Chroniques génomiques

Le bonheur est dans le gène

Bertrand Jordan

La déclaration d'indépendance des États-Unis (4 juillet 1776) affirme que les droits inaliénables de tout être humain sont « la vie, la liberté et la recherche du bonheur » (*Life, liberty and the pursuit of happiness*). Le bonheur fait donc en quelque sorte partie des droits constitutionnels de tout citoyen de cette nation... et il est l'objet de recherches assidues mobilisant les techniques de la génomique et publiées dans des revues tout à fait sérieuses. C'est ainsi qu'un article récent [1] soutient que « Le gène *MAOA* prédit le bonheur chez les femmes » (*The MAOA gene predicts happiness in women*).

De quoi s'agit-il ?

Situons d'abord le gène *MAOA* : il code pour l'isoenzyme A de la monoamine oxydase, une enzyme qui inactive l'adrénaline, la sérotonine et la dopamine en les déaminant¹. L'isoenzyme *MAOA*, codée par un gène situé en Xp11.3, présente un polymorphisme du type VNTR qui aboutit à deux génotypes : *MAOA-L*, dans lequel l'activité de l'enzyme est faible, et *MAOA-H* qui correspond à une forte activité. Les auteurs ont trouvé, dans leur échantillon de population, une corrélation entre « le bonheur » chez les personnes de sexe féminin et la présence de l'allèle le moins actif du gène *MAOA*. Mais comment est quantifié le bonheur² ? La mesure est fondée sur les déclarations des participants à l'étude, selon une méthodologie apparemment bien établie, l'échelle en quatre points de Lyubomirsky [2]³, qui est censée mesurer la sensation subjective de bonheur – nous y reviendrons. Quant à l'échantillon de population, il provient d'une étude de cohorte dans la population générale (www.nyspi.org/childcom) et comprend

CoReBio PACA, case 901,
parc scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 9, France.
bertrand.jordan@univ-amu.fr

345 sujets « caucasiens » (blancs), soit 193 femmes et 152 hommes, âgés en moyenne de 33 ans.

Quels sont donc les résultats ? L'échelle de mesure s'étend de 1 (pas du tout heureux) à 7 (parfaitement heureux), les scores observés au sein de l'échantillon vont de 2,25 à 7, et la valeur moyenne est de 5,37 avec une déviation standard de presque une unité (0,97) : les sujets se déclarent en général plutôt heureux, comme dans la plupart des études de ce type. L'influence de l'allèle du gène *MAOA* s'avère inexistante chez les hommes, puisque la valeur moyenne pour ceux qui possèdent la version *MAOA-H* est de 5,24, et de 5,23 s'il s'agit de *MAOA-L*. Chez les femmes, en revanche, on passe de 5,30 pour celles qui n'ont aucun allèle *MAOA-L* à 5,50 pour un allèle et à 5,83 pour deux⁴. Cette différence persiste après que l'on ait corrigé les résultats pour une série de facteurs influençant le bonheur, dont l'impact est estimé d'après les travaux précédents des mêmes auteurs. Un intéressant tableau (Tableau 1 de [1]) indique, par exemple, que le fait d'être marié ajoute 0,187 points de bonheur (toujours sur une échelle de 1 à 7), qu'avoir un emploi en apporte 0,344, et qu'être atteint d'une maladie mentale en enlève 0,749, tandis que le niveau de revenus n'a aucun impact. Après ces corrections (qui tiennent aussi compte de la santé physique, de l'âge et même de la « religiosité »), l'effet reste nul chez les hommes et notable chez les femmes : plus 0,261 pour un allèle *MAOA-L* et 0,522 pour deux⁵. Le bonheur, tel qu'il est mesuré dans cette étude, apparaît donc lié de manière

¹ Des inhibiteurs de la monoamine oxydase sont employés pour le traitement de la dépression.

² Notons que le mot anglais *Happiness* a un sens un peu moins fort que le terme français correspondant, il se situe quelque part entre « bien-être » et « bonheur » proprement dit.

³ Constituée de questions comme « Dans l'ensemble, je suis une personne heureuse » ou « Dans l'ensemble, je ne suis pas très heureux(se) ».

⁴ Rappelons que le gène est porté par le chromosome X.

⁵ Ces derniers chiffres se réfèrent à la fraction de déviation standard, mais comme celle-ci est très proche de 1 (0,97), ils expriment aussi l'incrément de bonheur en valeur absolue.

significative aux allèles du gène *MAOA* portés par les sujets féminins, et les auteurs terminent en souhaitant la poursuite de ces travaux sur des échantillons de population plus importants.

Indépendamment de la question de la mesure du bonheur, sur laquelle je vais bien sûr revenir, le résultat de ces travaux semble assez paradoxal puisque l'allèle en cause a été relié, dans des études précédentes, à l'agression et à des comportements antisociaux [3] : dans la base de données OMIM (*On-line mendelian inheritance in man*, <http://omim.org/entry/309850>), le phénotype correspondant est *Anti-social behavior following childhood maltreatment...* Plusieurs articles décrivent diverses corrélations entre allèles du gène *MAOA* et comportement (voir l'article [1] pour les références), et l'on peut échafauder des hypothèses biologiques pour concilier ces différents résultats, ce dont les auteurs ne se privent pas.

L'hérabilité et les locus génomiques du bonheur

Pour en revenir au bonheur, il existe toute une littérature portant sur son hérabilité, et des balayages du génome ont été pratiqués à la recherche des gènes correspondants. Voyons les résultats présentés par un article récent [4], qui rapporte une étude de jumeaux de grande ampleur. Les auteurs ont rassemblé un échantillon de près de dix mille jumeaux dont la sensation de bonheur (cette fois on précise bien, contrairement à l'article déjà cité [1], qu'il s'agit du bonheur subjectif, *Subjective Happiness*, abrégé en HAP) a été mesurée, toujours avec l'échelle de Lyubomirsky mais selon une version dont le score s'étale de 4 à 28. La valeur moyenne de HAP tourne autour de 23 et varie peu selon le sexe ou l'âge ; la concordance entre jumeaux monozygotes est de 0,42 pour les femmes, 0,19 pour les hommes, et elle tombe, pour les faux jumeaux, à 0,17 pour les femmes et 0,08 pour les hommes. Rappelons que ce qui signe le plus directement une influence génétique est la différence de concordance entre vrais et faux jumeaux, plus que sa valeur absolue. Les auteurs arrivent ainsi à une hérabilité de 0,22, donc assez faible, pour les hommes, et de 0,41 pour les femmes, du même ordre que ce que l'on observe pour la maladie de Crohn ou le diabète de type 2. Les auteurs ont ensuite tenté un balayage du génome, fondé sur un maillage de 3 600 minisatellites, assez lâche par rapport aux GWAS récents qui examinent 500 000 snp. Celui-ci n'a fourni que deux localisations potentielles sur les chromosomes 1 et 19, mais avec un *Lod score* inférieur à 3⁶ qui n'incite pas à les prendre très au sérieux. La seule conclusion relativement solide est donc une hérabilité marginale chez les hommes mais

notable chez les femmes, ce qui peut inciter à la recherche de « gènes du bonheur ».

Que mesure-t-on ?

Il est temps, évidemment, de s'interroger sur la caractéristique que sont censées quantifier, avec trois ou quatre chiffres significatifs (!), ces différentes études. Caractéristique que l'article de Chen *et al.* [1] appelle « Bonheur » (*Happiness*) sans aucune réserve, tandis que Bartels *et al.* [4] prennent au moins la précaution de préciser « bonheur subjectif » (*Subjective happiness*). Il est clair en effet que l'on ne mesure pas le bonheur « en soi », mais l'impression subjective de bonheur ressentie par les personnes que l'on interroge – il ne peut guère en être autrement, à moins de découvrir des biomarqueurs qui objectiveraient cette sensation. Mais, plus grave, aucun de ces chercheurs ne semble s'être interrogé sur le fait que l'on mesure, non le bonheur subjectif, mais *ce qu'en disent* les personnes interrogées. La nuance est de taille, car il est certain que des facteurs culturels interviennent puissamment à ce niveau. Aux États-Unis,

où le bonheur fait partie des droits constitutionnels, où le sourire automatique est de mise dans toute rencontre et où la question rituelle « *How are you today ?* » appelle la non moins rituelle réponse « *Fine !* », on peut penser qu'il est difficile de se dire (de s'avouer) peu heureux. Il serait intéressant de savoir quelle serait la valeur obtenue sur la même échelle de bonheur subjectif en France. Et une telle mesure n'aurait probablement eu aucun sens au Japon il y a encore quelques

décennies, dans une culture où l'individu avait fort peu de place en dehors de son réseau social et de son faisceau d'obligations. À la limite, la tendance héréditaire liée à l'allèle *MOA-L* chez les femmes pourrait être celle du conformisme plutôt que celle du bonheur subjectif.

Des travaux bâtis sur du sable ?

Il est assez impressionnant de constater l'abondance des travaux sur « le bonheur », déployant un important appareil expérimental et statistique à partir d'une variable dont la mesure est aussi contestable. Une rapide interrogation de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

© Charles M. Schulz (1922-2000).

⁶ Rappelons que le *Lod score* (*Logarithm of the odds*) est une évaluation statistique de la probabilité que le résultat obtenu soit dû au hasard. On considèrerait, dans les années 1990, qu'un *Lod score* supérieur à 3 était assez concluant, mais lorsque le nombre de paramètres mesurés est très grand (comme dans les balayages du génome), ce critère n'est pas assez restrictif.

montre plus de trois mille articles dont le titre ou l'abstract contiennent *Happiness*, et encore 765 où il figure dans le titre (dont 73 en 2011). Notons toutefois que cette littérature scientifique ne fait pas toujours montre de la naïveté qui (me semble-t-il) caractérise l'article de Chen *et al.* [1] ; une intéressante étude intitulée *Explaining happiness* [5], publiée il y a une dizaine d'années dans *Proc Natl Acad Sci USA*, fait preuve de bien plus de recul et, tout en utilisant le concept, examine de manière détaillée et critique les différentes théories à ce sujet et les confronte aux abondantes données expérimentales disponibles. Elle mérite d'être lue pour relativiser le jugement peu flatteur que l'on pourrait porter sur ce domaine de recherche si l'on se limitait à la lecture de travaux comme celui qui a motivé cette chronique. ♦

The happiness gene

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Chen H, Pine DS, Ernst M, *et al.* The MAOA gene predicts happiness in women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012 ; 4 août (online).
2. Lyubomirsky S, Lepper HS. A measure of subjective happiness: preliminary reliability and construct validation. *Social Indicators Research* 1999 ; 46 : 137-55.
3. McDermott R, Tingley D, Cowden J, *et al.* Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 2118-23.
4. Bartels M, Saviouk V, de Moor MH, *et al.* Heritability and genome-wide linkage scan of subjective happiness. *Twin Res Hum Genet* 2010 ; 13 : 135-42.
5. Easterlin RA. Explaining happiness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 11176-83.

TIRÉS À PART

B. Jordan

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable – et croissante – dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris, France

Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique) : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **EDK**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :