L'ADN un est langage universel.

Tous les hommes ne sont pas des saints. Des desseins diaboliques ne doivent pas dessiner le destin biologique, sociologique ou politique de l'humain.

Une éthique rigoureuse doit s'imposer dans les choix du génie génétique. Il devrait en être ainsi car "*l'homme est un dieu tombé qui se souvient des cieux*".